

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Anatomía y Embriología Humana II



**BAROREFLEJO EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL:
BASES ANATOMOFUNCIONALES Y APLICACIÓN
CLÍNICA**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Emilio López – Vidriero Tejedor

Bajo la dirección de los doctores

Luis Alfonso Arráez Aybar

Emilio López – Vidriero Abelló

Madrid, 2004

ISBN: 84-669-2608-9

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA**



DEPARTAMENTO DE ANATOMÍA Y EMBRIOLOGÍA HUMANA II

**BARORREFLEJO EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL.
BASES ANATOMOFUNCIONALES
Y APLICACIÓN CLÍNICA**

Memoria presentada por:
Emilio López-Vidriero Tejedor
Para la obtención del grado de Doctor

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA**

DEPARTAMENTO DE ANATOMÍA Y EMBRIOLOGÍA HUMANA II

**BARORREFLEJO EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL.
BASES ANATOMOFUNCIONALES
Y APLICACIÓN CLÍNICA**

Memoria presentada por:
Emilio López-Vidriero Tejedor
Para la obtención del grado de Doctor

AGRADECIMIENTOS

A mi familia, pilar básico de mi vida:

A mis abuelos, que siempre me acompañan dondequiera que estoy

A mi padre, Emilio, mi ejemplo, el espejo en el que me reflejo

A mi madre, Angela, mi apoyo, el báculo sobre el que me mantengo y el diccionario entre mi padre y yo

A mi hermana Iciar, mi orgullo, el libro del que tanto aprendo y al que tanto quiero

A mi hermana Rosa, mi ilusión, la sonrisa que me ilumina y me da alegría

A la Cátedra de Anatomía II de la Universidad Complutense que, desde que fui alumno interno en la facultad, siempre me ha acogido y ayudado

Al Dr Luis Arráiz por su confianza en este proyecto y por guiar mis pasos

Al Departamento de Fisiología de la Universidad Complutense: a Eva, a Natalia, a David, a Christian, a Vicente y los demás, por su amistad, por su apoyo, por su ayuda y por servirme de incentivo en este proyecto

A la Unidad de Hipertensión del Hospital Universitario Gregorio Marañón en la que tanto he aprendido y crecido tanto científica como personalmente

A mis amigos de Sevilla: Isabel, María y Antonio que siempre me animaron a seguir

A todos aquellos que de una manera u otra han colaborado en que este proyecto se haya hecho, por fin, realidad

IN MEMORIAM:

Al Dr. “Rafa” García Robles, miembro de honor de esta tesis, a quien agradezco todo su cariño y de quien nunca dejaré de aprender...

ÍNDICE

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	10
1.1. El sistema nervioso autónomo	11
1.2. Control vasomotor central	13
1.2.1. Mecanismos hemodinámicos de control	13
1.2.2. Mecanismos Segmentarios	14
1.2.3. Mecanismo de Control de Tallo Cerebral	14
I. Centros de Control Bulbares Rostrales y Ventrolaterales	15
II. Estructura del bulbo	15
1.2.4. Mecanismos del Control Reflejo	18
I. Reflejos de los Barorreceptores	19
II. Reflejos de los Quimiorreceptores	19
III. Reflejos Somatosimpáticos: Dolor y Ejercicio	19
IV. Excitación Directa de las Neuronas del RVL mediante Hipoxia o Distorsión	19
1.2.5. Efectos de las Sustancias Circulatorias: Zonas Quimiosensibles	19
1.2.6. Control del Suprasegmento	21
1.2.7. Acoplamiento Cardiovascular-Comportamiento	22
1.3. Clasificación general de los receptores	23
1.4. Inervación de las arterias	25
1.5. Seno carotídeo	27
1.6. Evaluación de la función barorrefleja	38
1.6.1 Evaluación de la Función Barorrefleja	38
1.6.2 Trastornos Clínicos Asociados con Alteración de los Barorreflejos Aortocarotídeos	40
I. Alteración de la Función de los Barorreflejos Aortocarotídeos	40
II. Hipersensibilidad del Seno Carotídeo	41
1.7. Disfunción nerviosa autónoma en la hipertensión	43
1.7.1. Evidencia del Funcionamiento Anormal Autónomo	44
I. Aumento del Flujo Simpático y Disminución del Flujo Parasimpático	44
II. Niveles Plasmáticos de Noradrenalina y Adrenalina	44
III. Cinética de la Noradrenalina	46
1.7.2. Factores que Modifican la Estimulación Simpático neuronal	46
I. Barorreflejos	46
II. Hipótesis de la Reacción de Defensa	47

III. Personalidad _____	48
IV. La Hipótesis de la Adrenalina _____	48
V. Sensibilidad a la Sal _____	49
1.7.3. Reactividad y Respuesta Presora _____	49
1.8.HTA de bata blanca o aislada en la consulta _____	51
1.9. Hipertensión y síndrome de apnea del sueño _____	53
1.10. Hiperaldosteronismo primario _____	59
1.10.1. Introducción _____	59
1.10.2. Fisiopatología _____	59
I. Hiperaldosteronismo por adenoma _____	59
II. Hiperaldosteronismo idiopático _____	61
III. Hiperplasia adrenal primaria _____	62
1.10.3. Clínica _____	62
I. Síntomas _____	62
II. Hipertensión _____	63
1.10.4. Diagnóstico _____	63
I. Diagnóstico de presunción _____	63
II. Diagnóstico diferencial de hiperaldosteronismo _____	63
II.a. Test de prueba renina-aldosterona _____	64
i. Renina suprimida con aldosterona alta _____	64
ii. Renina suprimida con aldosterona baja _____	65
iii. Renina alta y aldosterona alta _____	65
iv. Renina no suprimida con aldosterona alta _____	65
II.b. Cociente aldosterona/renina _____	65
III. Diagnóstico fisiopatológico _____	65
III.a. Test bioquímico _____	65
i. Test de ritmo circadiano de la aldosterona _____	65
ii. Test postural de estímulo del sistema renina angiotensina-aldosterona _____	65
iii. Test de frenación del. Sistema renina angio-tensina _____	66
iv. Sobrecarga salina _____	66
v. Test del captopril _____	66
vi. Test de infusión de angiotensina II _____	67
vii. Test de fluorcortisona _____	67
viii. Estímulo con ACTH _____	68
IV. Diagnóstico de localización _____	68
IV.a. Cateterismo de venas suprarrenales _____	68
IV.b. TAC _____	69

IV.c. RMN	69
IV.d. Gammagrafía suprarrenal con frenación de dexametasona	69
1.10.5 Tratamiento	70
I. Tratamiento médico	70
I.a. Espironolactona	70
I.b. Triamterene	71
I.c. Antagonistas del calcio	72
I.d. Inhibidores de la enzima de conversión	72
I.e. Otras sustancias	72
i. Antagonistas de la dopamina	72
ii. Antagonistas de la dopamina	72
iii. Inhibidores de la esteroidogénesis	73
II. Tratamiento quirúrgico	73
1.11. Figuras del Capítulo Introducción	77
2. OBJETIVOS	97
3. MATERIAL Y MÉTODOS	99
3.1. Material	99
3.2. Métodos	105
3.2.1. Finapres	105
3.2.2. Técnica de medida de SBR	110
3.3. Figuras del Capítulo Material y Métodos	115
4. RESULTADOS	123
4.1. Tablas	123
4.1.1. Características generales según la etiología	123
I. Estadísticas	124
4.1.2. Características generales según el tratamiento hipotensor	128
I. Estadísticas	129
4.2. Gráficas	134
5. DISCUSIÓN	139
5.1. Técnicas de medida SBR	139
5.2. Valores de referencia SBR	146
5.2.1. Valores según los distintos métodos	146
5.2.2. Variación con la edad, tráfico simpático, respiración	147

5.2.3. Variaciones en diferentes patologías	150
5.3. HTA de bata blanca	153
5.4. Síndrome de apnea del sueño y su tratamiento con CPAP	157
5.5. Hiperaldosteronismo primario y su tratamiento con espironolactona	160
5.6. Tratamiento con alfa bloqueantes	163
5.7. Tratamiento con beta bloqueantes	166
5.8. Tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina IECAS	169
5.9. Tratamiento con antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARAI)	172
5.10. Tratamiento con antagonistas del calcio	175
6. CONCLUSIONES	179
7. BIBLIOGRAFÍA	181

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

En los últimos años, el Sistema Nervioso Autónomo (SNA) ha adquirido gran relevancia en el ámbito cardiovascular; a través, sobre todo, de su componente simpático, pero también del parasimpático y de los sistemas reflejos relacionados.

El Sistema Barorreflejo (SBR) forma parte del SNA ejerciendo el control sobre la presión arterial a corto plazo, latido a latido, a través de una compleja vía refleja que le permite mantener la homeostasis del medio interno; para ello es esencial el equilibrio entre simpático y parasimpático, así como, la integridad tanto anatómica como funcional.

El hecho de localizar los barorreceptores en un área tan reducida como el seno carotídeo es inversamente proporcional a su importancia y complejidad.

La trascendencia del Sistema Barorreflejo no radica sólo en su fisiología sino en las implicaciones que tiene su patología en la clínica tanto aguda, p.e. síndrome del fallo barorreflejo, como crónica, p.e. hipertensión arterial; e incluso su capacidad terapéutica a la hora de enlentecer ciertos trastornos del ritmo cardíaco p.e. taquicardia supraventricular paroxística. Además, dado el emergente valor de la actividad simpática como factor de riesgo cardiovascular, la posibilidad de poder evaluarla a través de la medición de la actividad barorreceptora y su control nos permite ejercer una actividad preventiva de gran valor para el paciente y la comunidad.

Tampoco hay que olvidar que los avances más trascendentes sobre el SBR han sido liderados por ilustres investigadores de nuestra propia facultad de Medicina de la UCM, alguno incluso merecedor del Premio Nóbel como el Prof. De Castro. Hecho éste que le otorga ese romanticismo que toda actividad investigadora debería conllevar y a su vez el orgullo de poder continuar con un ámbito investigador de tradición tan arraigada.

Resumiendo, tanto la anatomía, la fisiología, la histología, la fisiopatología, la terapéutica, la preventiva e incluso la historia son un gran estímulo para el estudio de este sistema vital.

1.1 EL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

El SNA ejerce control sobre las funciones de muchos órganos y tejidos del cuerpo. Junto con el sistema endocrino, ocasiona los ajustes finos necesarios para lograr un medio interno óptimo en el organismo⁽¹⁾.

Al igual que el sistema Nervioso Somático (SNS), tiene neuronas aferentes, conectoras y eferentes. Los impulsos se originan en receptores viscerales y viajan a través de vías aferentes hasta el sistema Nervioso Central, donde son integrados a través de neuronas conectoras en diferentes niveles y luego salen por medio de vías eferentes hacia los órganos efectores viscerales⁽²⁾. (Fig 1)

Las vías eferentes están formadas por neuronas preganglionares y posganglionares. Los cuerpos celulares de las neuronas preganglionares se ubican en el asta gris lateral de la médula espinal y en los núcleos motores de los nervios craneanos III, VII, IX y X. Los axones de estos cuerpos celulares hacen sinapsis en los cuerpos celulares de las neuronas posganglionares que se unen para formar ganglios fuera del sistema Nervioso Central⁽³⁾.

El control ejercido por el SNA es difuso, dado que un axón preganglionar puede hacer sinapsis con varias neuronas posganglionares. Grandes colecciones de fibras aferentes y eferentes y sus ganglios asociados forman los plexos autónomos en el tórax, el abdomen y la pelvis. (Fig 2)

Los receptores viscerales incluyen quimiorreceptores, barorreceptores y osmorreceptores. Existen receptores para el dolor en las vísceras, y algunos tipos de estímulo, como la hipoxia o el estiramiento, pueden producir dolor extremo.

El SNA inerva las estructuras involuntarias como el corazón⁽⁴⁾, los músculos y las glándulas. Está distribuido en la totalidad de los sistemas nerviosos central y periférico; tiene dos divisiones: el simpático y el parasimpático. Esta división se hace sobre la base de diferencias anatómicas, de los neurotransmisores y de los efectos fisiológicos⁽⁵⁾. (Fig 3)

El sistema simpático es la división más grande del SNA y se distribuye ampliamente en todo el cuerpo e inerva el corazón y los pulmones, el músculo de las paredes de muchos vasos

sanguíneos, los folículos pilosos y las glándulas sudoríparas y muchas vísceras abdominopelvianas.

Su función, de forma somera, es la de preparar al organismo para una emergencia⁽⁶⁾; la frecuencia cardíaca aumenta, se contraen las arteriolas de la piel y el intestino, se dilatan las del músculo esquelético y se eleva la presión arterial. Existe una redistribución de sangre, de modo que abandona la piel y el tracto gastrointestinal y pasa hacia el encéfalo, el corazón y el músculo esquelético. Además los nervios simpáticos dilatan las pupilas, inhiben el músculo liso de los bronquios, el intestino y la pared vesical, y cierran los esfínteres. Se produce piloerección y sudoración.

Las neuronas del sistema simpático emergen del SNC y discurren hasta los ganglios simpáticos cerca de la médula espinal. Forman sinapsis con las neuronas posganglionares, utilizando la acetilcolina como neurotransmisor. Las neuronas posganglionares discurren hasta órgano efector, donde la noradrenalina actúa como neurotransmisor final^(7,8). En este sistema hay una neurona preganglionar, relativamente corta, desde el SNC y una neurona posganglionar larga, que discurre entre los ganglios y la periferia.

El sistema parasimpático, que tiene una distribución craneolumbar, se organiza de modo que una neurona larga discurre del SNC al ganglio localizado cerca del órgano efector. En este ganglio, la neurona preganglionar forma sinapsis con una neurona posganglionar, que inerva el órgano diana. En contraste con el sistema nervioso simpático, la acetilcolina es el neurotransmisor en los ganglios parasimpáticos y en la placa Terminal⁽⁹⁾. (Fig 3). Su función a grandes rasgos está dirigida a conservar y restablecer la energía; la frecuencia cardíaca disminuye, las pupilas se contraen, aumenta el peristaltismo⁽¹⁰⁾ y la actividad glandular, los esfínteres se abren y la pared vesical se contrae.

1.2 CONTROL VASOMOTOR CENTRAL

El sistema nervioso central desempeña un papel crítico en la regulación de la presión arterial a corto y largo plazo. La regulación a corto plazo se ejerce segundo a segundo con la modulación de la actividad de las neuronas simpáticas posganglionares y cardiovagales. La regulación a largo plazo se ejerce, además, con el control hormonal y nervioso del volumen sanguíneo.

1.2.1 Mecanismos hemodinámicos de control

El cerebro puede regular la presión arterial contribuyendo en los mecanismos que controlan las relaciones:

- 1) Presión arterial = resistencia periférica total (RPT) x gasto cardiaco (GC).
- 2) $RPT = R_1 + R_2 + R_3 \dots$ (Donde R es la resistencia en un lecho vascular determinado).
- 3) $GC = \text{volumen de latido} \times \text{frecuencia cardiaca (FC)}$.
- 4) Volumen de latido = llenado ventricular x fuerza contráctil.

Las neuronas simpáticas posganglionares, a través de su inervación sobre los vasos sanguíneos, médula suprarrenal y corazón, controlan la presión arterial aumentando o disminuyendo la RPT, generalmente mediante efectos selectivos y diferenciales sobre los lechos vasculares específicos o las resistencias vasculares regionales de lechos selectivos o sobre el gasto cardiaco. El GC puede modificarse cambiando el volumen de las venas mayores (vasos de capacitancia), influyendo por lo tanto en el llenado cardiaco, y/o mediante la regulación de la fuerza contráctil cardiaca y/o la FC.

La regulación nerviosa es el resultado de los efectos de las descargas de las neuronas simpáticas posganglionares, que derivan a su vez de las preganglionares de la médula espinal. Estas últimas representan los efectores principales de los centros cardiovasculares del cerebro. Mientras una vez se creyó que las neuronas simpáticas preganglionares descargaban en masa, ahora se acepta que su descarga es altamente diferenciada con vasoconstricción en determinados lechos y con patrones adecuados para diferentes comportamientos. Por ejemplo durante la comida el flujo de sangre puede ser dirigido hacia el intestino a expensas

del músculo esquelético. Durante los comportamientos de defensa, sucede a la inversa. En vista de que la presión arterial refleja la suma de la resistencia de los lechos individuales, es posible que los grandes cambios del flujo sanguíneo a un órgano sean contrarrestados por cambios en dirección opuesta en otro órgano, y, puedan tener como resultado la ausencia de cambios netos en la presión arterial. (Fig 5)

1.2.2 Mecanismos segmentarios

Las neuronas simpáticas preganglionares se localizan en las columnas intermediolaterales de los segmentos torácico y lumbar superior de la médula espinal. Sus axones surgen a través de las raíces ventrales para inervar las neuronas simpáticas posganglionares en los ganglios simpáticos, que a su vez inervan los vasos sanguíneos y el corazón (Fig4). También inervan directamente las células cromafines de la médula suprarrenal, gobernando por lo tanto la liberación de las hormonas adrenalina y noradrenalina. Las neuronas simpáticas preganglionares están organizadas topográficamente dentro de la médula espinal los segmentos torácicos superiores inervan la cabeza, los lumbares inervan los vasos sanguíneos de las piernas y los niveles intermedios inervan las vísceras. (Tabla A)

Las neuronas preganglionares están activadas espontáneamente (tónicamente) y, normalmente generan un fondo de actividad simpática (tono), que impone un fondo de vasoconstricción correspondiente, contractilidad cardíaca y secreción de catecolaminas suprarrenales. Esta actividad tónica es necesaria para mantener el reposo (normal) presión arterial y la FC. Las reducciones de la descarga neuronal preganglionar tienen como resultado una caída de la presión arterial, mientras que la excitación tiene como resultado una elevación de la presión arterial. La actividad tónica de las neuronas preganglionares medulares se genera normalmente mediante señales excitadoras que se originan en centros más altos. La interrupción de estos estímulos después de la sección de la médula cervical ocasiona un colapso de la presión arterial (también llamado choque medular).

1.2.3 Mecanismo de Control de Tallo Cerebral

El bulbo raquídeo es el área central integradora del cerebro en el control de la circulación. Las neuronas localizadas en regiones definidas con precisión:

- 1) Generan el fondo excitador crónico transmitido a las neuronas medulares preganglionares y son responsables de mantener los niveles normales en reposo de la presión arterial.
- 2) Integran la mayoría de reflejos que regulan la presión arterial;
- 3) Acoplan miles de señales generadas en áreas superiores del cerebro durante el comportamiento con patrones circulatorios adecuados;
- 4) Perciben las señales metabólicas y hormonales importantes en la regulación de la presión arterial para inducir respuestas circulatorias específicas, y
- 5) Funcionan como los objetivos principales de los medicamentos que actúan en el cerebro para disminuir la presión arterial⁽¹¹⁾.

I. Centros de Control Bulbares Rostrales y Ventrolaterales

La fuente principal de la excitación tónica de las neuronas simpáticas preganglionares es un pequeño grupo de neuronas que se encuentra en la medulla oblonga rostral ventrolateral, concretamente el área C 1 del núcleo reticular rostral ventrolateral (RVL)⁽¹²⁾.

Las neuronas críticas parecen ser una pequeña población de neuronas del grupo C1 que sintetizan adrenalina y/o las neuronas en su proximidad inmediata, las cuales de forma directa (monosinápticamente) inervan las neuronas preganglionares. Electrofisiológicamente, estas neuronas reticulomedulares del RVL están espontáneamente activadas y descargan con un ritmo sincronizado con la frecuencia cardíaca. La ritmicidad cardíaca es impuesta por la inhibición fásica de la estimulación del barorreceptor. De forma inversa, la supresión del barorreceptor excita estas neuronas.

Las neuronas del RVL excitan las neuronas preganglionares y elevan la presión arterial y la FC. Cuando son inhibidas o están dañadas, su ausencia reduce la descarga de fondo de las neuronas preganglionares, lo que da como resultado vasodilatación y una caída de la presión arterial, así como disminución de la frecuencia cardíaca. Se cree que la excitación de las neuronas preganglionares por las neuronas del RVL es mediada por la liberación del aminoácido neurotransmisor excitador L-glutamato.

Existen muy pocas neuronas vasomotoras del RVL, están altamente colateralizadas y tienen efectos potentes sobre las neuronas preganglionares. Sin embargo, están incrustadas en una

rica red de neuronas en un tracto que corre entre el núcleo del tracto solitario (NTS) y la médula ventral formada por muchas neuronas que expresan una amplia gama de neurotransmisores y moduladores que forman la red autónoma principal del cerebro.(Fig 6)

II. Estructura del bulbo

La estructura interna del bulbo raquídeo como la de otras partes del tronco cerebral ha sido estudiada principalmente en secciones transversales por una combinación de métodos experimentales e histológicos y reconstrucciones tridimensionales también basadas en secciones transversales seriadas. (Fig 7)

En la sección justamente por encima de la decusación de las pirámides, la sustancia gris central ocupa una posición cercana a la superficie dorsal del bulbo raquídeo, contiene tres núcleos importantes. Un grupo prominente de grandes células nerviosas motoras esparcidas entre fibras mielinizadas está situado en la parte ventromedial de la sustancia gris central. Es el núcleo del nervio hipogloso. Se extiende cranealmente hacia la parte abierta del bulbo raquídeo donde está situado bajo la parte media del triángulo del hipogloso en el suelo del IV ventrículo. Inmediatamente adyacentes al núcleo del hipogloso están otros varios grupos más pequeños de células nerviosas, colectivamente denominados complejo perihipogloso o sustancia gris perihipoglosa. Ninguno de estos dos términos tiene más que la significación topográfica, pues de ninguno de ellos se sabe que esté relacionado con el nervio hipogloso o con su núcleo. Incluidos en el complejo están: el núcleo intercalado (de Staderini), el núcleo "sublingual" (de Roller), el núcleo prehipogloso, y el núcleo paramediano⁽¹³⁾ dorsal (reticular), que contienen células sugestivas, por sus características, de tener conexiones reticulares que han sido definitivamente atribuidas al núcleo paramediano.

Las conexiones aferentes viscerales y gustativas han sido atribuidas al núcleo intercalado, pero hay datos más convincentes de que los núcleos perihipoglosos se proyectan en general al cerebelo, al menos en el gato⁽¹⁴⁾ y el mono⁽¹⁵⁾. En el núcleo hipogloso se ha descrito una representación topográfica de la musculatura lingual.

Dorsolateral al núcleo hipogloso hay un segundo grupo de células, el núcleo dorsal del vago. Es un núcleo mixto, que contiene células de dos tipos diferentes. De las células grandes salen las fibras finas que inervan músculo liso; las células en forma de huso, más pequeñas, pueden estar posiblemente relacionadas con los impulsos aferentes viscerales. Por otro lado, muchos

autores creen que todas las fibras aferentes viscerales vagas terminan en el núcleo del fascículo solitario. A un nivel más alto, el núcleo dorsal del vago está situado lateral al núcleo del hipogloso en el suelo del IV ventrículo y corresponde en posición al triángulo del vago. (Fig 8)

Un tercer grupo de células está situado dorsolateral al núcleo dorsal del vago a este nivel. Es el núcleo del fascículo solitario (fig. 7-C), y está íntimamente relacionado con un grupo de fibras descendentes que constituyen el fascículo de igual nombre. En el extremo caudal del bulbo raquídeo, estos dos núcleos se funden en una posición dorsal al conducto central. A medida que el núcleo del fascículo solitario sigue hacia arriba, pasa a estar situado más profundamente en el bulbo raquídeo, sobre la cara ventrolateral del núcleo dorsal del vago con el cual está prácticamente fundido. El fascículo solitario recibe fibras aferentes de los nervios vago (X), glossofaríngeo (IX) y facial (VII) que entran en el núcleo en ese orden, de abajo arriba, llevándole la sensibilidad gustatoria de la mucosa de la lengua, paladar (facial, glossofaríngeo y vago) y, según muchos autores, sensibilidad visceral de la faringe (glossofaríngeo y vago) y del esófago y la porción abdominal del tubo alimentario (vago). En esta distribución cráneo-caudal hay algún grado de sobreposición^(16,17).

Las células nerviosas del núcleo solitario son más pequeñas que las del núcleo dorsal del vago. Se supone que sus axones se proyectan al tálamo y quizá desde allí a la corteza cerebral, aunque los intentos experimentales de demostrarlo en el gato han fracasado⁽¹⁸⁾. El mismo estudio demostró conexiones con el núcleo dorsal del vago y el núcleo ambiguo. Hay datos de que el núcleo solitario se proyecta niveles superiores de la médula espinal por el fascículo solitario espinal tanto en el hombre⁽¹⁹⁾, como el gato⁽¹⁴⁾. Se considera el núcleo de fibras de la médula espinal, corteza cerebral y cerebelo⁽²⁰⁾. Las células nerviosas agregadas en una posición ventrolateral al núcleo del fascículo solitario han sido llamadas algunas veces núcleo parasolitario⁽²¹⁾.

Numerosos islotes de sustancia gris están esparcidos en el centro de la porción ventrolateral del bulbo. Ocupan un área libremente recorrida por fibras nerviosas que discurren en todas direcciones y que por eso es llamada la formación reticular. Está presente en todos los niveles del bulbo raquídeo y se extiende hacia arriba en la calota del puente y del mesencéfalo; aunque no hay una clara demarcación entre las formaciones reticulares de varias regiones.

La sustancia blanca sufre una importante reorganización por encima de la decusación de las pirámides. Las pirámides contienen fibras corticonucleares y córticospinales. Las pirámides dirigidas hacia los muchos núcleos de los pares craneales, forman dos grandes agrupaciones en la parte ventral de la sección a cada lado de la fisura mediana anterior. Dorsalmente, están relacionadas con los núcleos olivares accesorios y la decusación de los lemniscos.

1.2.4 Mecanismos del Control Reflejo

El bulbo raquídeo es también crítico en la integración de la mayoría de reflejos que controlan la presión arterial. La mayoría de la actividad refleja es mediada a su vez por la regulación barorrefleja de la frecuencia de descarga de las neuronas del RVL⁽²²⁾.

I. Reflejos de los Barorreceptores

Los barorreflejos se inician en respuesta a la estimulación de los receptores sensibles a la distensión en los barorreceptores carotídeos y aórticos, inervados por las ramas de los pares craneales IX (glossofaríngeo) y X (vago)⁽²³⁾. (Fig 9)

Los mecanorreceptores aferentes viajan en el X par craneal (vago). La estimulación barorrefleja causa inhibición de la actividad nerviosa simpática, lo que tiene como resultado vasodilatación, caída de la presión arterial y disminución de la FC, esta última resultante de la excitación cardiovagal y de la inhibición cardiosimpática.

Los barorreceptores aferentes terminan en neuronas dentro de regiones circunscritas del NTS, junto con otras aferentes viscerales. De esta forma, el NTS es homólogo del cuerno dorsal de la médula espinal. La información de los barorreceptores recibida en el NTS es enviada a través de la red de neuronas entre el NTS y los núcleos vasomotores y cardiomotores de la medulla oblonga ventral, pero, principalmente, a una región tónica vasodpresora del bulbo caudal ventrolateral (CVL)⁽²²⁾. Las neuronas del NTS inhiben tónica y fásicamente las neuronas del RVL, liberando el neurotransmisor inhibitorio GABA. Probablemente, esta misma vía hace posible los reflejos simpático-inhibidores que derivan de otros receptores cardíacos y pulmonares. La estimulación de los barorreceptores actúa, por lo tanto, disminuyendo la presión arterial "disfacilitando" (p. ej., suprimiendo los excitadores) los impulsos del RVL en las neuronas preganglionares. De forma semejante, la reducción o la

interrupción de los estímulos de los barorreceptores aumenta la presión arterial "desinhibiendo" a las neuronas del RVL⁽²⁴⁾ (p. ej., suprimiendo la inhibición de los barorreceptores) y, a su vez, aumentando la excitación de las neuronas preganglionares.

La interrupción de la actividad de los barorreceptores, mediante denervación de los nervios barorreceptores periféricos o mediante lesiones del NTS, induce a vasoconstricción y elevaciones transitorias de la presión arterial por un estado crónico de aumento de la variabilidad de la presión arterial (labilidad) segundo a segundo, que también se asocia con una reactividad exagerada de la presión arterial durante el estrés.

II. Reflejos de los Quimiorreceptores

La estimulación de los quimiorreceptores arteriales de los cuerpos carotídeo y aórtico mediante hipoxia (o algunos agentes como el cianuro) excita las neuronas simpáticas⁽²⁵⁾ y hace aumentar la frecuencia de la ventilación sin alterar apreciablemente la FC. Cuando la ventilación está controlada (p. ej., en sujetos paralizados durante inmersión), la respuesta se modifica, acoplando la excitación simpática a la apnea inspiratoria y a la bradicardia. Esta última constelación representa un reflejo de conservación de oxígeno como el que se observa en los patos, focas y ballenas, y que puede producirse por la inmersión facial en los humanos.

El aumento de la actividad simpática, inducido por estimulación hipóxica de los quimiorreceptores carotídeos, es también mediado por neuronas del RVL. Sin embargo, mientras que los quimiorreceptores terminan en el NTS, la vía a través de la cual estas señales alcanzan el RVL es probablemente directa.

III. Reflejos Somatosimpáticos: Dolor y Ejercicio

Los aumentos de la presión arterial y de la FC estimulados por el dolor o el ejercicio muscular pueden activar el sistema simpático-suprarrenal. Estos impulsos aferentes se transmiten por pequeñas fibras mielinizadas y no mielinizadas de los nervios somáticos sensoriales. La vía consiste en una sinapsis inicial en neuronas del cuerno dorsal ipsilateral, una vía ascendente en el funículo ventrolateral y la terminación en las neuronas dorsales y contralaterales del RVL. La alteración del RVL contralateral, pero no ipsilateral del lado del estímulo, suprime las respuestas reflejas cardiovasculares al dolor o al ejercicio.

La excitación simpático-suprarrenal y la taquicardia en la fase de presión arterial elevada durante el ejercicio, o en respuesta al dolor, parece paradójica, ya que la presión elevada debería estimular los barorreceptores y reducir la FC. En estas circunstancias, la taquicardia traduce una inhibición profunda de la vía barorrefleja dentro del SNC característica de ciertos patrones de integración cardiovasculares durante algunos comportamientos. Esta inhibición central de barorreceptores puede representar un mecanismo a través del cual los desequilibrios nerviosos centrales pueden conducir a un estado hipertensivo.

IV. Excitación Directa de las Neuronas del RVL mediante Hipoxia o Distorsión

Las neuronas del RVL se excitan rápida y reversiblemente también por la isquemia transitoria del tallo cerebral, por hipoxia y por distorsión del tallo cerebral.

La respuesta a la isquemia se llama reflejo isquémico cerebral, y la respuesta a la distorsión, reflejo de Cushing. Estos estímulos provocan típicamente reflejos de conservación de oxígeno, de apnea y simpático-excitación con hipertensión y bradicardia. Clínicamente, estas respuestas pueden ser desencadenadas por la hipertensión intracraneal resultante de una diversidad de causas, incluyendo trauma, tumores o compresión vascular. Constituyen un signo grave de disfunción del tallo cerebral.

Las elevaciones de la presión arterial durante la respuesta isquémica y de Cushing son el resultado de la excitación directa de las neuronas del RVL o de sus axones por la hipoxia. Otros productos de la hipoxia como la hipercarbia, el ácido láctico o el H⁺ no tienen efecto cuando se administran localmente en condiciones experimentales. Es más, la excitación por hipoxia parece específica, ya que las neuronas respiratorias adyacentes están silenciadas (conduciendo a apnea) o no afectadas. La rápida respuesta de las neuronas del RVL a la hipoxia sugiere que, como las células del glomus carotídeo, estas neuronas pueden actuar como sensores de oxígeno y que su respuesta a la hipoxia no es una consecuencia de la alteración celular patológica producida por privación prolongada de oxígeno o depleción de energía.

1.2.5 Efectos de las Sustancias Circulatorias: Zonas Quimiosensibles

Las neuronas de la médula también responden a los agentes circulantes (fármacos y hormonas) que pueden provocar cambios en los patrones de la actividad autónoma. Muchos de estos agentes actúan en el área postrema, uno de los órganos circunventriculares que no tiene una barrera hematoencefálica. Es notable el papel del área postrema en la integración de los efectos autónomos asociados con la emesis. Las neuronas del área postrema pueden participar también en las respuestas cardiovasculares a la angiotensina II circulante, que causa excitación simpático-suprarrenal.

Asimismo son sensibles a la estimulación química las zonas localizadas a lo largo de la superficie ventral del tallo cerebral sobre el RVL y pueden presentar zonas en las que a los agentes del líquido cefalorraquídeo les es posible actuar modificando directamente la presión arterial⁽²⁵⁾.

El bulbo raquídeo también es la zona de acción de una clase de medicamentos tipificada por la clonidina y el guanabenz. Estos fármacos, que son antihipertensivos centrales, parecen actuar inhibiendo la actividad de las neuronas del RVL.

1.2.6 Control del Suprasegmento

Los estudios neuroanatómicos y fisiológicos han establecido que el control de la función cardiovascular en el cerebro se lleva a cabo mediante una red de áreas neuronales específicas. Estos núcleos se relacionan entre sí compartiendo proyecciones de los núcleos aferentes principales del sistema cardiovascular el NTS o por neuronas que se proyectan directamente a las principales salidas motoras autónomas, como las columnas intermediolaterales, los núcleos cardiovagos, el RVL o sus tractos interneuronales adyacentes^(26;27). La estimulación eléctrica o química de estas áreas produce potentes efectos sobre la circulación.

La red contiene una serie de grupos nucleares representados en cada nivel del cerebro. Las principales escalas de la vía son los núcleos parabraquiales del puente y de las zonas periventriculares adyacentes, la sustancia gris periacueductal del tallo cerebral, los núcleos laterales anteriores y paraventriculares del hipotálamo, la amígdala (sobre todo el núcleo central amigdalóide) y las áreas de la corteza límbica, incluyendo el cíngulo, el parahipocampo, la ínsula y la corteza orbitofrontal. Todas estas regiones están interconectadas recíprocamente y estrechamente conectadas con los núcleos

neuroendocrinos principales del hipotálamo, y, también, ricamente inervadas por vías mayores relacionadas con los transmisores monoamínicos y peptídicos⁽²⁷⁾. Además, las vías tienen relación estrecha con las zonas circunventriculares del cerebro anterior y del tallo cerebral superior. La rica interconexión puede ser un sustrato neuroanatómico que soporta la actividad sostenida del impulso simpático.

1.2.7 Acoplamiento Cardiovascular-Comportamiento

Las redes suprabulbares están íntimamente relacionadas con la elaboración y ejecución de una gama de comportamientos emocionales⁽²⁸⁾ que reflejan las relaciones íntimas entre el funcionamiento cardiovascular y el comportamiento emocional. La estimulación bajo anestesia de estas áreas en animales de experimentación provoca cambios en la FC, presión arterial y otras acciones autónomas. En animales no anestesiados, la excitación de algunas áreas provoca con frecuencia comportamientos vinculados con el patrón de respuesta de la presión arterial.

A diferencia de la médula, estas regiones no parecen contribuir sustancialmente al control tónico de la presión arterial, ni son necesarias para la integración de la mayoría de reflejos, aunque pueden modular la reactividad refleja. Las regiones suprasedgmentales están también estrechamente relacionadas con otras zonas circunventriculares del hipotálamo, que pueden actuar procesando señales hormonales, como las generadas por la angiotensina II en comportamientos adecuados como beber, y al mismo tiempo, los acoplan con los patrones adecuados de la activación simpática.

1.3 CLASIFICACION GENERAL DE LOS RECEPTORES

Los receptores pueden ser clasificados de varias maneras por ejemplo, según la forma de energía a la que son sensibles. Podemos agruparlos según esto en:

- a) **Mecanorreceptores**, que responden a las deformaciones mecánicas (tacto, presión, ondas sonoras, etc...); quimiorreceptores, que responden a los cambios químicos; fotorreceptores, que responden a las ondas electromagnéticas del espectro visual de frecuencias.
- b) **Termorreceptores**, que son sensibles a los cambios de temperatura, y
- c) **Osmorreceptores**, que responden a cambios en la presión osmótica (en contraposición con los quimiorreceptores, que son activados por la existencia de grupos químicos específicos en su medio).

Algunos receptores son selectivamente sensibles a más de una modalidad de estimulación (receptores polimodales), siendo por lo general terminaciones nerviosas de umbrales altos, que responden a estímulos dañinos o lesionales y se asocian a irritación o dolor (esto es, son nociceptores).

Otra clasificación ampliamente utilizada (pero bastante arbitraria) divide a los receptores (en base a su distribución y papel en las actividades sensoriales corporales) en tres grupos principales, a saber: exteroceptores, propioceptores e interoceptores. Exteroceptores y propioceptores son los órganos receptores terminales de los componentes somáticos aferentes del sistema nervioso, y los interoceptores constituyen los órganos receptores terminales de los componentes viscerales aferentes.

- **Exteroceptores:** Responden a los estímulos del medio externo y están situados en, o muy cerca de, la superficie del cuerpo⁽²⁹⁾; pueden ser divididos en: órganos sensitivos cutáneos o generales, y órganos sensoriales especiales. Los órganos sensitivos incluyen terminales encapsuladas y no encapsuladas, situadas en la piel y en torno a los pelos; los órganos sensoriales especiales son los olfatorios, visuales, acústicos y gustatorios.

- **Propioceptores:** Responden a los estímulos originados en los tejidos profundos, particularmente del sistema locomotor. Están relacionados con el movimiento, posición y presión, y comprenden los órganos neurotendinosos de Golgi, los husos neuromusculares, los corpúsculos profundos de Pacini y tal vez otros tipos de terminaciones, tales como las de las articulaciones, y los receptores vestibulares del laberinto membranoso. Los propioceptores son estimulados por la actividad de los músculos, movimientos de las articulaciones y cambios en la posición del cuerpo como un todo o en sus distintas partes, y son esenciales para la coordinación de los músculos, la graduación de la contracción muscular y el mantenimiento del equilibrio.
- **Interoceptores:** Comprenden los órganos terminales receptores situados en las vísceras y en los vasos sanguíneos, donde se han descrito diversas terminaciones de fibras y órganos terminales, entre ellos terminaciones nerviosas libres, bucles y terminales encapsuladas. Las terminaciones nerviosas se encuentran en todas las capas de las paredes viscerales incluyendo el epitelio, siendo numerosos en la adventicia de los vasos, aunque la naturaleza de muchas de estas terminales es dudosa. Se han observado corpúsculos laminares en el corazón, adventicia de los vasos sanguíneos, páncreas y mesenterio; también se observan arborizaciones terminales libres en muchos territorios como endocardio, tejido conectivo laxo, endomisio de todos los tipos de músculo y, en general, en el tejido conectivo.

Las terminales en las vísceras no son sensibles, en general, a los mismos estímulos que actúan sobre los receptores de la superficie del cuerpo y, con ciertas excepciones, no responden a los estímulos mecánicos localizados ni a los estímulos térmicos. Sin embargo, la tensión producida por la dilatación o la excesiva contracción muscular a menudo ocasiona el llamado dolor visceral, particularmente en condiciones patológicas, que con frecuencia está mal localizado y profundo.

Entre los interoceptores se incluyen varios tipos de quimiorreceptores y barorreceptores vasculares (receptores de presión), cuya actividad es importante en la regulación del flujo sanguíneo y la presión del sistema cardiovascular, el control respiratorio y otros aspectos importantes de la homeostasis.

Los receptores de irritación, que responden polimodalmente a varios estímulos nocivos de tipo mecánico o químico, están también distribuidos ampliamente en los revestimientos epiteliales de los tractos digestivo y respiratorio, donde pueden iniciar reflejos de protección.

1.4 INERVACIÓN DE LAS ARTERIAS

La mayoría de las arterias están provistas de nervios no mielinizados pero alguno de ellos sí está provisto de vaina de mielina.

Las fibras amielínicas en su mayoría son eferentes, constituyendo los nervios vasomotores de los vasos, a lo largo de los cuales discurre un flujo continuo de impulsos, responsables del tono vasomotor variable de los vasos. La observación al microscopio óptico de redes de nervios pericelulares en la túnica media no ha sido confirmada por el microscopio electrónico, el cual ha subrayado la pobreza o ausencia dentro de la media. Las fibras nerviosas se ramifican dentro de la adventicia, llegando luego a la pared externa de las células musculares lisas de la túnica media a través de las fenestraciones de la lámina elástica externa. El área terminal de una fibra nerviosa amielínica es extensa; en esta área el axón está total o parcialmente desprovisto de prolongaciones de las células de Schwann, conteniendo gran cantidad de mitocondrias y numerosas vesículas de 30 a 100 nm de diámetro, muchas de las cuales tienen un foco denso y típico de sinapsis adrenérgicas. Esta fibra terminal está separada de la célula muscular por una distancia de 60 a 400 nm, la cual es considerablemente mayor que la que hay en las uniones sinápticas entre fibras amielínicas y las células musculares lisas de otras localizaciones, y la del espacio aún mas estrecho de las uniones neuromusculares del músculo estriado. Un área terminal puede estar relacionada con diversas células musculares lisas y un miocito puede estar inervado por mas de un axón terminal^(1;30-32). Se supone que el neurotransmisor puede difundir a través de las estructuras de la lámina basal que rodea gran parte de la superficie de las células musculares lisas, y que la ulterior propagación del proceso excitador hacia el interior de la túnica media tiene lugar a través de "nexus", que son territorio menor resistencia y unen a las células musculares adyacentes. Se cree que las fibras mielínicas son aferentes y que se distribuyen por las capas externa e interna donde acaban en terminaciones dilatadas y varicosas.

No se conoce bien el significado de las fibras nerviosas aferentes en el árbol sistémico arterial, pero algunas pueden intervenir como receptores de impulsos dolorosos en ciertos estados patológicos y traumáticos. En algunas localizaciones específicas terminaciones de las fibras

nerviosas aferentes están especializadas como barorreceptores (receptores de presión), controla los niveles de presión sanguínea sistémica (p. ej., en el seno carotídeo y el cayado aórtico), o como quimiorreceptores que responden a aumentos de concentración de iones de hidrógeno, dióxido de carbono, o a descensos de la tensión de oxígeno en la sangre circulante (corpúsculos carotídeos y aórticos). En la túnica externa de la aorta se encuentran ocasionalmente corpúsculos laminares (corpúsculos de Pacini), que son mecanorreceptores.

La mayoría de los vasos sanguíneos no tienen una inervación vasodilatadora, y en ellos una reducción del tono simpático vasoconstrictor conduce a una vasodilatación neurogénica. (Fig10 y 10¹). Sin embargo, se puede ver una acción vasodilatadora realizada por nervios: a) en vasos de la musculatura esquelética que recibe una inervación simpática colinérgica; b) en varias glándulas exocrinas tras una actividad secretomotora, con una liberación secundaria del vasodilatador bradiquinina, y c) en la piel, a continuación de una estimulación por nervios aferentes, cuyas colaterales se ramifican en los vasos sanguíneos vecinos, constituyendo la base estructural para el llamado “reflejo axónico”.

Los grandes troncos arteriales reciben directamente ramas de los ganglios simpáticos, pero las arterias más pequeñas (humeral, femoral, etc.) reciben su inervación de pequeñas ramas que parten de nervios periféricos. Las arterias esplácnicas están inervadas por plexos perivasculares que se extienden a lo largo de todo el recorrido del vaso.

1.5 EL SENO CAROTIDEO

Los trabajos del profesor de Castro sobre inervación vascular son universalmente conocidos por su trascendencia, sobre todo los referentes al cuerpo carotídeo. Sin embargo, el profesor de Castro estudió igualmente con gran intensidad los presorreceptores circulatorios, y aunque este aspecto de su labor no esté tan difundido, no por ello deja de ser trascendental. (Fig 11a).

La falta de atención prestada a estas investigaciones es en parte debida a que siempre fueron publicadas en unión a las referentes a quimioceptores, cuya enorme trascendencia las relegaba siempre a segundo término. La razón de publicar en el mismo trabajo datos referentes a seno y cuerpo carotídeo estaba condicionada por el confusionismo entonces reinante en este campo, sobre el que Gallego ha publicado una magnífica revisión⁽³³⁾ y que podría resumirse someramente de la siguiente manera: La existencia de una relación entre el ritmo cardíaco y la bifurcación carotídea era un hecho perfectamente conocido y establecido desde 1866, y de aplicación ordinaria en clínica humana (maniobras de Ortner y Tschermak), si bien su interpretación no era unánimemente aceptada. En general la "vagusdruckersuch" (bradicardia por compresión lateral del cuello) se suponía debida a estimulación directa del vago, cuya acción cardiomodadora había sido descrita por los hermanos Weber en 1845 (ante el pasmo de un congreso internacional en Italia demostraron que la estimulación de los vagos podía detener el corazón, primer proceso de inhibición conocido originado por estimulación nerviosa).

Algunos autores empero, discrepaban de esta opinión y, concretamente Pagano y Siciliano en 1900 advirtieron la posibilidad de que las carótidas constituyesen una zona de partida de reflejos cardio-inhibidores. Esta hipótesis fue desarrollada por Hering, quien pudo demostrar que la estimulación hipertensiva del seno inducía bradicardia y vasodilatación reflejas, sin que en las mismas jueguen ningún papel la acción directa de la hipertensión sobre el sistema nervioso central. La última suposición derivaba del análisis del experimento de Marey (bradicardia por hipertensión, ley de Marey 1863) y se mantuvo mucho tiempo en vigor pese a la demostración del carácter sensorial de los "nervios depresores" (ramas del vago que se distribuyen por el corazón y el cayado aórtico y cuya estimulación produce bradicardia;

Ludwig y De Cyon demostraron en 1866 que la estimulación, en el conejo, del cabo distal seccionado de estos nervios depresores no tiene efecto). En realidad, solo los estudios de Franck y sobre todo, los de Hering y Heymans, demostraron concluyentemente la existencia de zonas reflexógenas en el aparato circulatorio. Los investigadores de Gante (Heymans, C.; Heymans J.F.; Somer, Laçon, etc.) empleando una técnica elegantísima de perfusión cruzada demostraron⁽³⁴⁾ que el aumento de presión aórtica en un animal con presión arterial encefálica normal desencadenaba hipotensión y bradicardia mediadas por los vagos. Por otro lado, Hering encontró que la estimulación mecánica o eléctrica del seno tenía el mismo efecto^(35;36). Este efecto desaparece al cortar el glosofaríngeo, o, más selectivamente, su primera rama extracraneal; la estimulación del cabo proximal reproduce las respuestas circulatorias, así como algunos fenómenos respiratorios entonces de difícil explicación. El propio Hering estudió la distribución anatómica de esta rama, describiendo su terminación en la bifurcación carotídea. Los nombres "sinus nerve" y "nervio de Hering" con los que se conoce, perpetúan los estudios del Profesor de Colonia.

Resumiendo, cuando D. Fernando inicia sus trabajos (1925) se habían identificado dos áreas reflexógenas en el árbol circulatorio, una en la bifurcación carotídea y otra en el cayado aórtico. Ambas se estimularían por la presión sanguínea, produciendo reajustes del ritmo cardiorrespiratorio. En los dos casos la vía eefectora sería el X par, y la aferente el glosofaríngeo IXpc (nervio de Hering) para las carótidas y el propio X -par (nervio de Cyon) para la zona cardioaórtica. No existía ningún análisis fino de los receptores, si bien el seno ya había sido descrito macroscópicamente tanto en el hombre como en los animales⁽³⁷⁾. La histología había sido establecida por Meyer⁽³⁸⁾ y Binswanger⁽³⁹⁾, quienes encontraron a este nivel un adelgazamiento de la pared arterial a expensas de la túnica muscular. En cuanto a su inervación, además de los datos ya comentados de Hering, existían los de Druner⁽⁴⁰⁾ y ambos coincidentes en el hecho de que era suministrada por un ramo del IX par (sinus nerve, Hering; ramus descendens glosopharingey, Druner) si bien el último identificó una terminación (o mejor su nacimiento) en el cuerpo carotídeo conjeturando erróneamente que este sería el recipiente sensorial del sinus reflex".

Sobre este estado de conocimientos inciden los primeros trabajos del Prof. De Castro que deben considerarse, a todas luces, como los más importantes de todos los que llevará a cabo sobre este campo. En el primero⁽⁴¹⁾ se hace una descripción breve de las terminaciones presoras adelantando su carácter sensorial y algunos detalles morfológicos que luego serán

estudiados con más detenimiento. En este artículo dedicado en su mayor parte al otro receptor carotídeo, el glomus, existe una aportación fundamental sobre el origen y naturaleza de las fibras nerviosas obtenida del empleo conjunto de métodos experimentales y embriológicos. Los primeros consisten en la sección de los pares IX y X a su salida del cráneo, para valorar el contingente de axones que cada uno emite para el seno y el glomus. Los estudios embriológicos están realizados mediante el empleo de una técnica original^(42;43) y depuradísima, que permite disponer de cortes que comprendan totalmente cabeza y cuello en diversos estadios de desarrollo, En estas preparaciones se visualiza todo el trayecto de las fibras nerviosas en 2-3 cortes a lo sumo, de forma que el trayecto de los filetes nerviosos puede seguirse fibra por fibra. Con esta exquisitez es como está hecho el estudio de la modelación de los plexos carotídeos, y buena prueba de ello es la insistencia con que aconseja su autor el empleo de los objetivos de inmersión.

De la integración de ambos métodos extrae D. Fernando la conclusión de que el seno está innervado en una pequeña parte por el vago sensitivo, y casi en su totalidad por el glossofaríngeo. Los axones, que constituyen la primera rama extracraneal del IX par descienden entre las carótidas hasta el glomus dónde forman un plexo periglómico en unión de algunas fibras del faríngeo (IX par) y del Ganglio Cervical Superior (GCS). De este plexo parten fibras para el seno, que siempre se originan del IX par; el GCS no inerva ninguna estructura carotídea y su resección no produce degeneración de terminaciones sinusales, hecho en concordancia con los datos funcionales de Hering^(35;36). Resulta por tanto que el seno y el glomus carotídeo están innervados por el glossofaríngeo rectificándose así la hipótesis de Druner sobre el papel barorreceptor del glomus. Esta rama del IX par, debería llamarse "nervio intercarotídeo" pues si bien ya había sido descrito por Hering, el nombre de "sinus nerve" propuesto por este autor, indica únicamente su carácter depresor (sensorial) sin hacer referencia al gran componente de fibras para el glomus (considerado entonces como efector).

Las restantes características anatómicas de los pres receptores serán analizadas en los trabajos siguientes del Prof. De Castro, y singularmente en el de 1928⁽⁴⁴⁾. En este trabajo se emprende el estudio macroscópico del seno en el hombre y en los animales. Así, p.e., en los bóvidos, la carótida primitiva puede terminar en dos formas, a saber: tipo I (en candelabro) y tipo II (en huso) (Fig. 11 B); en el tipo I, el más corriente, la carótida primitiva termina en una cruz de 3 ramas: - la rama central o carótida externa, que parece ser la continuidad de la primitiva; la arteria glossofaríngeo-facial que emerge del codo que forma la carótida primitiva con la externa y la

arteria occipital que se ramifica rápidamente. Esta forma da a su nacimiento un ensanchamiento o bulbo de aspecto más amplio que el correspondiente de ordinario al territorio de ramificación de una arteria. Este ensanchamiento es homólogo al seno carotídeo del hombre y otros mamíferos, que tienen su localización en el nacimiento de la carótida interna y que corresponde en los rumiantes, en los que falta este tronco arterial, al origen de la arteria occipital, En este ensanchamiento, la pared de la arteria occipital ofrece caracteres estructurales parecidos a los que presente en el hombre y demás mamíferos, entre otros, su delgadez; el más débil espesor de la pared arterial corresponde a la parte interna del ángulo de división formado por la carótida externa y la arteria occipital. La delgadez de la pared arterial depende del menor grosor de la capa media.

El tipo II, en forma de huso, es poco común. Parece que la carótida primitiva termina por dos ramas: la carótida externa y la arteria glosfacial. La arteria occipital nace en el ángulo a codo formado por las dos anteriores, generalmente bajo la forma de uno o dos troncos arteriales. En la disposición en huso, la carótida externa tiene como característica que forman a su origen un ensanchamiento o seno; pero la disminución del espesor de la pared arterial no corresponde a toda la circunferencia del seno, sino solamente al territorio de emergencia de la arteria occipital⁽⁴⁴⁾.

En los dos tipos las terminaciones están suministradas por fibras de calibre variable (gruesas, finas y medianas) de los pares IX y X, el último en menor cuantía. Las arborizaciones terminales, siempre muy complejas muestran en su curso meniscos engastados entre las fibras conjuntivas de suerte que, al dilatarse el seno por hipertensión, éstas comprimen los meniscos, excitándolos y poniendo en marcha el mecanismo depresor⁽⁴⁴⁾. El análisis microscópico de las terminaciones está efectuado a favor de dos técnicas especialmente fructíferas en manos del Prof. De Castro. Una de ellas es la plata reducida de Cajal modificada de forma que sea posible su combinación con coloraciones nucleares complementarias⁽⁴⁵⁾; la otra es el Azul de metileno vital (Ehrlich) y postvital (Dogiel), que sin duda alguna es la de elección para la visualización íntegra de las terminaciones. Con estas dos técnicas es posible aislar en función de la extensión del área inervada por cada fibra, dos tipos de terminaciones designadas:

- 1) Aparatos terminales de arborización difusa (Tipo I).
- 2) Aparatos sensitivos de ramificación circunscrita (Tipo II).

1.5.1 Aparatos terminales de arborización difusa (Tipo I).

Estas terminaciones en el hombre abrazan en sus ramificaciones arborescentes un área bastante vasta del seno carotídeo. La fibra nerviosa que produce este tipo de terminaciones pertenece de ordinario a un axón fino o de diámetro mediano. Inmediatamente después de un estrangulamiento de Ranvier. La fibra se divide habitualmente en 2 o 3 ramas primarias robustas o más, las cuales se subdividen a su alrededor a distancias variables dando lugar a ramos secundarios que generalmente se subdividen de nuevo. Los ramos secundarios y terciarios no se disponen en un mismo plano; unos se sumergen más que otros en el conjuntivo de la adventicia, trazando sinuosidades. Los ramos terciarios o cuaternarios producen ya las arborizaciones finales constituidas por ramillas gruesas o finas que presentan varicosidades por acá y por allá, los trayectos son siempre tortuosos, lo que da a las arborizaciones un sello de irregularidad en cuanto a forma y trazado.

En fin, las últimas ramillas se terminan por macitas o ensanchamientos moniliformes, o también por colaterales cortas y finas, emanadas a nivel de las varicosidades y coronadas por bulbos. Todos los engrosamientos y las últimas ramillas exhiben claramente un retículo neurofibrilar notablemente fino (Fig. 12). Las extremidades de las fibrillas pueden adoptar las formas más caprichosas: en raqueta, en hoja de hiedra en grano de cebada, etc.

Las arborizaciones finales en cuestión están difundidas en pequeños parajes del conectivo adventicial, separadas unas de otras y ocupando estratos distintos; de forma que ellas vienen a ocupar en su conjunto y con la ramificación original, una vasta zona del seno carotídeo (alrededor de 0,070 a 0,085 mm² y a veces más).

En fin, se descubre de cuando en cuando, al lado de arborizaciones finales, núcleos que comprenden a corpúsculos conjuntivos. Ocurre a veces que estos núcleos casi tocan las tumefacciones terminales y parecen como abrazados por la misma terminación.

1.5.2 Aparatos sensitivos de ramificación circunscrita (Tipo II).

Los receptores de este género provienen siempre de tubos nerviosos mielínicos robustos y medianos. Sus formas son variadas: en arbusto, en matorral, en vid, etc.

Estas terminaciones tienen como características: cada arborización ocupa un espacio, limitado; que sus ramas presentan aspecto sarmentoso, con tumefacciones locales (triangulares, fusiformes, etc.), describiendo numerosas revueltas y sinuosidades y, en fin, que las últimas ramillas se terminan por ensanchamientos triangulares, herediformes o en granos de cebada, ofreciendo todos crestas y numerosas espinas.

Para estas terminaciones lo mismo que para las arborizaciones de aspecto difuso, los mejores cortes para la observación son ejecutados tangencialmente al seno y de un gran espesor (25 a 35 micras). En cortes de este género las terminaciones pueden ser estudiadas casi con toda su arborización.

En terminaciones de este género (Fig. 13), forzadas por dos robustos tubos medulados, se nota que una vez que pierden su vaina medular, los axones se hacen más ávidos por la plata coloidal y comienzan a emitir ramas que en su excursión se dividen y subdividen de nuevo. Todas las ramas de la arborización ostentan el carácter descrito más arriba, es decir, que son tortuosas, describen zigzag y espiras y presentan tumefacciones triangulares, fusiformes e irregulares. Todas las ramillas finales se terminan por ensanchamiento de forma variada (triangulares, en hoja de hiedra, en raza de palmera, etc) pero exhiben casi siempre crestas y espinas, las cuales son tan frecuentes en las varicosidades y en los ensanchamientos terminales que uno se ve forzado a creer que están en relación íntima con los fascículos conjuntivos de la adventicia, al modo de impresiones de Ranvier de fibroblastos.

Otra modalidad muy interesante es la terminación en matorral. Esta modalidad por su forma posee más aspecto de aparato sensitivo que ninguna de las precedentes, aunque todas ellas lo sean. Como en las anteriores, falta la verdadera cápsula protectora envolvente, aunque se reconoce allí una disposición en torbellino de los fascículos colágenos alrededor de la arborización. En cambio, numerosos fascículos caminan paralelos al tubo nervioso miélinico antes de ramificarse. En cuanto a las otras características de las ramas y ramillas de la arborización son muy parecidas a las de la modalidad anterior *in vivo*, pues ostentan varicosidades y tumefacciones irregulares, todas ellas con espinas y crestas. Las tumefacciones que se presentan en el trayecto de los tallos y de sus ramificaciones, lo mismo que las terminales contienen una malla neurofibrilar delicada, con una u otra gruesa neurofibrilar. La diferencia más esencial entre las modalidades *in vivo* y en matorral reside en que esta última tiene ramos más finos, que describen en general caminos tan tortuosos que parecen, a veces,

auténticos meandros. Todos los aparatos sensitivos de tipo circunscrito desarrollan ramificaciones en varios planos de la adventicia vascular del seno⁽⁴⁴⁾.

Este patrón de inervación ha sido confirmado en los receptores cardio-aórticos⁽⁴⁶⁻⁴⁸⁾ y en los carotídeos de otros animales^(46;49-52) y ha sido admitido por todos los autores excepto algunos reticularistas⁽⁵³⁾. Sin embargo, el empleo del microscopio electrónico ha aportado datos nuevos e importantes; con esta técnica es posible distinguir dos tipos de terminaciones, pero no según su extensión, que puede ser artefactual⁽⁵⁴⁾, sino de acuerdo con su configuración. Ultraestructuralmente⁽⁵⁵⁾, las terminaciones tipo I son botones de 0,5- 1 micra cargadas de vesículas osmiófilas de 300-500 Å y en relación con las células musculares de la adventicia. El tipo II, que se localiza entre las fibras conectivas de la media lo componen botones de hasta 3-4 micras con vesículas claras y cuerpos mielínoideos muy típicos.^(56;57) Este tipo desaparece por completo al cortar el glosofaríngeo y se considera que son los auténticos presoceptores; su axolema está en contacto directo con las fibras elásticas apartándose por tanto de la disposición básica de los mecano-receptores⁽⁵⁸⁾. Este hecho facilita teleológicamente hablando, el mecanismo de estimulación que se ha comprobado es mediado por la distensión de las fibras elásticas provocada por las variaciones de presión intrasinusal^(59;60), según se había postulado previamente⁽⁴¹⁾. La significación de las terminaciones adventiciales es distinta, y han de conceptuarse como adrenérgicas efectoras⁽⁶¹⁾, posiblemente postgangliónicas y responsables del incremento de la respuesta sinusal durante la estimulación del GCS^(56;57;62). Aunque el mecanismo de este incremento no está bien aclarado, es muy verosímil que sea mediante la contracción de las células musculares lisas, que al variar el grado de tensión de las fibras elásticas del medio modularían, en cierto modo, la actividad de las terminaciones sensoriales^(60;63). Por otra parte, en esta respuesta influye la razón fibras elásticas fibras colágenas cada área; se ha demostrado⁽⁶⁴⁾ que las zonas de predominio colágeno necesitan mayores estímulos, posiblemente por la menor distensibilidad de estas fibras.

En cuanto a la distribución de las terminaciones, factor importante para la intensidad de las respuesta, es excepcional que sea homogéneo siendo la zona más inervada (Fig. 11c) una faja que por la parte interna "coincide con el ángulo de división de la carótida y mide longitudinalmente 1,4 a 1,8 mm, y que se ensancha hacia el saliente del seno, donde mide 2,7 a 3 mm. Está limitada por arriba por una línea curva más o menos entrante y por debajo por otra línea saliente. A partir de esta zona, los presoceptores decrecen en número en todas

direcciones si bien se encuentran por toda la región perisinusal, incluida la arteria del glomus. Resulta por tanto que la localización real de los barorreceptores carotídeos desborda los límites macroscópicos del seno, punto este comprobado fisiológicamente por Rees⁽⁵⁵⁾ y De Castro mediante excitación puntual de distintas parcelas de la bifurcación carotídea: La excitación farádica de las áreas 1,7 y 11 (Fig. 14) determina siempre una hipotensión refleja, sin aparente bradicardia, descendiendo la presión desde 160 mm Hg. a 130-100 mm según la zona estimulada (Fig. 15 y 16).

En cambio, en las áreas 2-6 desencadena una hipotensión refleja más acentuada, con disminución de la frecuencia cardiaca siendo tantos más señalados ambos factores cuando más próximo esté al seno carotídeo el paraje excitado. Como se ve en la Fig.15 se produce un descenso gradual, por tanto de la presión sanguínea general, desde 110 hasta 70 mm Hg conforme aproximamos el excitador al seno carotídeo, empleando siempre estímulos de igual intensidad y duración. Muy significativas son, a este respecto, las curvas 7-10 cuyas áreas corresponden, unas a la carótida externa en puntos próximos (8) o alejados del origen del seno y de la arteria occipital (7) y, otras al mismo seno bien en su origen (9) o bien en su parte más saliente (10). En todas ellas se provoca, por acción refleja, una hipotensión sanguínea general que desciende de 100 a 50 mm Hg acompañada en casi todas las áreas con disminución en la frecuencia del latido cardiaco.

Estas diferencias de sensibilidad en las áreas mencionadas, deben atribuirse a variaciones estructurales de la región carotídea y más exactamente a la distinta cantidad de presorreceptores distribuidos por ellas. La Fig. 14 es sumamente instructiva a este respecto; en ella se puede hacer un examen comparativo entre distribución de presorreceptores y las áreas en orden a intensidad de las respuestas reflejas cuyos números corresponden a las curvas registradas en las Fig. 15, 16 y 17 y bradicardia refleja y la densidad en presoreceptores. Por esto, en la extensa área que comprende casi todo el seno carotídeo ricamente innervado, la excitación eléctrica produce en cualquier punto máximos efectos reflejos de hipotensión y bradicardia. En condiciones fisiológicas normales, es también la parte más sensible; la pared vascular correspondiente al seno se distiende más enérgicamente que en el resto de la región carotídea por los efectos de una presión hidrostática endovascular y como consecuencia de ésto se produce la excitación mecánica de las terminaciones nerviosas, al ser más o menos enérgicamente comprimidas entre las láminas conectivo-elásticas cuando éstas se aproximen entre sí.

Pero no solamente la parcela 10 es exquisitamente sensible a los estímulos eléctricos y a las variaciones de la presión endovascular; gozan de iguales gajes las que entrañan la arteria occipital en su primer segmento (12² y 12³) y la carótida interna (13¹ y 13²) por encima del seno, según puede apreciarse en la Fig. 17. En 12², 13¹ y 10 de la Fig. 18 se muestran tres momentos de la curva de la presión arterial registrada en la femoral cuando fueron excitadas, respectivamente la arteria occipital en su origen 1 en, la carótida interna y el seno; las tres curvas, superponibles entre sí, denotan una intensa hipotensión con bradicardia descendiendo la presión sanguínea general de 160 mmHg a 45-50 mmHg. La arteria occipital juega, pues, un importante papel en la función reflexógena seno-carotídea, punto de partida también de estímulos nerviosos a los centros cardiovasculares para el mantenimiento del tono vasomotor y frecuencia cardíaca en relación con las variaciones de la presión endovascular. Es verdad que, aunque la arteria occipital está ricamente inervada, la extensión total en superficie y densidad de inervación no llega a representar la vigésima parte de la que integra el seno, por lo que es de suponer que, en condiciones normales su influencia reflexógena debe ser también proporcionada; pero esto no excluye el que pueda ser, a modo de una importante zona reflexógena en reserva, utilizable en condiciones excepcionales. De igual manera que el seno, la arteria occipital está limitada por parajes de mínima inervación; en efecto, a la altura del glomus hay una parcela (12 exp. 4) cuyos efectos reflejos hipotensivos son menos acentuados (Fig. 17 y 18).

Por otra parte, la excitación eléctrica de muchas de las citadas áreas produce reflejos respiratorios; en general, puede decirse que en las áreas más densamente inervadas se provoca una inhibición refleja de la actividad del centro respiratorio. En la Fig. 19 (12² y 12³), que reproduce conjuntamente el pneumograma y la curva de la presión arterial tomada en la femoral de un perro de 17 Kg., se ve que la sensibilidad reflexógena respiratoria a la excitación eléctrica, en la arteria occipital, es tan intensa como en el seno. (Fig. 20).

El reflejo seno-carotídeo regulador de la frecuencia cardíaca se efectúa bilateralmente por las vías centrífugas de ambos vagos; en la Fig. 19 se puede ver que después de la sección del vago derecho (1) la excitación farádica del área 10 del seno del mismo lado (2) determina una lentitud de la frecuencia cardíaca por vía del vago contralateral, claro es que mucho menos acentuada que cuando el vago homolateral está intacto, como ya observó Hering. Se ha podido demostrar también por medio de las anastomosis cruzadas vago-simpático (Merchan

Cifuentes), que durante la actividad del glosofaríngeo, incluyendo su ramo intercarotídeo, producida por excitación artificial, se pueden desencadenar reflejos vagales bilaterales, si bien es cierto que el número de neuronas que entran en acción por la vía heterolateral del vago debe ser mucho menor que cuando se efectúa el reflejo por el pneumogástrico del mismo lado. Heymans admite sólo la homolateralidad en la regulación cardiaca del pneumogástrico, basándose en el hecho de que la hipertensión endovascular en un seno carotídeo aislado in situ, no provoca bradicardia cuando el vago del mismo lado ha sido cortado, realmente no hay discordancia fundamental entre unos y otros resultados experimentales; ello debe depender sólo de la cantidad de estímulos nerviosos llegados a los centros cardio-inhíbidores, suficientes o no para desencadenar el referido reflejo contralateral. Por el mecanismo fisiológico de excitación practicado por Heymans la cantidad de estímulos arribados a dichos centros es probable que sea insuficiente para excitar mayor número de motoneuronas que las que de ordinario están en acción bajo la influencia normal de los otros nervios preso-receptores. No hay que olvidar que la vía cruzada del glosofaríngeo en el bulbo es muy exigua.

Por lo relatado podemos concluir que por excitación aislada de un pequeño número de preso-receptores, mediante un estímulo eléctrico suficientemente intenso (2 voltios; 9-14 cm. aprox. inducido; 50 Cu por segundo) se provoca por vía refleja una notable hipotensión con bradicardia, como resultado del gran número de motoneuronas estimuladas en los centros cardiovasculares. Esto se evidencia cuando se excitan simultáneamente dos o más áreas densamente pobladas de preso-receptores; la respuesta refleja hipotensiva no es mucho mayor que por la excitación de una sola área; no hay suma del reflejo sino un claro fenómeno de oclusión en la adición de estímulos a los centros cardiovasculares. Un hecho semejante sucede cuando son excitados varios nervios preso-receptores; si la hipotensión refleja por excitación aislada de uno de ellos ha alcanzado el límite máximo, no hay sumación del fenómeno depresor, aun cuando se proceda a la excitación simultánea de otros nervios presoreceptores. Esto es, la terminación central de los diferentes nervios presoreceptores (intercarotídeos y depresores aórticos) convergen sobre la misma motoneurona. Es también un hecho claro que la intensidad de los reflejos hipotensivo y de la modificación de la frecuencia cardiaca por excitación aislada de cada área de la región carotídea está estrechamente ligado a la densidad en preso-receptores. Es posible que las fibras sensoriales de la región seno-carotídea converjan en mayor número sobre los centros reguladores del tono vascular que sobre los centros del vago (cardio-inhíbidores); pues la excitación de

cualquier área aun la menos inervada, desencadena siempre un reflejo hipotensivo con o sin modificación de la frecuencia cardiaca. Algo análogo debe acaecer en los centros respiratorios con relación a la región reflexógena seno-carotídea. Koch ha demostrado que la región seno-carotídea es más eficaz a los efectos de la regulación del tono vasomotor que de la frecuencia cardiaca, al contrario que la zona cardio-aórtica.

La sensibilidad reflexógena seno-carotídea en el perro, no se reduce solo al seno, se extiende también algo por sus inmediaciones en la carótida externa y singularmente por la arteria occipital durante su primer segmento. Esto mismo se puede hacer extensible al pato y quizás a todos aquellos animales cuya arteria occipital significa un vector importante en la irrigación sanguínea del encéfalo y del "glomus caroticum"⁽⁶⁵⁾.

Sintetizando, puede decirse que las aportaciones del Prof. De Castro al problema de los barorreceptores son las siguientes:

- 1) Sustanciación anatómica del concepto de presoreceptores propuesto por Hering, aclarando así el confusionismo existente sobre la inervación carotídea.
- 2) Valoración minuciosa de la topografía, morfología y distinta importancia funcional de las terminaciones eferentes.
- 3) Elaboración de una hipótesis, hoy comprobada, sobre su estimulación.
- 4) Hallazgo de presoreceptores en los vasos del glomus. Estas estructuras, aunque anatómicamente son semejantes a las sinusales, no pueden enjuiciarse sobre las mismas bases, ni su mecanismo de estimulación ni el efecto de la misma son equiparables a los de las depresoras.

1.6 EVALUACION DE LA FUNCION DE LOS BARORECEPTORES

Los barorreflejos aortocarotídeos o arteriales, también llamados barorreflejos de alta presión, tienen este nombre por la localización anatómica de sus fibras aferentes. Las fibras nerviosas sensitivas de las arterias carótidas y del arco aórtico que comprenden el brazo aferente de este barorreflejo se acoplan con los mecanorreceptores en la pared de las arterias que son sensibles a los cambios de estiramiento o presión transmural. También se encuentran en esta región células de los quimiorreceptores.

La elevación de la presión arterial aumenta la actividad nerviosa del barorreceptor aortocarotídeo. (Fig. 21 y 22)

El aumento en la tasa de disparos de los nervios de los barorreceptores estimula la actividad nerviosa parasimpática, lo que tiene como resultado la reducción de la frecuencia y del gasto cardíaco, disminuyendo la actividad nerviosa simpática y causando vasodilatación y disminución de la contractilidad cardíaca. Estos cambios hemodinámicos compensadores tienden a reducir la presión arterial elevada hacia su valor previo. Se producen exactamente los efectos opuestos con la disminución de la presión arterial.

Cierto número de factores modulan la respuesta cardiovascular a la activación barorrefleja. Éstos incluyen el origen y la potencia del estímulo activador, el "umbral" del reflejo, el estímulo neuronal del hipotálamo y los centros corticales superiores durante la activación del reflejo, el estado de respuesta de las estructuras cardiovasculares o sus receptores que son los mediadores de la respuesta de la estimulación nerviosa, la influencia moduladora de las sustancias neurohumorales y vasoactivas (catecolaminas, angiotensina, prostanoídes, neuropéptidos, etc.), y las interacciones de los arcos reflejos.

1.6.1 Evaluación de la función barorrefleja

Se ha utilizado una diversidad de maniobras fisiológicas y farmacológicas para caracterizar las respuestas cardiovasculares a la activación refleja autónoma en sujetos normales y para valorar la integridad de los reflejos autónomos en pacientes con enfermedades

cardiovasculares específicas. En la tabla 1 se muestran algunas de estas maniobras y sus efectos sobre los barorreflejos⁽⁶⁶⁾.

La sensibilidad de los barorreceptores se define generalmente como un cambio en el intervalo R-R (recíproco de la frecuencia cardíaca) en el electrocardiograma en función del cambio de la presión arterial durante el ciclo cardíaco precedente. Aunque una valoración cuantitativa de la sensibilidad del barorreceptor requiere la monitorización continua del electrocardiograma y de la presión intrarterial, se puede obtener una valoración cualitativa de la integridad del arco reflejo en la cama del paciente, determinando el cambio en la frecuencia cardíaca comparado con la frecuencia basal durante la maniobra de Valsalva durante 15 segundos. La frecuencia cardíaca generalmente aumenta de 10 a 30 latidos por minuto hacia el final de los 15 segundos de la maniobra de Valsalva⁽⁶⁷⁾.

La presión arterial y la frecuencia cardíaca son los parámetros hemodinámicos habitualmente monitorizados en la cama del paciente para valorar los efectos de la activación autónoma refleja, pero se obtiene una evaluación más integral si se incluye también una o más de las siguientes determinaciones hemodinámicas: gasto cardíaco, contractilidad cardíaca, capacitancia venosa, presión venosa periférica y central o flujo sanguíneo a las extremidades (brazo o pierna). Las determinaciones directas de la tasa de descargas del nervio simpático del músculo periférico en el brazo o en la pierna utilizando técnicas microneurográficas proporcionan una ayuda útil de estas determinaciones cardiovasculares, pero están limitadas en su capacidad para valorar diferencias regionales de la actividad nerviosa simpática en lechos vasculares específicos⁽⁶⁸⁾. La valoración de las tasas de exceso de noradrenalina sistémica y regional, las concentraciones plasmáticas de adrenalina y noradrenalina, la actividad de la renina plasmática, las concentraciones de angiotensina II del plasma, la arginina vasopresina plasmática, los péptidos natriuréticos auriculares del plasma y las determinaciones del número o afinidad de los receptores adrenérgicos, ofrecen información adicional, aunque indirecta, de las consecuencias neurohormonales de la activación refleja autónoma.

La modulación de la actividad de los barorreceptores arteriales de alta presión se puede llevar a cabo por cualquier maniobra fisiológica o farmacológica que produzca aumento o disminución repentinas de la presión arterial (Tabla I).

Por ejemplo, la hipotensión transitoria que se produce al pararse o con la inclinación pasiva en el aumento reflejo de la frecuencia cardíaca, mientras que el aumento de la presión arterial posterior a la maniobra de Valsalva ocasiona disminución del reflejo⁽⁶⁹⁾. Fármacos como los agonistas alfa adrenérgicos o la angiotensina II, que aumentan la presión arterial, producen una disminución refleja de la frecuencia cardíaca, mientras que agentes como el nitroprusiato de sodio, que disminuyen la presión arterial directamente relajando el músculo vascular liso, aumentan la actividad simpática nerviosa eferente, la frecuencia cardíaca y la contractilidad cardíaca.

Puesto que la sensibilidad de los barorreceptores disminuye con la edad⁽⁷⁰⁾, la respuesta que se obtiene en un paciente con sospecha de trastornos autónomos debe compararse con la respuesta en sujetos normales de edad semejante.

Maniobras que alteran la presión transmural o estiramiento en el seno carotídeo como la succión o la presión del cuello pueden utilizarse también para activar o desactivar los reflejos arteriales de los barorreceptores (Tabla I).

1.6.2 Trastornos clínicos asociados con la alteración de los barorreflejos aortocarotídeos.

I. Alteración de la Función de los barorreflejos aortocarotídeos.

Se han documentado anomalías de los barorreflejos aortocarotídeos en una amplia diversidad de trastornos clínicos en los que el control autónomo neuronal de la presión arterial se encuentra alterado⁽⁷¹⁾. En la tabla 2 se muestran algunos unos de los trastornos más frecuentes. Muchos de estos trastornos, sobre todo la hipotensión ortostática, la atrofia sistémica múltiple, el síndrome de Shy-Drager y la diabetes mellitus, se caracterizan por mareo ortostático, debilidad o síncope debidos a la interrupción del arco barorreflejo de alta presión. Si la enfermedad afecta principalmente a los nervios postganglionares, como en la diabetes mellitus⁽⁷²⁾ o en la amiloidosis, las concentraciones de noradrenalina plasmática en reposo y en decúbito están disminuidas y no aumentan al ponerse de pie (estímulo que generalmente causa un aumento en la noradrenalina plasmática del 50 al 100 % por encima del valor en decúbito). Los pacientes muestran también sensibilidad presora aumentada a los agonistas alfa adrenérgicos (fenilefrina) por la regulación a la alta de los alfa receptores

vasculares. Cuando la enfermedad afecta principalmente los nervios simpáticos preganglionares, como en la atrofia sistémica múltiple, los valores de la noradrenalina plasmática en reposo y decúbito son normales, pero no hay aumento al pararse, porque el arco barorreflejo aortocarotídeo está interrumpido en el sistema nervioso central. Puesto que hay liberación basal normal de noradrenalina del nervio posganglionar intacto, los alfa receptores vasculares tienen sensibilidad normal a los alfa agonistas.

La identificación de la zona de la disfunción de los barorreflejos tiene implicaciones terapéuticas. Por ejemplo, la hipotensión ortostática en pacientes con enfermedad preganglionar mejora con frecuencia con una dieta alta en tiramina⁽⁷⁰⁾. Los inhibidores de la monoaminoxidasa pueden aumentar la liberación de noradrenalina de los nervios posganglionares normales y disminuir su metabolismo. Por otro lado los pacientes con enfermedades que afectan a los nervios preganglionares pueden responder mejor a los alfa agonistas como la fenilpropanolamina, clonidina o midodrina (todavía experimental). Todos los pacientes, independientemente de la zona de disfunción de los barorreflejos, necesitan una expansión del volumen con una dieta alta en sal combinada a menudo con fludrocortisona.

II. Hipersensibilidad del Seno Carotídeo.

El mareo, debilidad o síncope ortostáticos pueden ocurrir también en pacientes con actividad exagerada del barorreflejo aortocarotídeo⁽⁷³⁾. Este trastorno, llamado hipersensibilidad del seno carotídeo, se caracteriza por hipotensión y síncope o casi síncope debido a deformación mecánica del seno carotídeo, en la bifurcación de la arteria carótida primitiva. Los síntomas pueden producirse por la rotación lateral o hiperextensión del cuello o usando corbatas o ropa con cuellos muy ajustados que presionan las arterias carótidas⁽⁷⁴⁾. El trastorno también se ha observado en pacientes con tumores del cuello que invaden la arteria carótida o rodean el nervio glossofaríngeo o el vago y en pacientes con cicatrización extensa en el cuello secundaria a disección radical o fibrosis por radiación. Sin embargo, en la mayoría de estos pacientes no hay una causa obvia del trastorno, aunque tiende a ocurrir con mayor frecuencia en el anciano⁽⁷⁵⁾. El diagnóstico se establece demostrando que el masaje de un seno carotídeo durante 5 a 10 segundos produce una caída de más de 50 mmHg de la presión arterial o una pausa sinusal de > 3 segundos acompañada de los síntomas característicos casi sincopales o sincopales. Se han encontrado tres tipos diferentes de síndrome del seno carotídeo (SSC) y

forman la base de la clasificación de este síndrome, el tipo cardioinhibidor (solo bradicardia), el tipo vasodepresor (hipotensión sin bradicardia) y el tipo mixto cardioinhibidor y vasodepresor. En los pacientes que tienen criterios del SSC cardioinhibidor, es esencial repetir el masaje del seno carotídeo después de la inserción de un marcapasos transvenoso para mantener la frecuencia cardíaca y descartar la posibilidad de un componente vasodepresor que no se detectó durante la valoración inicial. Si no hay componente vasodepresor significativo durante el masaje del seno carotídeo con el marcapasos, un marcapasos permanente de cámara doble generalmente evita los síntomas. Un paciente que tiene un componente vasodepresor significativo debe manejarse médicamente con ropas elásticas de soporte, alfa agonistas y expansión de líquidos de forma semejante a la descrita antes para la hipotensión ortostática. Si esto falla, se puede considerar la interrupción quirúrgica del reflejo del seno carotídeo quitando la adventicia de la arteria carótida o mediante transección del nervio glossofaríngeo al entrar al cerebro; se ha detectado en una serie pequeña de pacientes que estos procedimientos evitan los síntomas.

1.7. DISFUNCION NERVIOSA AUTONOMA EN LA HIPERTENSIÓN

Después de que la farmacoterapia descartara la neurocirugía en el tratamiento de la hipertensión, se descubrieron muchos agentes antihipertensivos eficaces por su interferencia con la neurotransmisión simpática, bloqueando los receptores adrenérgicos cardíacos o vasculares, o estimulando los receptores adrenérgicos del sistema nervioso central. Estos hallazgos han implicado a los mecanismos catecolaminérgicos en el proceso de la hipertensión.

De acuerdo con el modelo propuesto por Shepherd⁽⁷⁶⁾, cuatro factores producen aumento del flujo simpático y de la resistencia periférica en la hipertensión primaria clínica: 1) el reajuste de los barorreceptores; 2) la constitución genética; 3) el estrés, y 4) la actividad de los sistemas renina-angiotensina-aldosterona en el cerebro y en la periferia. Las alteraciones de los niveles circulantes de factores humorales, como la sustancia endógena semejante a la digoxina, el péptido natriurético auricular, los esteroides y la adrenalina; los cambios adaptativos de las paredes vasculares; los factores reológicos, como la viscosidad sanguínea; los factores de relajación y contracción derivados del endotelio; y los mecanismos de membrana e intracelulares, como el número y tipo de receptores adrenérgicos, los segundos mensajeros, los canales iónicos y la fosforilación de las proteínas, todos ellos probablemente interaccionan con el sistema nervioso simpático para producir un manejo anormal del sodio, determinante principal de la elevación de la presión arterial a largo plazo.

El punto clave, que no se ha resuelto respecto a la etiología de la hipertensión, no son los componentes individuales del mosaico de sistemas que determinan la presión arterial, sino más bien la base del aparente "objetivo" del mosaico entero. Julius⁽⁷⁷⁾ ha propuesto que el sistema nervioso central "busca" mantener una presión más elevada, con un aumento de la respuesta vascular debida, por lo menos en parte, a la adaptación estructural cardiovascular, para que un estímulo simpático menor permita mantener la hipertensión a través del tiempo. En vista de la heterogeneidad de la hipertensión clínica, la contribución del aumento de la actividad autónoma en la hipertensión esencial debe variar ampliamente entre los pacientes. Korner y cols⁽⁷⁸⁾ encontraron un aumento de la contribución autónoma en la resistencia periférica total en pacientes hipertensos, pero del 60 al 80 % de la diferencia observada en los sujetos normotensos fue causada por factores no autónomos. La activación compensadora de otros sistemas reguladores de presión puede causar una subestimación de la contribución

del componente autónomo. Al mismo tiempo, los cambios hipertróficos crónicos en el corazón y en los vasos sanguíneos pueden amplificar la tendencia a la hipertensión. La mayoría de investigaciones relativas a los mecanismos hipertensivos ha ignorado estos elementos de fisiología integrativa.

Al igual que las ratas con hipertensión espontánea (SHR), los pacientes con hipertensión esencial pueden tener alteraciones de la función catecolaminérgica virtualmente en todos los niveles del neuroeje simpático; como en la SHR, estas alteraciones son más aparentes o solamente se detectan en pacientes relativamente jóvenes o en pacientes con hipertensión limítrofe, lo que sugiere un papel en el desarrollo de la hipertensión.

1.7.1. Evidencia del funcionamiento anormal autónomo

I. Aumento del flujo simpático y disminución del flujo parasimpático

La inhibición cardíaca parasimpática y la activación simpática contribuyen a la frecuencia cardíaca elevada en los pacientes hipertensos jóvenes. Los individuos con hipertensión limítrofe tienen un flujo salival disminuido, compatible con una disminución de la actividad del sistema nervioso parasimpático. Los niveles plasmáticos de noradrenalina tienden a correlacionarse negativamente con la sensibilidad barorrefleja/cardiaca en los pacientes hipertensos, y puesto que las respuestas vagales probablemente predominan en las estimaciones clínicas de la sensibilidad de los barorreflejos cardíacos, los pacientes hipertensos con estimulación simpática aumentada pueden tener también una estimulación parasimpática disminuida. El análisis espectral de fuerza de la variabilidad de la frecuencia cardíaca proporciona evidencias compatibles con un aumento de la actividad simpática cardíaca y una disminución de la actividad parasimpática en algunos pacientes hipertensos. (Fig. 21).

II. Niveles Plasmáticos de Noradrenalina y Adrenalina

Las revisiones analíticas han resumido la voluminosa literatura relacionada con los niveles plasmáticos de noradrenalina en la hipertensión clínica. La distribución de los niveles plasmáticos de noradrenalina en la vena antecubital en pacientes hipertensos es más amplia y se desvía significativamente hacia valores superiores a la distribución en los sujetos controles

normotensos, pero con una sustancial superposición entre las distribuciones, indicando la ausencia de un subgrupo específicamente hipernoradrenérgico. Después de considerar varios factores de posible confusión, incluyendo el índice de masa corporal, la capacidad máxima de trabajo físico individual, la excreción urinaria de sodio y las puntuaciones de ansiedad, los pacientes relativamente jóvenes con hipertensión límite tienen concentraciones mayores de noradrenalina plasmática venosa antecubital en comparación con los sujetos controles normotensos de edad semejante. Los niveles de adrenalina plasmática basal pueden ser normales o estar aumentados. Una pequeña proporción de pacientes hipertensos tiene un síndrome hiperkinético caracterizado por aumento de la frecuencia y del gasto cardíaco, hipertensión lábil con aumentos prominentes de la presión sistólica, diaforesis, temblor, sensibilidad al isoproterenol y niveles elevados de catecolaminas⁽⁷⁹⁾; todas estas alteraciones mejoran después del tratamiento con propranolol.

Las valoraciones combinadas de los niveles plasmáticos de noradrenalina y las respuestas hemodinámicas a los medicamentos adrenérgicos, pueden aumentar la precisión para identificar a los pacientes que tienen una mayor contribución simpática sobre la presión arterial. Por ejemplo, los pacientes hipernoradrenérgicos tienen respuestas depresoras mayores a la clonidina y respuestas presoras mayores a la yohimbina que los pacientes con presión semejante pero con niveles normales de noradrenalina. Los pacientes hipertensos hipernoradrenérgicos también tienen aumento de la respuesta durante el tratamiento con atenolol, y las respuestas depresoras durante el bloqueo alfa y beta adrenérgico agudo varían directamente en relación con los niveles basales de noradrenalina plasmática. Los hipertensos hipernoradrenérgicos tienden a presentar actividad de renina plasmática (ARP) aumentada, mientras que la mayoría de pacientes con niveles elevados de noradrenalina y ARP aumentada responden bien al tratamiento con un bloqueante de los receptores alfa-adrenérgicos, y presentan una menor respuesta a los diuréticos. La combinación de niveles basales elevados de noradrenalina y ARP, una respuesta depresora importante a la clonidina y una respuesta presora significativa a la yohimbina pueden, por lo tanto, identificar mejor a los pacientes con una contribución simpática mayor sobre la presión arterial, que con cualquiera de estas maniobras por separado. No se ha establecido el valor de este perfil en la toma de decisiones terapéuticas y en la predicción de la morbilidad cardiovascular.

Las concentraciones de noradrenalina plasmática, el exceso de noradrenalina arterial y la actividad simpática del músculo esquelético (ASME) aumentan normalmente con la edad.

Los grupos de sujetos hipertensos, a menudo, no tienen aumentos relacionados con la edad en los niveles de noradrenalina plasmática, porque una proporción de pacientes jóvenes tienen niveles elevados de noradrenalina. Sin embargo, incluso los pacientes jóvenes con hipertensión limítrofe no presentan de forma consistente niveles aumentados de noradrenalina plasmática basal.

III. Cinética de la Noradrenalina

Los pacientes jóvenes con hipertensión esencial tienen aumento de noradrenalina en el plasma venoso o arterial antecubital y depuración normal de adrenalina plasmática. Puesto que los sujetos normotensos con antecedentes familiares de hipertensión tienen niveles mayores de noradrenalina en el plasma arterial que los sujetos normotensos sin antecedentes familiares de hipertensión, la liberación aumentada de noradrenalina mediada por el simpático puede contribuir y/o proporcionar un marcador del desarrollo posterior de hipertensión en humanos⁽⁸⁰⁾.

La determinación de los niveles en exceso de noradrenalina endógena en el plasma arterial puede no detectar anomalías regionales de la noradrenalina en determinados lechos vasculares. Por lo tanto, en investigaciones recientes se ha puesto énfasis en la valoración de la cinética de la noradrenalina. Los pacientes hipertensos tienen un aumento cardíaco y renal del flujo de noradrenalina, siendo más aparentes las diferencias entre hipertensos/normotensos en los grupos de sujetos jóvenes. La disminución de la recaptación neuronal no puede explicar por sí sola el aumento de noradrenalina en estos lechos vasculares. Los resultados preliminares han mostrado un aumento del flujo de noradrenalina en la vena yugular en algunos pacientes hipertensos, compatible con un aumento en el sistema nervioso central. Los sujetos hipertensos no tienen aumento de noradrenalina en el antebrazo, pulmones o en el complejo hepatosplácnico.

1.7.2. Factores que modifican la estimulación simpático neuronal

I. Barorreflejos

Los pacientes con hipertensión esencial sufren una disminución de la ganancia de los barorreflejos/cardíacos. La atropinización, que disminuye marcadamente la sensibilidad de

los barorreflejos/cardíacos en los humanos, acentúa las respuestas presoras, y los sujetos con disminución de la sensibilidad de los barorreflejos/cardíacos tienen aumentos espontáneos de la presión sistólica, de la variabilidad de la presión y de las respuestas presoras. Puesto que la readaptación de los barorreflejos arteriales cardíacos acompaña virtualmente a todas las formas de hipertensión experimental, no se sabe si las alteraciones de la función de los barorreflejos en la hipertensión esencial constituye un fenómeno primario o secundario. Mark⁽⁸¹⁾ ha propuesto que los aumentos en la ASME en la hipertensión leve no son el resultado de la alteración de los barorreflejos arteriales, sino más bien del aumento del flujo simpático central.

Está menos claro si los pacientes con hipertensión esencial tienen alteraciones de los barorreflejos/vasculares arteriales o en la ganancia de los barorreflejos/simpático nerviosos. Se ha referido inhibición de la ASME mediada por la disminución de los reflejos arteriales después de la administración de fenilefrina, con estimulación refleja normal de la actividad simpática después de la inyección de nitroglicerina, asimetría que tendería a elevar la presión arterial. Los pacientes con hipertensión esencial leve o limítrofe parecen tener aumento en la ganancia del reflejo de los barorreceptores cardiopulmonares, en contraste una con atenuación de la ganancia de los barorreflejos/cardíacos. Para una determinada disminución en la PVC, los sujetos hipertensos tienen mayores aumentos de la resistencia vascular en el antebrazo y de la ASME registrada directamente. En la hipertensión o en la hipertensión asociada a hipertrofia miocárdica y disminución de la distensibilidad miocárdica, la influencia restrictiva de los barorreceptores cardiopulmonares podría disminuir. Esto ayudaría a explicar que no se detecta ASME aumentada con la presión negativa de la mitad inferior del cuerpo en los pacientes con hipertensión crónica, así como las correlaciones positivas entre los niveles de noradrenalina plasmática y la severidad de la hipertrofia ventricular izquierda.

II. Hipótesis de la reacción de defensa

Folkow⁽⁸²⁾ ha planteado la hipótesis de que los individuos realizan diariamente reacciones de defensa en respuesta a estímulos condicionados que no implican el comportamiento físico de lucha o de huida que amplificaría la vasodilatación esquelética, y que la repetición crónica de los episodios presores podría causar adaptación estructural de larga duración en las arteriolas, inclinándolas hacia el desarrollo de hipertensión sostenida.

Los estudios de episodios presores crónicamente repetidos inducidos por condicionamiento cardiovascular instrumental en primates no humanos, sin embargo, no han apreciado de forma consistente hipertensión persistente después de eliminar las contingencias del refuerzo. La exposición crónica de los primates no humanos a estrés de tipo conflictivo también produce sólo pequeños aumentos de la presión arterial, aunque el estrés aunado a un consumo elevado de sal en la dieta produce moderada hipertensión. En conjunto, los resultados sugieren que la hipótesis de la reacción de defensa puede explicar el desarrollo de hipertensión sólo en los individuos que tienen susceptibilidades subyacentes todavía no identificadas.

III. Personalidad

La posible existencia y los constituyentes de una "personalidad hipertensiva" han estimulado el debate durante muchos años. Aunque los investigadores no se han puesto de acuerdo respecto a los componentes precisos de tal personalidad, la mayoría ha implicado a los impulsos agresivos refrenados. Los pacientes tienden a presentar una mayor contribución simpática sobre la presión arterial, (caracterizada por niveles elevados de catecolaminas o actividad de renina, y sensibilidad de la presión arterial al bloqueo autónomo) y respuestas presoras excesivas o respuesta con un aumento de catecolaminas al antagonismo central alfa 2 con yohimbina⁽⁸³⁾. Los factores psicológicos sólo predicen débilmente la clasificación de la presión arterial años más tarde.

IV. Hipótesis de la adrenalina

De acuerdo con la "hipótesis de la adrenalina", en el desarrollo de la hipertensión esencial, los niveles circulantes elevados de adrenalina en los pacientes hipertensos conducen a una captación de adrenalina por las neuronas aumentada. La estimulación simpática subsecuente colibera adrenalina de las neuronas con la noradrenalina; la adrenalina liberada activa los receptores beta adrenérgicos presinápticos y aumenta más la liberación de noradrenalina. La hipótesis, por lo tanto, muestra la adrenalina como un amplificador de las respuestas presoras mediadas por el simpático⁽⁸⁰⁾. Varios estudios clínicos han referido concentraciones basales de adrenalina elevadas en pacientes con hipertensión esencial, pero otros estudios no las han encontrado, y los estudios en animales no han confirmado todos los componentes de la hipótesis de la adrenalina.

V. Sensibilidad a la sal

La investigación acerca de los posibles mecanismos fisiopatológicos de la hipertensión sodiosensible ha destacado el papel del sistema renina-angiotensina-aldosterona y de las catecolaminas. En las personas sanas y en animales de experimentación, la privación de sal tiende a aumentar, pero el exceso de sal tiende a disminuir los niveles de noradrenalina plasmática, así, los hipertensos sodiosensibles pueden no suprimir los niveles de noradrenalina durante el consumo elevado de sal en la dieta, compatible con la sugerencia de que la falta de supresión del flujo simpático puede contribuir a la sensibilidad a la sal. Un desequilibrio entre la catecolamina antinatriurética noradrenalina y la catecolamina natriurética dopamina puede también contribuir a la sensibilidad a la sal. Los pacientes hipertensos sodiosensibles pueden, no aumentar la excreción de dopamina urinaria durante el aumento de sal en la dieta. Los pacientes hipertensos con renina baja, que se esperaba fueran sodiosensibles, tienden a presentar disminución de la excreción urinaria de dopamina.

1.7.3. Reactividad y respuesta presora

Los pacientes con hipertensión ya establecida tienen con frecuencia aumentos exagerados de la presión arterial o de la resistencia periférica total después de la administración de diversos fármacos vasoactivos, incluyendo la noradrenalina. La respuesta presora excesiva de los pacientes con hipertensión, probablemente, resulta de una combinación compleja de factores presinápticos y postsinápticos. Los mecanismos de la hiperrespuesta presináptica incluyen aumento del flujo simpático, procesamiento anormal de la información aferente de los barorreflejos y sobreexpresión de reacciones emocionales o conductuales determinadas centralmente. Los mecanismos de la hiperrespuesta posináptica incluyen la alteración de la geometría vascular, la rarefacción microvascular, la alteración de los mecanismos de excitación/contracción del músculo vascular liso, la alteración de la generación local de los factores de relajación o estimulación y la alteración en el número o la función de los receptores adrenérgicos.

La mayoría de estudios de hipertensión humana no ha valorado simultáneamente más de uno de estos procesos. Goldstein y cols⁽⁸³⁾ dieron un paso en esta dirección, utilizando una prueba de "reto con yohimbina". En los pacientes con hipertensión limítrofe o leve, algunos tuvieron respuestas presoras normales y respuestas normales para los niveles de

noradrenalina arterial durante la infusión de yohimbina. Algunos tuvieron respuestas presoras excesivas, a pesar de los aumentos normales para la noradrenalina plasmática, mientras que otros tuvieron aumentos excesivos de la noradrenalina plasmática, con respuestas presoras acordes con los aumentos de los niveles de noradrenalina. Por lo tanto, la prueba del reto con yohimbina puede distinguir a los pacientes con hiperrespuesta presora debida a liberación de noradrenalina mediada por el simpático, de los pacientes con hiperrespuesta presora debida a un aumento en la respuesta posináptica para la liberación de una determinada cantidad de noradrenalina.

Los pacientes con hipertensión esencial no parecen tener respuesta global aumentada o reactividad del músculo arteriolar liso aislado a la noradrenalina. La mayoría de los estudios ha encontrado una respuesta normal o incluso disminuida después de la exclusión de los factores geométricos tales como el índice del grosor entre la pared y la luz vascular.

1.8. HTA DE BATA BLANCA O AISLADA EN LA CONSULTA

En algunos pacientes, la presión arterial medida en la consulta está permanentemente elevada, mientras que los valores diurnos o de 24 horas son normales. Esta alteración se conoce en general como “hipertensión de bata blanca”⁽⁸⁴⁾ aunque es preferible utilizar el término más descriptivo y menos mecanicista de “hipertensión aislada en la consulta o clínica” porque la diferencia entre la presión ambulatoria y la tomada en la consulta no se corresponde con el aumento de la presión arterial en la consulta inducido por la respuesta de alerta al médico o la enfermera, lo que sería el auténtico “efecto de la bata blanca”. Independientemente de la terminología, en la actualidad disponemos de pruebas de que la hipertensión aislada en la consulta no es poco frecuente (aproximadamente el 10%) en la población general⁽⁸⁵⁾ y de que es responsable de una proporción no desdeñable de individuos a quienes se diagnostica hipertensión.

Además, hay pruebas de que las personas con hipertensión aislada en la consulta tienen menor riesgo cardiovascular que aquellas con aumento de la presión arterial tanto en la consulta como fuera de ella en la medición ambulatoria ⁽⁸⁵⁾. No obstante, algunos estudios han observado que esta alteración está asociada a lesión de órganos diana y a anomalías metabólicas, lo que sugiere que puede no ser un fenómeno completamente inocente desde el punto de vista clínico ⁽⁸⁶⁾.

Los médicos deben diagnosticar hipertensión aislada en la consulta siempre que la medición en la consulta sea igual o mayor a 140/90 mmHg en varias visitas, mientras que la presión ambulatoria menor de 125/80 mmHg. El diagnóstico también puede basarse en valores de la presión arterial tomados en casa ⁽⁸⁴⁾ obteniendo una media de varias lecturas inferior a 135/85 mmHg. Deben buscarse factores de riesgo metabólico y lesión de órganos diana. Debe iniciarse el tratamiento con fármacos cuando hay pruebas de lesión de órganos diana o un perfil de elevado riesgo cardiovascular. Deben ponerse en práctica cambios en el estilo de vida y un seguimiento estrecho en todos los pacientes con hipertensión aislada en la consulta para quienes el médico decide no iniciar el tratamiento farmacológico. Aunque con menos frecuencia, puede producirse el fenómeno inverso a la hipertensión de bata blanca, según el cual personas con presión arterial en la consulta normal (<140/90) pueden presentar valores elevados con la medición ambulatoria lo que se denomina “hipertensión ambulatoria aislada”

(⁸⁷). Se ha observado que estas personas tienen una prevalencia de lesión de órganos diana superior a la población general (⁸⁸).

1.9. HIPERTENSION Y SINDROME DE APNEA DEL SUEÑO

El síndrome de apnea del sueño (SAS), está producido como consecuencia de la aparición de episodios de apneas de más de 10 segundos y en más de 10 ocasiones por hora de término medio durante el sueño, índice de apnea-hipoapnea >10 (IAH)⁽⁸⁹⁾.

Tiene una etiología multifactorial como la obesidad, alteraciones anatómicas ORL y o maxilofacial, lesiones tronco-encefálicas, sustancias depresoras del centro respiratorio, factores ambientales etc.

La fisiopatología del SAS se puede agrupar principalmente en síntomas clínicos y en alteraciones hemodinámicos-gasométricos.

Los síntomas clínicos se pueden agrupar en: 1) alteraciones durante el sueño (ronquido fuerte, movimientos bruscos de piernas, despertar brusco con o sin sensación de falta de aire, tardar poco en "coger el sueño ", despertares frecuentes, nicturia etc... 2) alteraciones durante la vigilia (somnolencia excesiva, trastornos en el comportamiento, disminución de la potencia sexual, deterioro intelectual etc..., que pueden servirnos para el diagnóstico de presunción en el 93 % de los casos.

Las alteraciones hemodinámico-gasométricas se pueden agrupar en:1) alteraciones durante el sueño (disminución de O₂, aumento de pCO₂, disminución de pp. que darán lugar a: bradicardia vagal, extrasistolia, arritmia, vasoconstricción pulmonar, vasoconstricción general, estímulo de la eritropoyesis etc...) 2) alteraciones generales que pueden aparecer: hipertensión y cor-pulmonale.

En contraste con la reducción de la presión arterial que ocurre en las personas normales durante el sueño, los pacientes con apnea obstructiva durante el sueño demuestran elevaciones sustanciales en las presiones arteriales durante el sueño. Estas presiones se elevan con cada episodio, retornando a sus niveles basales al restaurarse la ventilación, como se ha podido comprobar con técnicas de registro continuo cruentas o incruentas (Finapres). No así con métodos de registro de presión cíclica cada 15 minutos ⁽⁸⁹⁾.

Sin embargo, cuando los episodios apnéicos ocurren en sucesión rápida, sus valores aumentan escalonadamente, de modo que se han registrado valores diastólicos de hasta 130 a 160 mm Hg. Este aumento puede dividirse en dos segmentos, un incremento gradual durante las primeras dos terceras partes del evento y luego un aumento abrupto al final de la apnea.

La presión siempre alcanza su nivel máximo cuando se restituye la respiración. En los pacientes con apnea repetida, estos cambios hemodinámicos cíclicos suelen conducir a hipertensiones pulmonar y general intensas al final de la noche, pero estos resultados no son tan manifiestos en personas con apneas intermitentes. La distribución de la apnea durante el transcurso de la noche ya sea intermitente o en acceso, influye en la intensidad de los cambios. Durante el sueño, la presión en cuña aumenta también y puede alcanzar un nivel suficiente como para causar edema pulmonar en algunos pacientes⁽⁹⁰⁾.

Los pacientes con apnea durante el sueño realizan maniobras de Müller repetidas que aumentan las presiones al final de la diástole y de la sístole. Este cambio incrementa la presión auricular izquierda en relación con la presión pleural, de modo tal que puede causar un edema pulmonar el cual, en un paciente, fue el síntoma que llevo al diagnostico de OSAS⁽⁸⁹⁾.

Los cambios hemodinámicos que ocurren durante el sueño pueden comprenderse con base a la alteración de los gases sanguíneos, cambio en la presión intratorácica secundarios a las maniobras de Müller repetidas y el impacto de estos dos factores en la función cardiocirculatoria.

Se considera que existe un desplazamiento en el tono nervioso parasimpático y el simpático, relacionado con los despertares breves causantes de la terminación de la apnea, constituye un mecanismo probable que contribuye a la elevación de la presión durante la terminación de la apnea. También se sugiere que influye el aumento del tono nervioso simpático, debido a que los pacientes denervados del simpático o con el síndrome de Shy Drager muestran elevaciones mínimas de la presión general como respuesta a las apneas⁽⁸⁹⁾.

Los cambios hemodinámicos que se producen durante la vigilia son más difíciles de explicar. La hipertensión como causa secundaria al SAS se postuló sería como consecuencia de la alteración del sistema simpático y parasimpático, pero la causa es multifactorial. La

hipertensión cíclica nocturna esta en relación con los eventos apneicos. Estos a su vez actuarían por 3 mecanismos: 1) Alteración de la ventilación cíclica, 2) Alteración por el descenso de la pO₂, 3) Aumento de la pCO₂.

- 1) Ventilación cíclica: producirá: a) taquicardia, b) aumento del retorno venoso, y estos dos a su vez producirá aumento del gasto cardíaco, c) producirá estimulación de reflejo vasomotor central.
- 2) Alteración por descenso de pO₂ causa vasoconstricción refleja, aumento ritmo cardíaco, activación del sistema simpático autónomo, vasoconstricción refleja muscular esquelética y de otros territorios vasculares. Aumento de pCO₂, descenso de pO₂.
- 3) Aumento de la pCO₂
 - a) producirá estímulo de los quimiorreceptores carotídeos que a su vez producirán estimulación del reflejo vasomotor central.
 - b) La alteración gasométrica directamente produce por un lado:
 - I) estímulo del reflejo vasomotor central.
 - II) liberación de catecolaminas.

El estímulo del reflejo vasomotor y la liberación de catecolaminas producirán un aumento de las resistencias vasculares. Tanto el aumento del gasto cardíaco cíclicamente como el aumento de las resistencias vasculares cíclicas producirán la hipertensión cíclica.

La hipertensión permanente ha sido ampliamente confirmada en estudios epidemiológicos y por otro lado la hipertensión puede revertir al tratar el SAS⁽²¹⁾. Experimentalmente se ha producido hipertensión e hipertrofia ventricular izquierda, al producir hipoxia cíclica nocturna en ratas⁽⁸⁹⁾.

La hipertensión permanente se produciría por un lado por el impacto progresivo de los cambios hemodinámicos nocturnos, pone en marcha otros mecanismos neurogénicos y hormonales (aumento de péptido natriuretico atrial con aumento de Na, que se normalizaría

al desaparecer las apneas con el tratamiento) que haría que se mantuvieran el aumento de las resistencias vasculares, gasto cardíaco⁽⁸⁹⁾.

La modificación de la sensibilidad de los quimio y barorreceptores descritos por Escorrou⁽⁹²⁾, podría ser responsable del mantenimiento de la hipertensión como se ha descrito en la hipertensión esencial límite en respuesta a hipoxia.

La arteriosclerosis y o las alteraciones vasculares producidas por las continuas variaciones de la presión arterial nocturnas, sumadas a la poliglobulia que padecen estos pacientes pueden estar en relación con el mantenimiento de la hipertensión diurna.

El equipo de Guilleminault ha demostrado que la hipertensión general diurna es común y que después de la traqueotomía los adultos requieren una dosis menor de medicación antihipertensiva y la presión arterial de los niños se vuelve normal⁽⁹³⁾.

En contraste con la reducción de la presión general que ocurre en las personas normales, los pacientes con apnea obstructiva durante el sueño demuestran elevaciones sustanciales en las presiones arteriales tanto pulmonar como general durante el sueño⁽⁹⁴⁻⁹⁹⁾ como estas elevaciones en la presión están relacionadas con la intensidad de la hipoxemia e hipercapnia arterial, coincidiendo con los “arousal” y el aumento de la actividad simpática medida en nervio peroneo(MSNA) y aumento del gasto cardíaco^(89;100).

Los mayores aumentos en las presiones pulmonar y general se observan durante el sueño REM, cuando la desaturación de la oxihemoglobina y la hipercapnia es más intensa^(101;102). Esta ampliación de la presión del pulso sugiere que el volumen sistólico puede estar aumentado. Cuando dicho volumen aumenta, tiende a mantener el gasto cardíaco durante las reducciones de la frecuencia cardiaca relacionadas con la apnea.

En la apnea obstructiva durante el sueño se han registrado presiones generales con cateterización de la arteria radial, la presión arterial sistólica (SBP) aumentó en el 25%, de un promedio de 159 mm Hg, mientras que la presión diastólica (DSP) aumentó en 27 %, de 65 a 83 mm Hg. Estos incrementos en la presión arterial general se produjeron como reacción a la caída media de 18 % en la saturación de oxígeno. Se encontró que la magnitud del aumento en las presiones generales estuvo relacionado en grado significativo con la intensidad de la desaturación de oxígeno en nueve de los 10 pacientes estudiados⁽⁸⁹⁾, muestra de esta relación

entre la elevación incremental de SBP (disminución de SaO₂). Se revela este componente del aumento de la presión general que aparece inmediatamente después de la terminación de la apnea. Los episodios de apnea que producen desaturación mínima de la hemoxihemoglobina, producen pocas veces elevación alguna en la presión general que acompaña a una desaturación más intensa de la hemoxihemoglobina. En contraste, la apnea mixta más prolongada revela el aumento progresivo de la presión general que acompaña a una desaturación más intensa de la oxihemoglobina. En consecuencia, la magnitud de la respuesta presora puede considerarse igual a la suma de la respuesta presora a la hipoxemia arterial con el componente relacionado con la terminación de la apnea. La intensidad de la desaturación de la hemoxihemoglobina obviamente determinará el grado al cual cada componente contribuya a la respuesta presora total.

Se considera que un desplazamiento en el tono nervioso parasimpático y el simpático, está relacionado con los despertares breves causantes de la terminación de la apnea, constituye un mecanismo probable que contribuye a la elevación de la presión durante la terminación de la apnea.

También se sugiere que influye el aumento del tono nervioso simpático⁽¹⁰³⁾ debido a que los pacientes denervados del simpático o con el síndrome de Shy Drarger muestran elevaciones mínimas de la presión general como respuesta a las apneas.^(97;100;104;105).

Los cambios en la dinámica cardíaca que se producen como resultado de la resolución de las presiones intratorácicas negativas generadas durante las apneas obstructivas aumentando el retorno venoso, en consecuencia el gasto cardíaco y por tanto de la presión arterial ⁽¹⁰⁰⁾. Independientemente de cual sea el mecanismo, cualquier incremento en el gasto cardíaco en el momento de la terminación de la apnea tendera a contribuir a una elevación de la presión general.

Las reducciones de la frecuencia cardíaca se producen con todos los tipos de apnea. Clarke y cols. han mostrado que el grado de reducción guarda relación con la intensidad de la desaturación de oxígeno y es independiente del estado de sueño⁽¹⁰⁶⁾.

Estos autores demostraron que se requieren tanto hipoxemia como el cese de la ventilación para que se produzca bradicardia. La frecuencia cardíaca no disminuyó durante el cese de la

ventilación en condiciones hiperóxicas, y de hecho aumentó durante la hipoxia inducida experimentalmente cuando se mantuvo la ventilación. Trabajos anteriores realizados con perros ventilados a volúmenes pulmonares bajos han demostrado que la perfusión de los quimiorreceptores carotídeos con sangre hipoxémica produce bradicardia sinusal, y que este efecto puede bloquearse seccionando los nervios que llegan a los cuerpos carotídeos.^(94;107). Además, el aumento en el volumen de ventilación pulmonar produjo aceleración de la frecuencia cardíaca, lo cual llevó a la conclusión de que la estimulación de los receptores a la expansión pulmonar puede contribuir al aumento en la frecuencia cardíaca que se presenta después de la terminación de la apnea. Pero se piensa que estos factores pueden tener un papel auxiliar. En cualquier caso, se sabe que la disminución de la frecuencia cardíaca esta mediada por un aumento en la actividad vagal eferente, ya que la atropina previene o limita su intensidad.^(97;108). La hipoxemia general estimula la liberación de catecolaminas, el aumento de la frecuencia cardíaca que coincide con el restablecimiento de la ventilación puede atribuirse en parte al aumento de la actividad nerviosa simpática así como a la disminución del tono vagal.

En nuestro laboratorio tenemos la posibilidad de combinar el estudio polisomnográfico con el estudio hemodinámico (fig 1) y por lo tanto podemos objetivar las alteraciones cardiovasculares y del control neurológico de la hipertensión arterial que se producen de manera secundaria a los trastornos producidos por las diversas apneas que se producen durante el sueño (fig2) en pacientes afectos por el síndrome de apnea del sueño.

1.10. HTA E HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO

1.10.1. Introducción

Conn es el responsable de la clasificación de hiperaldosteronismo primario y secundario. El primario fue descrito por Conn en 1954⁽¹⁰⁹⁾, caracterizado por una hiperproducción de aldosterona, hipertensión arterial, poliuria resistente a la hormona antidiurética, debilidad muscular y alcalosis hipocaliémica.

Los primeros trabajos que hacen referencia a una sustancia con acción mineralocorticoide son en 1952 por Tait y Simpson^(110;111). Posteriormente es en 1954, Simpson el que denomina a esta sustancia aldosterona.

La incidencia varía según las casuísticas, siendo en hipertensos no seleccionados menor del 1 % y en grupos seleccionados puede variar entre el 2 al 12%⁽¹¹²⁾. En estudios necrópsicos la incidencia varía de los estudios de la clínica Mayo 1963 a 1975; en un total de 26.589 autopsias encuentran en un 0, 01% adenoma productor de aldosterona, y en el trabajo de Tucker⁽¹¹³⁾ revisando 4.429 autopsias, encuentra una incidencia del 1,5%. En estudios en hipertensos aparentemente esenciales a los cuales se les hizo determinaciones de renina y aldosterona la incidencia varía entre el 9 y 13%⁽¹¹⁴⁾.

1.10.2 Fisiopatología

I. Hiperaldosteronismo por adenoma

Es el más frecuente de los hiperaldosteronismos primarios, oscilando entre el 50 y el 70% de los casos en los estudios con selección de los pacientes con hipocaliemia. Mientras que en los últimos años realizando estudios generales en población hipertensa la casuística se invierte y la incidencia baja al 25%⁽¹¹⁴⁻¹¹⁶⁾. Con preferente localización en la suprarrenal izquierda más que en la derecha aunque en otros estudios no hay diferencias 57. Su tamaño medio es de 2 a 1.5 cm y puede tener una localización múltiple en un 9 % y en el 2% puede ser bilateral.

Presenta unas características bioquímicas diferentes a los hiperaldosteronismos primarios idiopáticos. Como es su parcial autonomía, con un ritmo circadiano paralelo al del cortisol y

al ACTH. Su celularidad a microscopía electrónica revela células «híbridas», estas últimas responsables de la hiperproducción de 18 OH-corticosterona, que hace que tengan los hiperaldosteronismos por adenoma mayores cifras de 18 OH-corticosterona que los idiopáticos⁽¹¹⁷⁾.

También presentan cifras altas de 18 OH cortisol, 18 OH oxocortisol, DOC.

Presentan una autonomía del sistema renina-angiotensina, con una cierta dependencia al ACTH, por lo que presenta un ritmo circadiano de aldosterona, una buena respuesta al estímulo de ACTH y una pobre o nula respuesta a los estímulos del sistema renina-angiotensina (postural, infusión de suero salino, captopril).

En un tercio de los adenomas tienen respuesta a los estímulos del sistema renina-angiotensina⁽¹¹⁸⁾.

En nuestra casuística alcanza 41% de 272 hiperaldosteronismos^(115,119) (Fig 1.9.1)

El hiperaldosteronismo por adenoma responde a estímulos o frenación del sistema renina-angiotensina, tiene además unas características morfológicas diferenciales: los tumores respondedores a angiotensina II tienen 20% menos de células de la zona fasciculada, conteniendo predominantemente células híbridas de tipo glomerulosa. En los tumores no respondedores a la angiotensina II presentan más de un 50% de células de tipo zona fascicular⁽¹¹⁹⁾. También se han encontrado mayores niveles de mRNA de renina que sugieren en estos adenomas respondedores una expresión del gen de renina que puede influenciar bioquímicamente.

El diagnóstico de localización se hace con el TAC o la resonancia magnética y sobre todo el de localización y función con la gammagrafía con frenación fuerte de dexametasona, empleándose si fuera preciso ante la duda el cateterismo suprarrenal para cuantificación de aldosterona/cortisol, índice >2 ⁽¹²⁰⁾.

El tratamiento con espironolactona a dosis media de 100 mg/día normaliza el potasio, la renina y la presión arterial. Este efecto se sigue observando a lo largo de la evolución de aquellos adenomas que no han sido operados.

Se hipotetiza que la espironolactona o sus metabolitos interferirían con la oxidación en la síntesis de la aldosterona. Se han observado corpúsculos de espironolactona intracelular en los adenomas.

El tratamiento efectivo y radical es la extirpación quirúrgica del adenoma, previa normalización de la presión arterial y del potasio (Fig 1.9.2).

II. Hiperaldosteronismo idiopático

Constituye del 15 al 30% de los hiperaldosteronismos primarios y está constituido por formaciones macro o micronodulares.

Bioquímicamente, el cuadro es menos intenso que en los adenomas y suele presentar niveles de renina menos suprimida.

Se han identificado diversas sustancias que tienen un papel en la génesis del hiperaldosteronismo idiopático: angiotensina II, potasio, ACTH, serotonina, glicoproteínas estimulantes de la aldosterona, alfa MSH, betaendorfinas⁽¹²¹⁾.

Para la confirmación de hiperplasia se emplean el TAC o la resonancia magnética y la gammagrafía suprarrenal con frenación fuerte de dexametasona, cateterismo suprarrenal aldosterona/cortisol.

Para confirmar su diagnóstico se emplean los tests de frenación y/o estímulo, a los que presentan una buena respuesta.

En nuestra casuística empleamos el test de captopril, con lo que de 204 hiperplasias el 54% eran idiopáticas con las características hormonales de aldosterona. ARP, aldosterona/ARP, basal y captopril (Figura 1.9.2).

En un principio se postuló una buena respuesta al tratamiento quirúrgico con adrenalectomía pero solamente el 20% responde quirúrgicamente, lo que hace imprescindible un correcto diagnóstico, ya que estaría contraindicado el tratamiento quirúrgico en el hiperaldosteronismo

idiopático. Esto es un dato más a favor de la existencia en este tipo de hiperaldosteronismo de factores estimulantes que mantendrían la hiperfunción hormonal.

III. Hiperplasia adrenal primaria

Combina las alteraciones morfológicas del hiperaldosteronismo idiopático con las alteraciones bioquímicas y las respuestas a los tests de estímulo y frenación de los adenomas. Existen otras formas etiológicas raras de hiperaldosteronismo primario que enumeraremos a continuación, como son la hiperplasia adrenal unilateral, el hiperaldosteronismo familiar con sus dos subtipos I de Sutherland que revierte con glucocorticoides y el II y además el carcinoma productor de aldosterona cuya incidencia es de aproximadamente 0.5-2 casos por millón es decir el 1% de los hiperaldosteronismos primarios en la casuística de Shenker⁽¹²²⁾.

1.10.3 Clínica

I. Síntomas

Los síntomas clínicos generalmente no son específicos de los hiperaldosteronismos. Las manifestaciones más importantes, aparte de la hipertensión, son: las debidas a la aumentada y prolongada pérdida de potasio por la orina, que produce hipocaliémica en el 80% de los casos, habiéndose descrito en diversas publicaciones variaciones entre el 7 y el 38%, en los cuales las cifras de potasio sérico estaban dentro de los límites normales ^(118;123). Es aconsejable para una justa valoración de los niveles de potasio el haber suspendido previamente los hipotensores, sobre todo los diuréticos, y mantener al paciente con una dieta rica en sal (6 g de ClNa), siendo más cómodo el empleo de un suplemento de sal en sellos o en comprimidos. La restricción sódica produce un menor aporte de sodio al túbulo distal, con lo que se produce un menor intercambio de potasio y menor hipocaliemia. Además hay que tener en cuenta que la compresión mantenida para la extracción de la muestra produce éstasis venoso, así como la hemólisis producida por la aspiración rápida con la jeringuilla produce liberación de potasio intracelular, por tanto falsa sobrestimación de los niveles de potasio sérico.

La depleción de potasio produce polidipsia, poliuria nocturna, manifestaciones neuromusculares (calambres, parestesias, parálisis intermitente, tetania, pérdida de resistencia,

astenia, alteraciones visuales, insulinoopenia que produce una curva de glucemia patológica, y raramente glucemias altas). Aumento de volumen plasmático y de sodio intercambiable. Ésta depleción de potasio no suele aparecer de mantener un aporte rico en potasio con la ingesta como ocurre en nuestro ambiente, pero lo que sí observaremos es el efecto fisiopatológico, de la aldosterona produciendo kaliuresis $> 66 \text{ mmEq}/24\text{h}$.

II. Hipertensión

En principio se produce una retención de sodio y de agua con un aumento de volumen plasmático y al aumento de líquido extracelular, produciéndose un aumento de unos 1,5 kg de peso seguido de un fenómeno de escape sódico, pérdida de potasio por el riñón y aumento de la presión arterial.

La hipertensión es sodio-dependiente y volumen-dependiente. La restricción sódica no previene la hipertensión. En el hiperaldosteronismo se encuentra un aumento de las resistencias periféricas en parte debido a un aumento de la sensibilidad a las catecolaminas, sin que exista un aumento de adrenalina o noradrenalina. Por otro lado, la aldosterona tiene una acción central: la infusión de aldosterona intraventricular cerebral produce hipertensión en la rata y que esta hipertensión revierte al administrar intraventricularmente un antagonista competitivo de la aldosterona.

1.10.4 Diagnóstico

I. Diagnóstico de presunción

El criterio clásico de hiperaldosteronismo primario sería: hipertensos con niveles de potasio sérico menores de $3,5 \text{ mmEq}$ sin tratamiento hipotensor y con dieta hipersódica. El 50% de las hipocaliemias espontáneas de los hipertensos corresponden a hiperaldosteronismo primario ⁽¹²⁴⁾. Según estos criterios obtuvimos una incidencia del 0,03%. Posteriormente, al reconsiderar esta baja casuística y con arreglo a otros criterios (medición de rutina en todos los hipertensos de ARP y aldosterona plasmática) hemos obtenido una incidencia del 7%⁽¹¹⁹⁾, similares a otros estudio realizados de la misma forma.

II. Diagnóstico diferencial de hiperaldosteronismo

Dadas las características descritas, el diagnóstico del hiperaldosteronismo viene representado por el Test de prueba renina-aldosterona y por el Cociente de aldosterona/renina.

II.a. Test de prueba renina-aldosterona

El hiperaldosteronismo primario se caracteriza por una renina suprimida, debido a la retención sódica que se produce por el exceso de aldosterona. La técnica de medida de la renina plasmática requiere unas medidas especiales a tomar, postura, depleción sódica, mantener a $\pm 4^{\circ}$ la sangre hasta que el plasma se pueda congelar.

La determinación de cifras de aldosterona alta es imprescindible. El método más empleado es la determinación urinaria de 24 horas, encontrando en algunas series una sensibilidad del 96%, y una especificidad del 93% ⁽¹²⁰⁾ aunque para nosotros ha sido más específica la aldosterona plasmática⁽¹¹⁵⁾.

Valores de renina no suprimida fueron encontrados ya en 1969 por Nielsen⁽¹²⁵⁾ en un hiperaldosteronismo primario. Se han descrito valores no altos en un 12% ⁶⁶. En una revisión de Melby⁽¹²⁶⁾ encuentra hasta un 29% de hiperaldosteronismo primario con renina no suprimida. En nuestra casuística es el 16.58%.

Al igual que para la valoración de la renina, la aldosterona u otros mineralocorticoides (MC), requiere suspender los diuréticos u otros hipotensores que actúen sobre el sistema renina-aldosterona y con dieta normosódica durante 20 días antes o más de 30 si tomaba tiazidas o espironolactona, es aconsejable para una correcta interpretación de los valores el emplear un nomograma (relación entre niveles de renina natriuresis y edad), horario, postura.

En nuestra casuística los valores de ARP son similares en los 67 adenoma que en las 204 hiperplasia. Las pruebas de estímulo y de frenación no suelen aportar más sensibilidad al diagnóstico y solamente en los casos límite pueden ser útiles. Se emplean más para la clasificación del hiperaldosteronismo. (Figura 1.9.2) como veremos⁽¹¹⁹⁾. El diagnóstico diferencial con el hiperaldosteronismo secundario se establece por los niveles altos de renina, que puede ser por: hipertensión vasculorrenal, diuréticos, depleción, tumor productor de renina (véase en apartado siguiente).

i Renina suprimida con aldosterona alta

Hiperaldosteronismo primario. Posteriormente se hará el diagnóstico etiológico (descartar hipertensión vasculorrenal bilateral o unilateral con un riñón).

ii **Renina suprimida con aldosterona baja**

Descartar hipermineralocorticismo no aldosterona mediante la cuantificación de cortisol, deoxicorticosterona (DOC), estrógenos; descartar ingestión de regaliz.

iii **Renina alta y aldosterona alta.**

Hiperaldosteronismo secundario. Posteriormente se realizará el diagnóstico etiológico.

iv **Renina no suprimida con aldosterona alta.**

A descartar dudoso hiperaldosteronismo primario con prueba de estímulo, frenación.

II.b. Cociente aldosterona/renina

Es la forma más cómoda de representar la frenación del sistema renina-angiotensina según los niveles de aldosterona. Este cociente es valorable para el diagnóstico de hiperaldosteronismo primario si es de más de 20 en caso de medir aldosterona en ng/dl y de más de 900 si se mide en pmol/l. En nuestra casuística los valores de aldosterona plasmática/ARP (sugestivo de hiperaldosteronismo > 400) son similares en los 67 adenoma que en las 204 hiperplasia)⁽¹¹⁹⁾.

III. Diagnóstico fisiopatológico

III.a. Test bioquímico

i) **Test de ritmo circadiano de la aldosterona**

Se mantiene el ritmo circadiano en el hiperaldosteronismo por adenoma y no el idiopático.

ii) **Test postural de estímulo del sistema renina angiotensina-aldosterona**

El estímulo ortostático; después de permanecer durante la noche en decúbito se hace la extracción a las 8 de la mañana y tras 2 horas después de permanecer en ortostatismo. Se hacen extracciones plasmáticas para aldosterona, cortisol renina y si se puede, para 18-OH B. La determinación de aldosterona a las 2 horas suele ser el doble que en condiciones basales, mientras que el cortisol desciende debido al ritmo circadiano. Esta

respuesta sería la típica hiperaldosteronismo idiopático⁽¹¹⁵⁾. Se produce menos incremento de aldosterona en el hiperaldosteronismo por adenoma que en la forma idiopática. Con este test se ha encontrado una especificidad y sensibilidad del 80 al 85%⁽¹¹⁹⁾.

Nuestros resultados en 28 hiperaldosteronismos primarios del incremento de aldosterona a los 120 minutos no diferían entre los 10 adenomas y las 18 hiperplasias (156,5+/-38,1 vs 158,2+/-28,9pg/100rnl).

iii) **Test de frenación del sistema renina angio-tensina**

iv) **Sobrecarga salina**

Después de permanecer durante la noche en decúbito se hace la extracción a las 8 de la mañana y posteriormente se administra parenteralmente 1,5 a 2 litros de suero salino durante 90 a 120 minutos, al cabo de los cuales se hace la segunda extracción (aldosterona, cortisol, renina, 18-OH-B). La expansión de volumen produce un descenso de la aldosterona o del 18-OH-B mayor que la caída de cortisol en el caso del hiperaldosteronismo idiopático. Se ha criticado la aparición de falsos negativos 14, provoca mayor hipocaliémica y puede provocarse una insuficiencia cardíaca.

v) **Test del captopril**

Se observa la variación de renina y aldosterona basalmente y después de 2-3 horas de la administración de captopril a dosis que varían según los autores entre 1 mg/kg de peso a 25 mg en dosis única. En adenomas no se produce frenación de la aldosterona ni en la forma hiperplásica. El decremento de la aldosterona por encima del 30% indica una respuesta al test y por lo tanto sirve para ver la dependencia de la aldosterona por el sistema renina-angiotensina. Lyons⁽¹²⁷⁾ establece que cifras de aldosterona por debajo de 11 mg/dl descartan hiperaldosteronismo. No se observa esta respuesta normalmente en el adenoma ni en la forma hiperplásica primaria.

Nuestra experiencia con el test del captopril nos ha servido tanto como para el diagnóstico de los hiperaldosteronismos⁽¹¹⁹⁾ como para la clasificación de hiperplasias primarias de las idiopáticas, así como entre adenoma e hiperplasia. Este test tiene mas relevancia si se asocian los cambios de aldosterona con los de renina (aldosterona/ARP) (Figura 4),

aunque los rangos de respuesta según los diversos trabajos varía entre > 20 y $>50\text{microg}/100\text{ml}$ (¹⁹).

La técnica empleada fue: dieta hipersódica y suspensión previa de todo tipo de hipotensor 20 días antes de la prueba. Recogida de orina de 24 horas para confirmar el efecto de la dieta hipersódica. Después de 2 horas de ortostatismo con deambulación se practica una extracción de muestra para determinación de renina, aldosteronas plasmáticas, después de lo cual se le administra 25 mg de captopril. Se hace una nueva extracción al cabo de dos horas.

En nuestra experiencia en 272 hiperaldosteronismo encontramos una sensibilidad del 80%, especificidad 71%, valor predictivo positivo 86%, valor predictivo negativo del 77% y los valores de aldosterona plasmática/ARP son mayores en los 67 adenomas que en las 204 hiperplasias. Lyon sólo encuentra una cifra $<$ de 50 ng /100 ml en un caso de hiperaldosteronismo por hiperplasia, pero tenía un descenso de la aldosterona tras captopril sólo a 15 ng/dl.

Sólo el 41% de los 67 adenomas, la aldosterona tuvo una respuesta de frenación al captopril mayor de 30% (Figuras 3 y 4). La diferenciación entre hiperaldosteronismo primario por hiperplasia idiopática y la forma primaria se realiza por la no respuesta a estos últimos al test del captopril. Solo 54% de las 204 hiperplasias a la aldosterona tuvo una respuesta al captopril mayor 30% (Figuras 1.9.1 y 1.9.2). La relación aldosterona plasmática/ARP es más relevante para discernir entre hiperplasia idiopática 54% y la primaria 46%.

vi) **Test de infusión de angiotensina II**

Después de la infusión estándar de 0.3-10 ng/kg/minuto. Se produce una respuesta tensional supranormal en el hiperaldosteronismo idiopático.

vii) **Test de fluorcortisona**

Después de la administración de 0,3-0,5 mg durante 3-5 días con dieta hipersódica. Es menos empleado que los anteriores.

viii) **Test de estímulo con ACTH**

Se produce una mayor respuesta de la aldosterona en el adenoma que en la forma idiopática, aunque el poder de discriminación con esta prueba se considera escaso⁽¹¹⁹⁾.

Hemos realizado éste test en 29 hiperaldosteronismos primarios de forma ambulatoria.

El paciente llega a las 8 de la mañana con la orina de 24 horas, permaneciendo desde entonces en decúbito. Al cabo de 2 horas se hace la extracción basal y se le administra parenteralmente 25 mg de nuvacthen, realizando extracciones a los 30-60-120 minutos persistiendo el decúbito.

Nuestros resultados en 29 hiperaldosteronismo primario los incrementos de aldosterona a los 120 minutos no difiere entre 19 hiperplasias y 10 adenomas (186,3+/-, 12 vs 164.3+/-53.7 pg/100 MI).

18-OH-CORTICOSTERONA (18-OH-B): Está considerada como el inmediato precursor de la aldosterona, aunque para otros lo es como producto final de la corticosterona. La cuantificación en condiciones basales a las 8 de la mañana sirve para diferenciar hiperaldosteronismo idiopático del adenomatoso en el que se encuentran cifras por encima de los 100 ng%, mientras que en el idiopático son menores de 100ng% (35).

IV. Diagnóstico de localización

IV.a. Cateterismo de venas suprarrenales

Midiendo el cociente aldosterona, cortisol en ambas suprarrenales. Da valores cuatro veces mayores en la suprarrenal patológica con respecto a la sana. Tiene una predictividad de 95%⁽¹²⁸⁾. Aunque tiene dificultad en la canalización de la suprarrenal derecha en un 10 al 60% según el técnico⁽¹¹⁵⁾. Se valora como positividad en la lateralización y, por tanto, de adenoma o hiperplasia unilateral, cuando el cociente aldosterona, cortisol de la suprarrenal patológica es de > 2 veces mayor que el de la suprarrenal contralateral⁽¹¹⁹⁾.

Esta técnica se emplea para confirmar el diagnóstico, previamente a un tratamiento quirúrgico. En aquellos casos con dudas por las otras técnicas empleadas, éste es el caso de TAC, en los que se aprecia una formación adenomatosa y en la gammagrafía suprarrenal se interpreta como posible hiperplasia.

Hemos realizado en un grupo de 81 hiperaldosteronismos primarios un cateterismo suprarrenal para estudiar el cociente aldosterona/cortisol, suprarrenal patológica/sana. En aquellos que el diagnóstico definitivo fue de adenoma tenían un cociente de $6,58 \pm 2,3$, mientras que en las 25 hiperplasias fue de $1,64 \pm 2,3$.

IV.b. TAC

Puede medir visualizaciones mayores de 4 mm, pero tiene el inconveniente de incurrir en falsos positivos o negativos, por lo que da una predictividad de menos del 50%. Es una técnica que puede servir para el diagnóstico de formaciones adenomatosas o macronodulares. Dado que estos tumores son pequeños con un tamaño entre 1 y 2 cm, a veces una suprarrenal globulosa puede ser debida a un adenoma o a una hiperplasia macronodular. En el hiperaldosteronismo por hiperplasia o en el idiopático, el TAC no suele aportar datos patológicos, a no ser una gran hiperplasia.

En caso raro de gran hiperplasia unilateral el TAC no puede diferenciarlo de un adenoma y solamente con la anatomía patológica de la suprarrenal se podrá hacer un diagnóstico. Nuestros resultados en 272 hiperaldosteronismos aportan una especificidad del 52%, con una sensibilidad del 60%.

IV.c. RMN

Aporta mayor información que el TAC, porque en adenomas de menos de 1,5 cm es más resolutivo.

IV.d. Gammagrafía suprarrenal con frenación de dexametasona

Se emplea la visualización de la hiperfunción adrenal mineralocorticoide, mediante la administración de 3 milicuries de ⁶⁷Ga-111-β-metil-norcolesterol marcado que se fija en corteza

suprarrenal. Previamente se frena la función glucocorticoide ACTH dependiente, con la toma previa por vía oral de dexametasona a dosis fuerte de 4 mg/día/7 antes de la prueba y durante los cuatro días que durará la prueba. El mismo día que se inicia toma de la dexametasona, se le dan 4 gotas de solución saturada luego cada 12 horas para evitar que el isótopo se deposite en el tiroides. El paciente habrá estado sin medicación hipotensora y con dieta normosódica durante 20 días previos.

La interpretación de los resultados se puede resumir de la siguiente forma:

- a) **SUPRARRENAL NORMAL:** No aparece antes de los cuatro días ninguna de las dos suprarrenales.
- b) **HIPERPLASIA BILATERAL:** Visualización de las dos suprarrenales antes del cuarto día de la prueba.
- c) **ADENOMA O HIPERPLASIA UNILATERAL.:** Aparición el primer o segundo día de una sola suprarrenal, no llegándose a visualizar la contralateral.

Nuestros resultados en 272 hiperaldosteronismos primarios aporta una especificidad del 94% y una sensibilidad del 96%. Por lo que para nosotros es, junto con el cateterismo, la prueba más fiable de diagnóstico de adenoma o hiperplasia.

1.9.5 Tratamiento

I. Tratamiento médico

Es la mejor forma de controlar la acción de la aldosterona en las formas no adenomatosas y en los adenomas, hasta si se puede realizar el tratamiento quirúrgico y un buen recurso para aquellos adenomas que no quieren operarse y un tratamiento de mantenimiento para aquellas formas inoperables carcinomatosas en las cuales podremos controlar las presiones arteriales y las cifras de potasio.

I.a. Espironolactona

Es un compuesto esteroideo con una acción competitiva con la aldosterona que empezó a emplearse en 1960 (¹²⁹). Se ha comprobado en múltiples ocasiones su acción antagonista con

los mineralocorticoides. Tiene además un efecto antiandrogénico sobre los receptores de la dehidrotestosterona, lo que explica la posible aparición de ginecomastia y de impotencia. Tiene además un efecto inhibitor de diversas enzimas de la esteroidogénesis como son las 11 betahidroxilasa y la 18 hidroxilasa.

El 70% de la espironolactona se absorbe, uniéndose a la proteína transportadora. Es rápidamente metabolizada, tiene una vida media de 2 horas, pero sus metabolitos activos tienen una vida media de 24 horas, lo que hace que se puede emplear en dosis única diaria. Las dosis empleadas en el hiperaldosteronismo van a variar de las dosis bajas empleadas de 50 mg en la hiperplasia a las altas de más de 200 mg que se emplean en la forma idiopática, solíéndose emplear en los adenomas dosis media de unos 100 a 200 mg al día.

En nuestra experiencia, con el tratamiento con espironolactona se consiguió controlar la presión arterial y el potasio en todos los casos, no llegando a sobrepasar los 200 mg/día, y no menores de 25mg/día. Las dosis empleadas para el control de la presión arterial en los casos de hiperaldosteronismo idiopático son mayores (150 mg/día) que las empleadas en los adenomas (139 mg) y la hiperplasia (100 mg).

Puede presentar efectos secundarios gastrointestinales como anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, retortijones intestinales, gastritis, hemorragia digestiva, que desaparecen al suspender la medicación. Al emplear dosis altas al principio pueden aparecer cefaleas, astenia, pérdida de peso, somnolencia, confusión. Por su efecto antiandrogénico puede producir ginecomastia, impotencia, disminución de la libido. Produce aumento de los esteroides, contribuyendo a producir más ginecomastia, alteraciones menstruales o metrorragias.

El ajuste de dosis se realizará atendiendo a modificaciones de los parámetros bioquímicos de poca o mucha frenación de la aldosterona (hematocrito, sodio, potasio, proteínas plasmática, creatinina, urea, etc...). No se debe emplear sólo el criterio de normalización de la presión arterial, ya que es mejor el asociar otro hipotensor, a ser posible que no tenga acción en los parámetros que mantenemos de vigilancia de acción de la aldosterona.

I.b. Triamterene

Inhibe el transporte del sodio a nivel del túbulo distal renal, con lo que a su vez evita la excreción de potasio a dicho nivel. Su acción es independiente de los niveles de aldosterona. Las dosis varían entre 100 y 200 mg al día.

Solamente existe en combinación con hidroclorotiazida, por lo que no suele emplearse como tratamiento básico, aunque se puede emplear a dosis bajas y con precaución bajo control del potasio, asociado a inhibidores de la ECA o antagonistas del calcio, cuando no se puede emplear la espironolactona.

I.c. Antagonistas del calcio

La producción de aldosterona requiere calcio extracelular. La actividad esteroideogénica de la angiotensina II se bloquea con verapamilo o con nifedipina⁽¹³⁰⁾). Los antagonistas del calcio pueden ser efectivos, en el tratamiento de hiperaldosteronismo por adenoma y en el idiopático. El empleo de nifedipina a dosis de 30-50 mg al día se ha comprobado efectivo para controlar la tensión arterial y reduciendo los niveles de aldosterona a corto plazo en el hiperaldosteronismo por adenoma y en el idiopático.

I.d. Inhibidores de la enzima de conversión

El hiperaldosteronismo idiopático presenta una sensibilidad a la angiotensina II, como se observa en los tests de estímulo o de frenación: la respuesta positiva al test de captopril en esta forma de hiperaldosteronismo sirve para su diagnóstico.

El empleo de captopril o de enalapril a dosis altas se ha descrito como electivo a corto plazo en la forma idiopática⁽¹¹⁹⁾. En nuestra experiencia de respuesta al captopril sobre la disminución de la presión arterial de la aldosterona es estadísticamente manifiesta a las dos horas. Al cabo de un mes de tratamiento con captopril a dosis para controlar la presión arterial, la aldosterona vuelve a cifras anteriores.

I.e. Otras sustancias

- i) **Antagonistas serotoninérgicos:** Como la ciproheptadina suprimen la secreción de aldosterona en el hiperaldosteronismo idiopático. La katanserina también se ha empleado, aunque no con buenos resultados.
- ii) **Antagonistas de la dopamina:** Como la metoclopramida y la bromocriptina se han empleado en algún caso.

- iii) **Inhibidores de la esteroidogénesis:** Como el trilostane, que es un inhibidor competitivo de la enzima 3 beta-hidroxiesteroidea de hidrogenasa a dosis de 120 a 300 mg es efectiva en descender los niveles de aldosterona en la forma adenomatosa y en la idiopática. La aminoglutetimida es un inhibidor del paso de colesterol a pregnenolona empleado a dosis de 750 mg al día y desciende en un 60% los niveles de aldosterona en la forma idiopática.

El ketonazol es un fungicida que inhibe las enzimas 11 beta y la 18 hidroxilasa a dosis de 400 a 1.200 mg al día; reduce en un 60% los niveles de aldosterona en las formas adenomatosa y en la idiopática a corto plazo.

II. Tratamiento quirúrgico

Todo éxito quirúrgico viene precedido por un perfecto diagnóstico clínico y una buena preparación médica⁽¹³¹⁾.

La indicación de tratamiento se plantea inexorablemente si es factible en el carcinoma. De los adenomas suprarrenales, el productor de aldosterona es el que mejor se controla con tratamiento farmacológico y, por lo tanto, el que menos urgencia va a precisar en su extirpación. Tiene un crecimiento muy lento, no llegando a los 5 mm en 4 años, y la producción de aldosterona no presenta grandes incrementos, por lo que no suele precisar muchas variaciones en su tratamiento farmacológico según nuestra experiencia.

No requiere medidas preoperatorias especiales a excepción de un meticuloso estudio de la función renal y cardiovascular, el perfecto control de la presión arterial y la perfecta frenación de la aldosterona con el tratamiento farmacológico anteriormente explicado. Los aspectos anestésicos han sido recientemente recogidos en una magnífica monografía por Scherperrel⁽¹³²⁾.

- 1) La vía de abordaje para la suprarrenalectomía puede ser anterior, toraco-abdominal posterior y lateral.
- 2) La vía anterior se reserva para aquellos casos que requieren la exploración o extirpación de ambas suprarrenales o la exploración de órganos extraadrenales: tiene el inconveniente de mayor aparición de disturbios respiratorios como consecuencia de la

hipoventilación creada por el dolor, la posible lesión del bazo, páncreas, íleo paralítico y eventraciones.

- 3) Vía toracoabdominal es la preferible en casos de tumores malignos.
- 4) Vía posterior es la clásica descrita por Joung, requiere la extirpación de la XI o XII costilla, ofrece un campo pequeño, se emplea para tumores menores de 5 cm.
- 5) La vía lateral es la preterida para tumores menores de 5 cm. Puede realizarse una lumbotomía clásica con extirpación de la XI o XII costilla, o una lumbotomía mínima sin extirpación costal, que produce menos dolor.
- 6) Desde 1992 se practica la suprarrenalectomía laparoscópica transperitoneal, con anestesia general o combinada con epidural. La contraindicación es en tumores mayores de 6 cm, coagulopatía, intervención quirúrgica previa en dicha suprarrenal. Presenta la ventaja de menos sangrado, postoperatorio mas corto, menos analgesia.

**FIGURAS DEL CAPÍTULO
INTRODUCCIÓN**

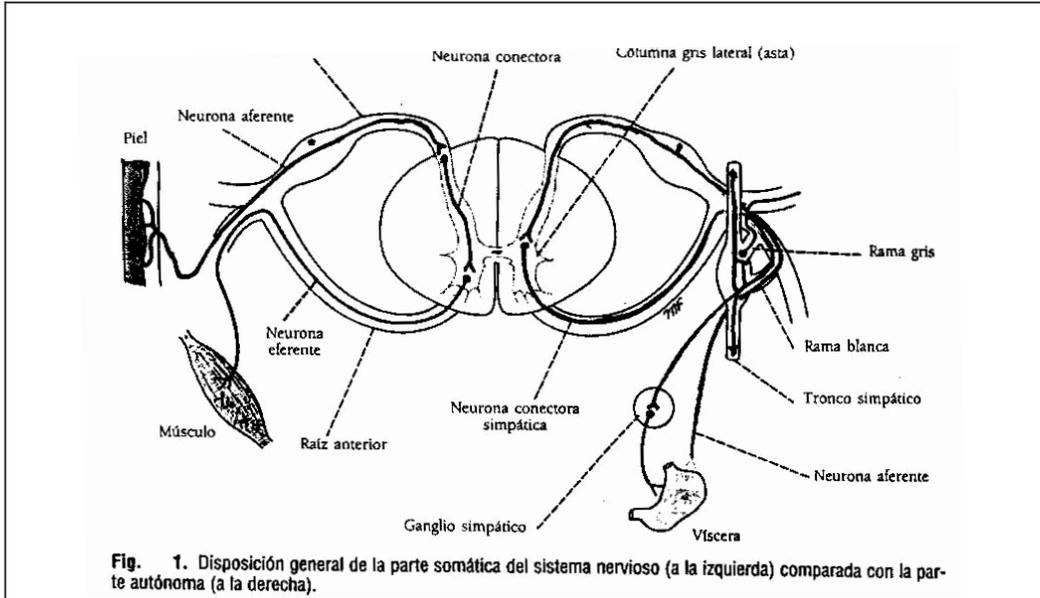


Fig. 1. Disposición general de la parte somática del sistema nervioso (a la izquierda) comparada con la parte autónoma (a la derecha).

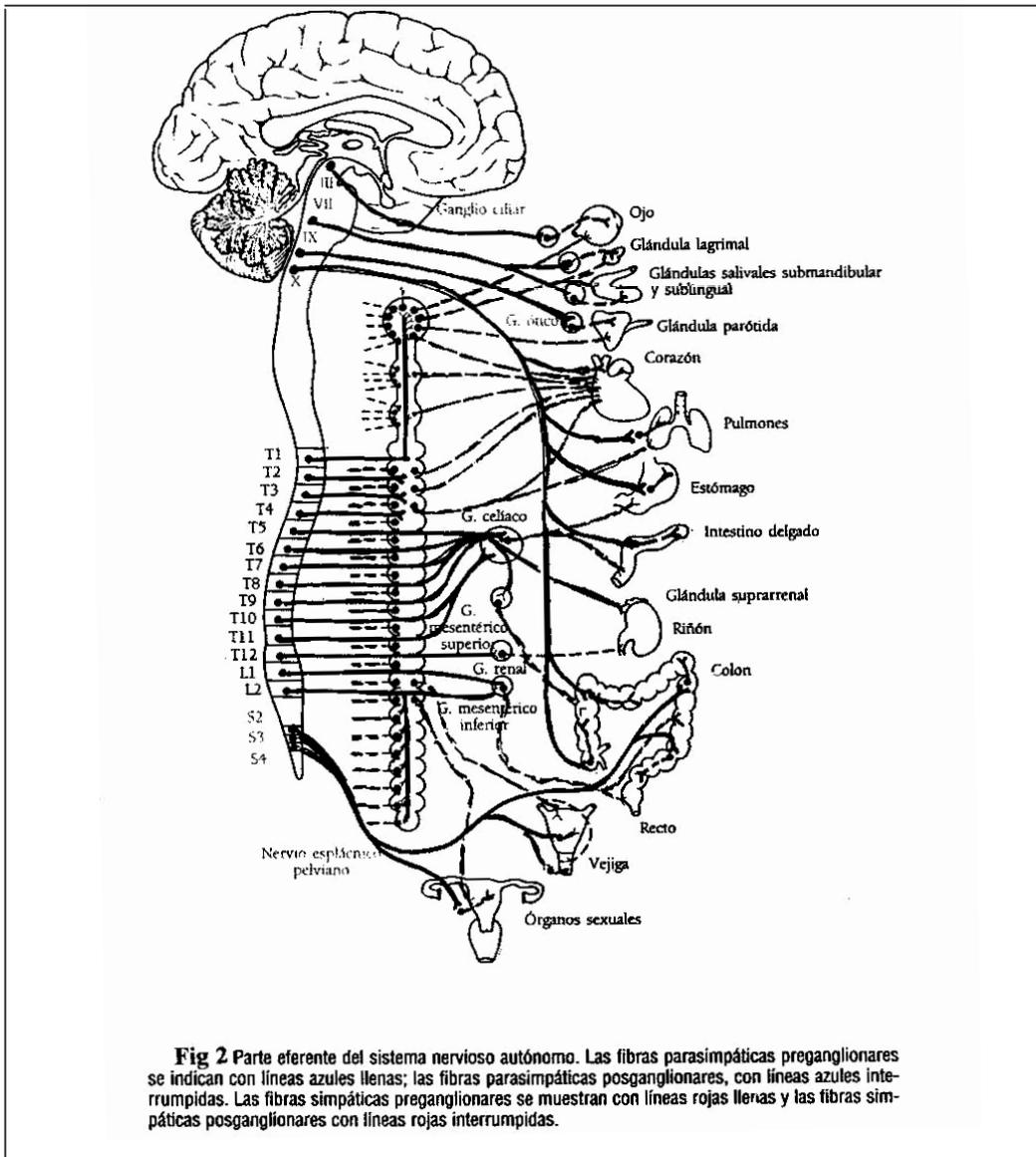


Fig 2 Parte eferente del sistema nervioso autónomo. Las fibras parasimpáticas preganglionares se indican con líneas azules llenas; las fibras parasimpáticas posganglionares, con líneas azules interrumpidas. Las fibras simpáticas preganglionares se muestran con líneas rojas llenas y las fibras simpáticas posganglionares con líneas rojas interrumpidas.

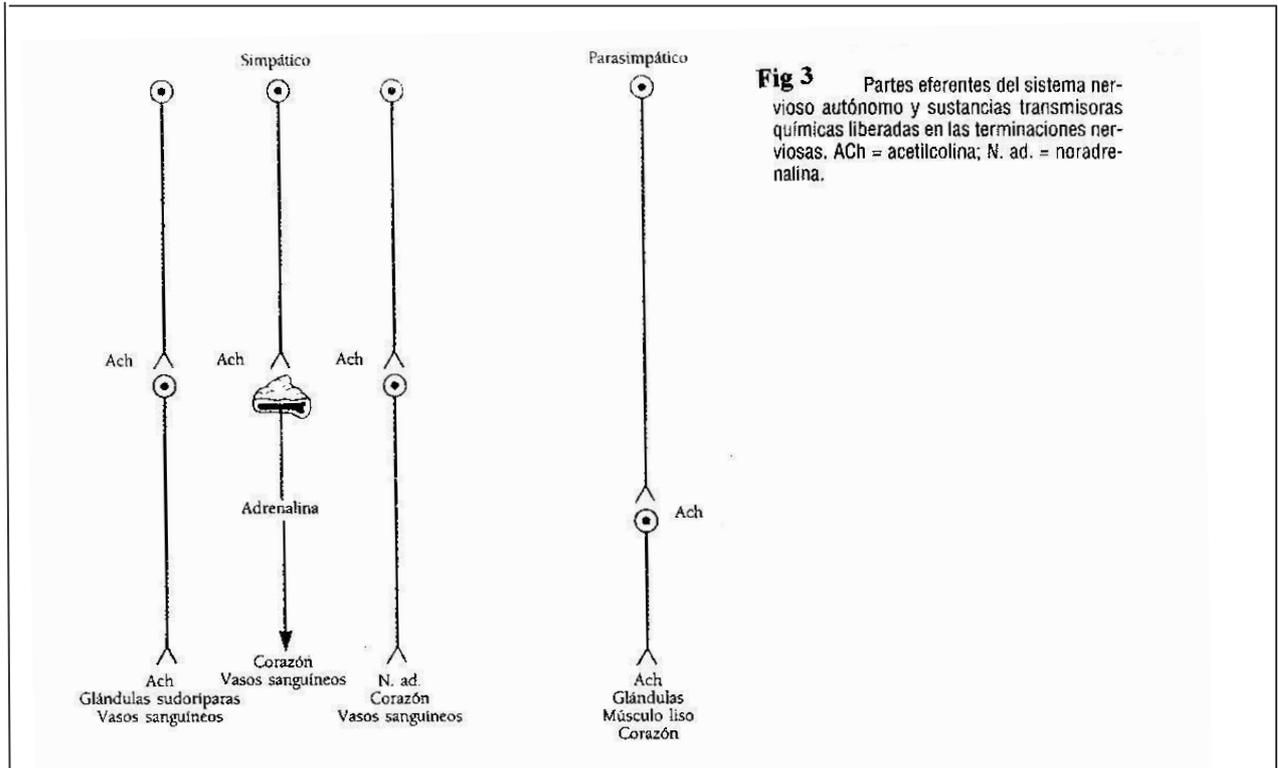


Fig 3 Partes eferentes del sistema nervioso autónomo y sustancias transmisoras químicas liberadas en las terminaciones nerviosas. ACh = acetilcolina; N. ad. = noradrenalina.

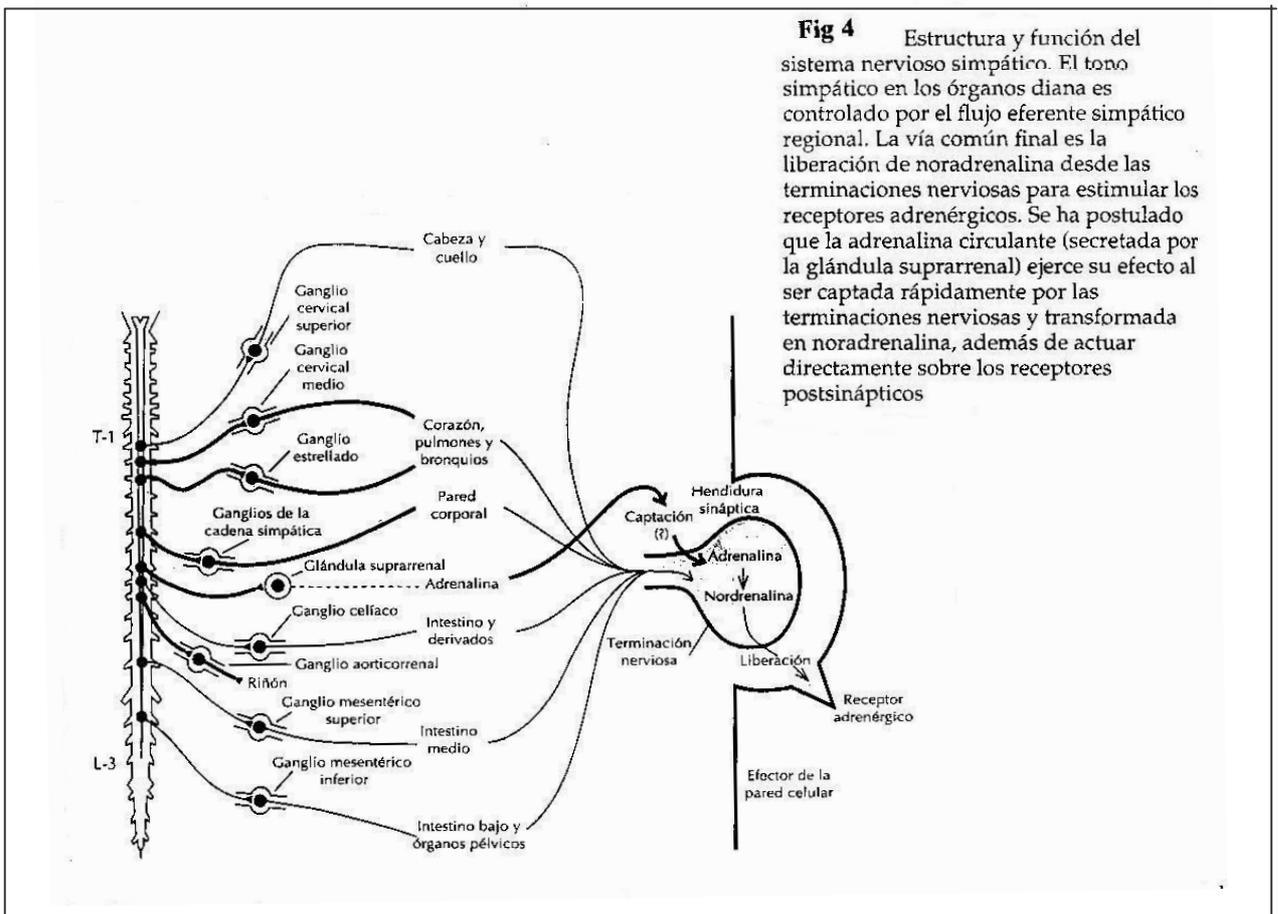


Fig 5 Balance entre el tono simpático y parasimpático. El núcleo del Tracto Solitario es el cuadro de mando que regula el tono autonómico.

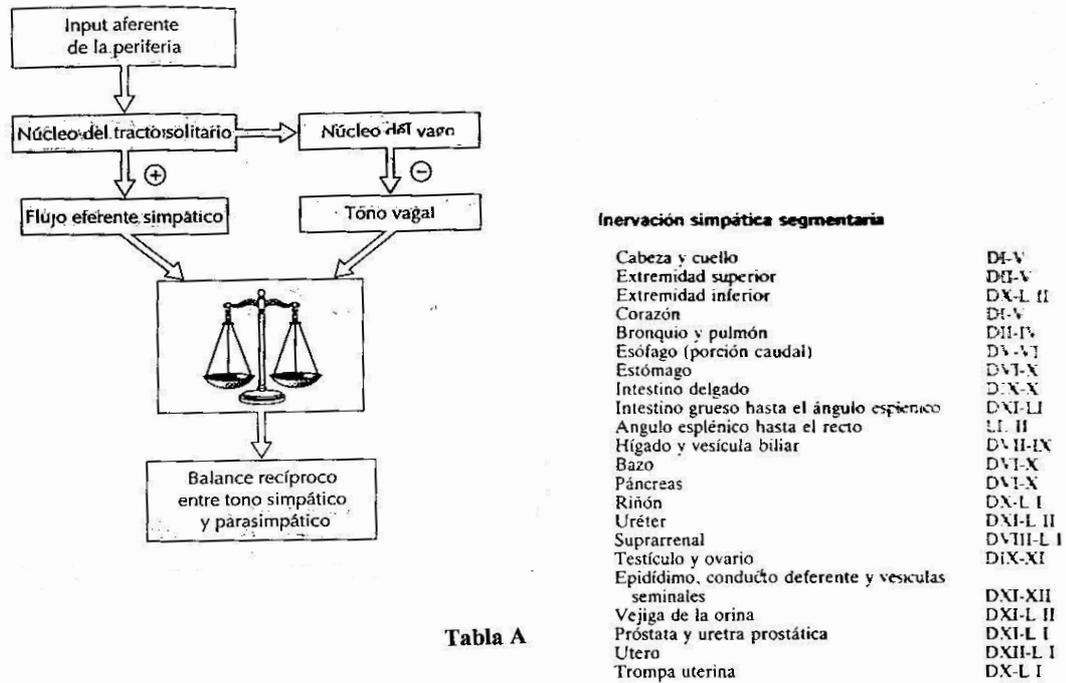


Tabla A

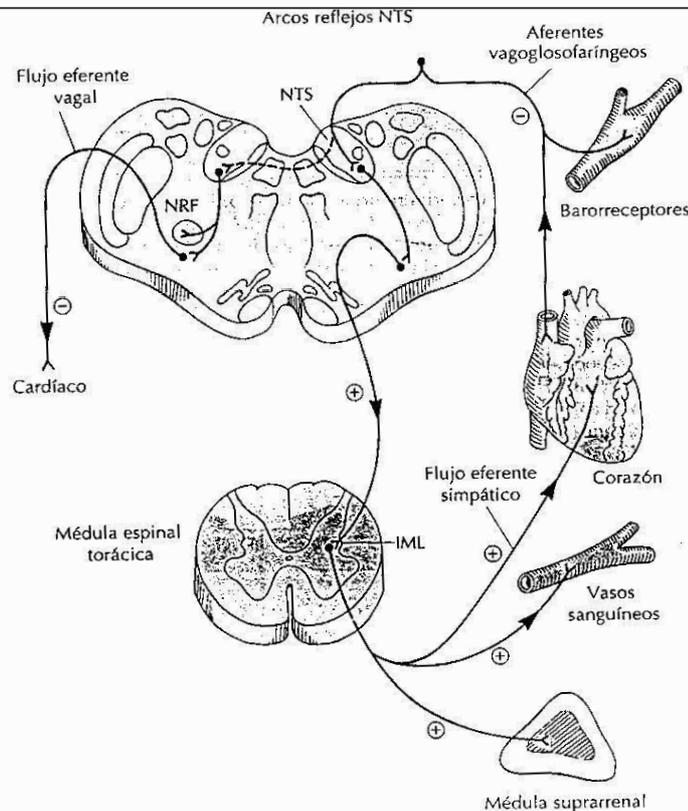


Fig 6 Diagrama esquemático que ilustra la organización central de las asas de retroalimentación negativa del sistema nervioso autónomo. El *input* inhibitorio de los mecanorreceptores cardíacos y aórticos y de los barorreceptores carotídeos viaja por las fibras vagales aferentes al núcleo del tracto solitario (NTS). El flujo simpático eferente se transmite por las fibras nerviosas eferentes al corazón, vasos sanguíneos y glándula suprarrenal a través de la médula espinal. El tono cardíaco parasimpático, que se origina en el núcleo del vago, es modulado por el NTS de una forma integrada y recíproca. El tono autonómico resultante viene determinado por el balance entre el flujo eferente simpático y parasimpático [4]. IML — columna celular intermediolateral; NRF — núcleo retrofacial.

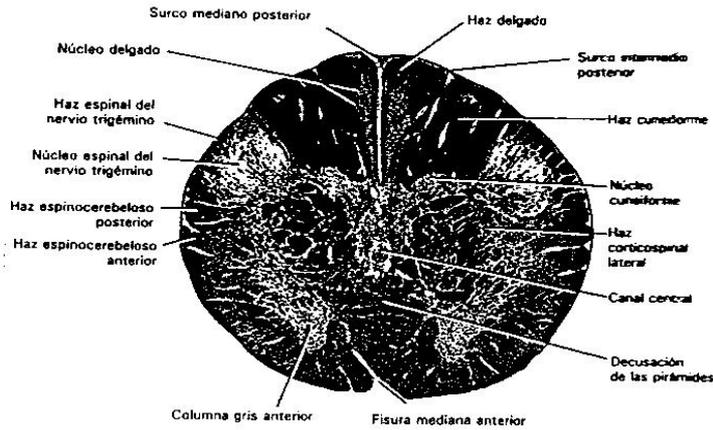


Fig 7A

Sección transversa del bulbo raquídeo al nivel de la decusación de las pirámides. Preparación Weigert-Pal. (x 7.)

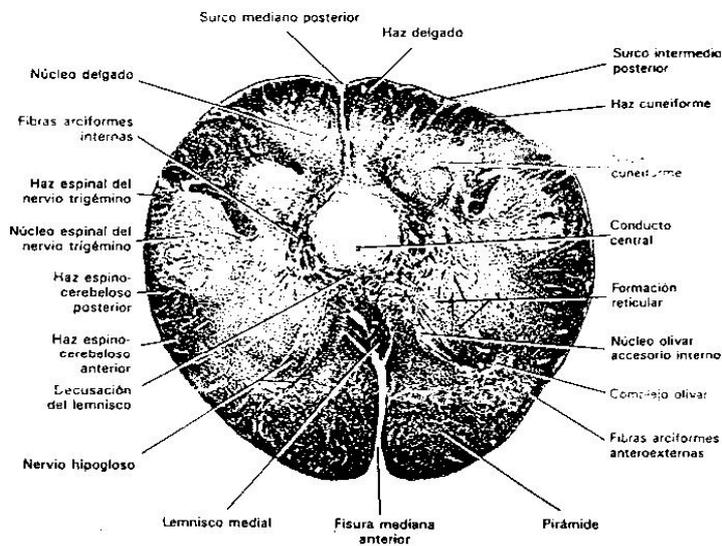


Fig 7B

Sección transversa del bulbo raquídeo a nivel del cruzamiento del lemnisco. Preparación Weigert-Pal. (x 6.)

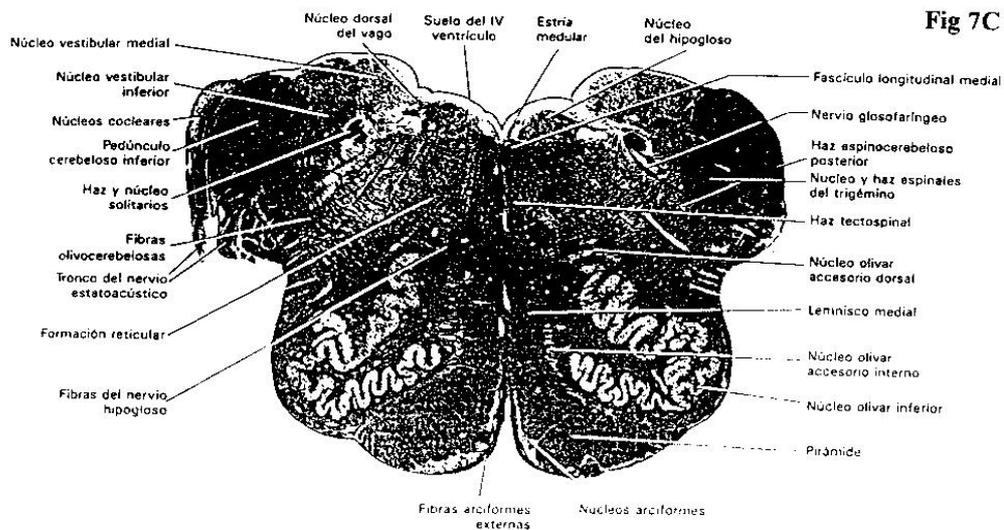


Fig 7C

Sección transversa del bulbo raquídeo a nivel olivar medio. Preparación Weigert-Pal. (x 4,5.)

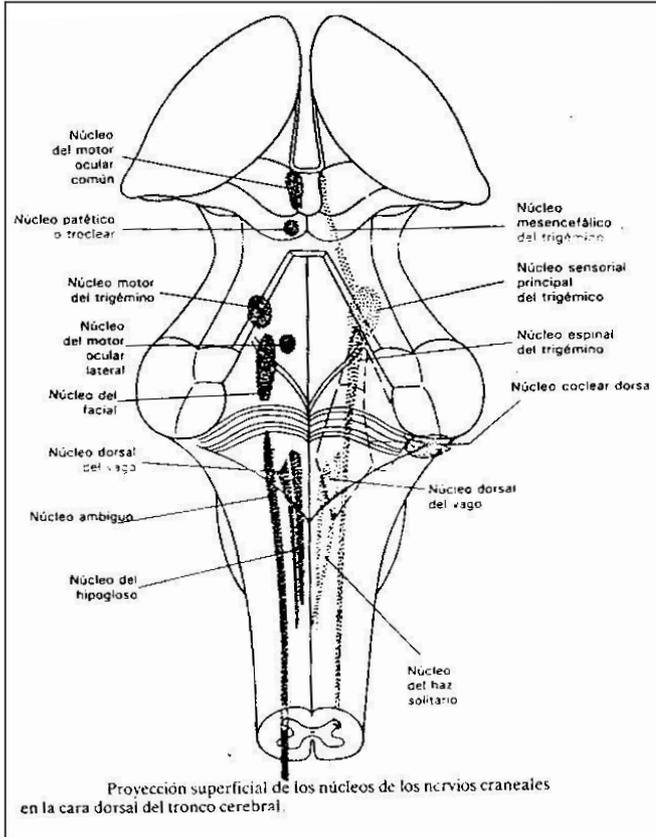


Fig 8A

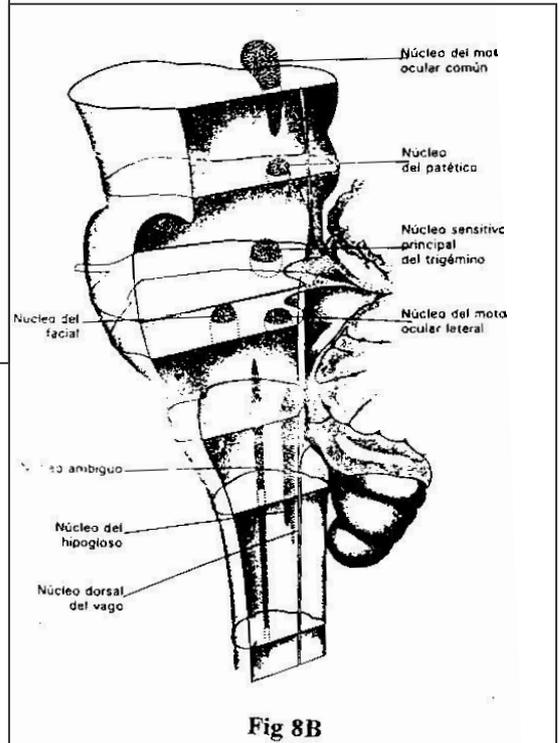
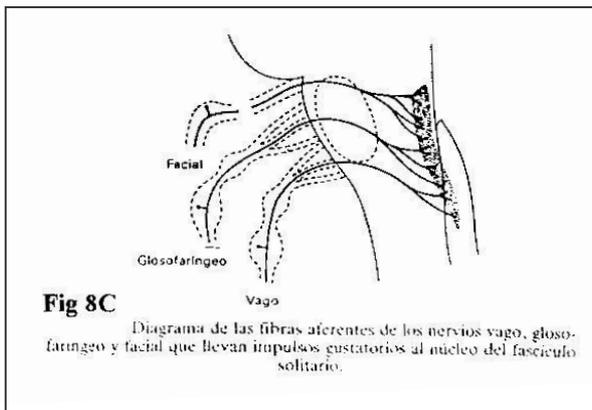


Fig 8B



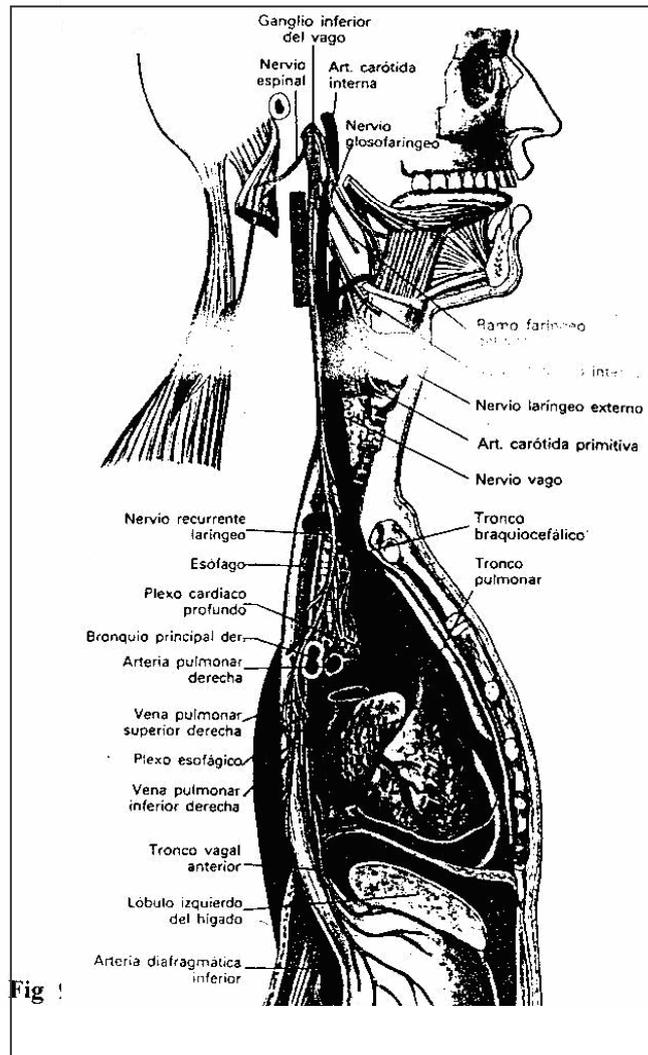
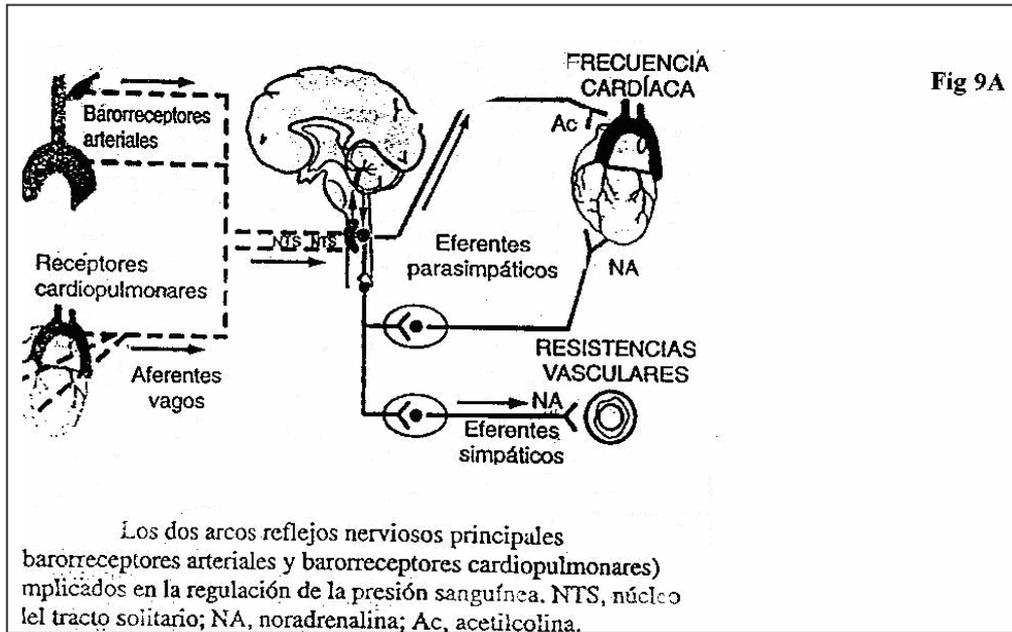
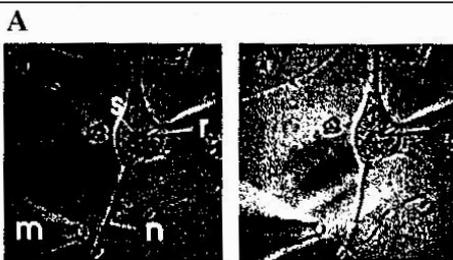


Fig 10



Micrografía electrónica de un corte transversal de una arteriola parcialmente contraída, en la que se observa una zona externa de células musculares lisas y un revestimiento interno de células endoteliales. En la luz del vaso se ven varios eritrocitos. El ejemplar procede del útero de una rata. ($\times 4.000.$)



A Fotomicrografías mostrando una neurona barorreceptora en cultivo.

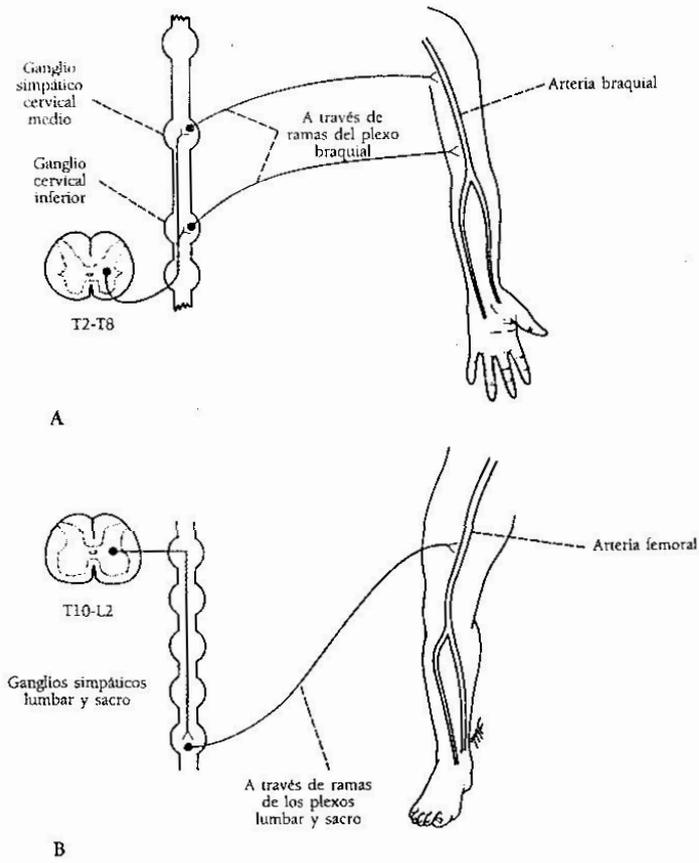
s: soma de la célula
r: pipeta sellada al soma para dar voltaje.
Izq: antes de la estimulación.
Dcha: después de la estimulación.



B Trazo resultante de la estimulación de la neurita de una neurona barorreceptora en cultivo.

26

Fig 10¹



Inervación simpática de las arterias de: A. La extremidad superior. B. La extremidad inferior.

CURRICULUM VITAE DEL PROFESOR DON FERNANDO DE CASTRO

Fig 11A



Nació en Madrid, el 25 de febrero de 1896.
Obtuvo el título de Bachiller en el Instituto del Cardenal Cisneros, de Madrid, en 1912.
En 1916, siendo estudiante de tercer curso en la Facultad de Medicina de la Universidad de Madrid, comenzó a trabajar al lado de don Santiago Ramón y Cajal en el laboratorio de Histología y Anatomía Patológica de dicha Facultad.
En 1921 obtuvo el título de licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Madrid, con la calificación de sobresaliente.
En 1922 obtuvo el título de doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Madrid, con la calificación de sobresaliente, mereciendo su tesis el premio Rodríguez Abaytua de la Real Academia Nacional de Medicina.

Fig 11B CI G.C. CE

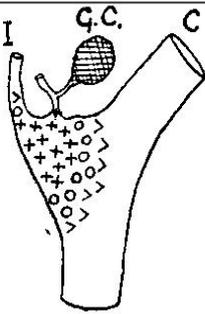


Fig. 3. — Carotide commune du chat adulte: C, I, carotide interne; C, E, carotide externe; G, C, Glomus caroticum. Les signes + indiquent l'implantation des récepteurs du système centripète dépresseur; O, >, signes peu ou rarement doués d'innervation.

Fig 11C

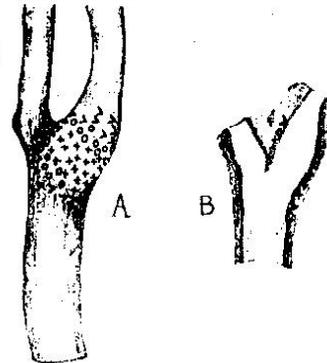


Fig. 1. — Carotide commune de l'homme adulte montrant l'élargissement ou sinus à la naissance de la carotide interne: A, à l'état frais; B, section longitudinale de cette même carotide après avoir été fixée. Les signes + indiquent la localisation des appareils récepteurs du «Sinus-reflex»; O, >, parages peu et exceptionnellement innervés. Homme de vingt-cinq ans. Grossissement de 2 diamètres.

Fig 11D

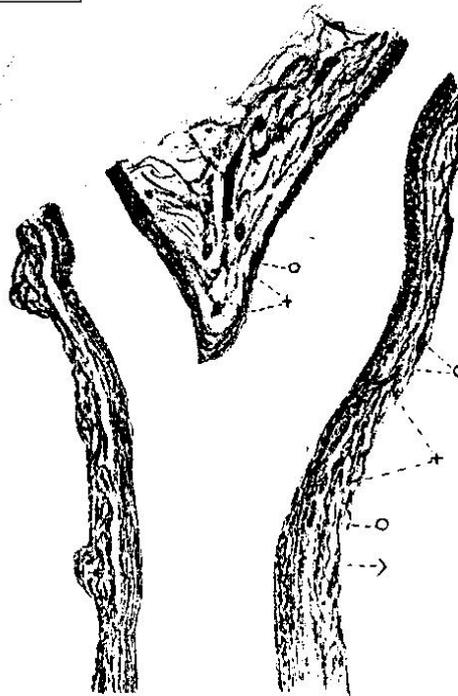


Fig. 2. — Coupe longitudinale de la carotide commune au point de sa division: — portions de la paroi du sinus où l'innervation est maximum; O, parages d'innervation non constante; — parages rarement doués de récepteurs. On aperçoit les appareils sensitifs dans la portion profonde de l'adventice. Homme de vingt-cinq ans. Gr. 8 diamètres.

29

Figuras ilustrando esquemas realizados a mano por el Dr De Castro. (copia de los originales)

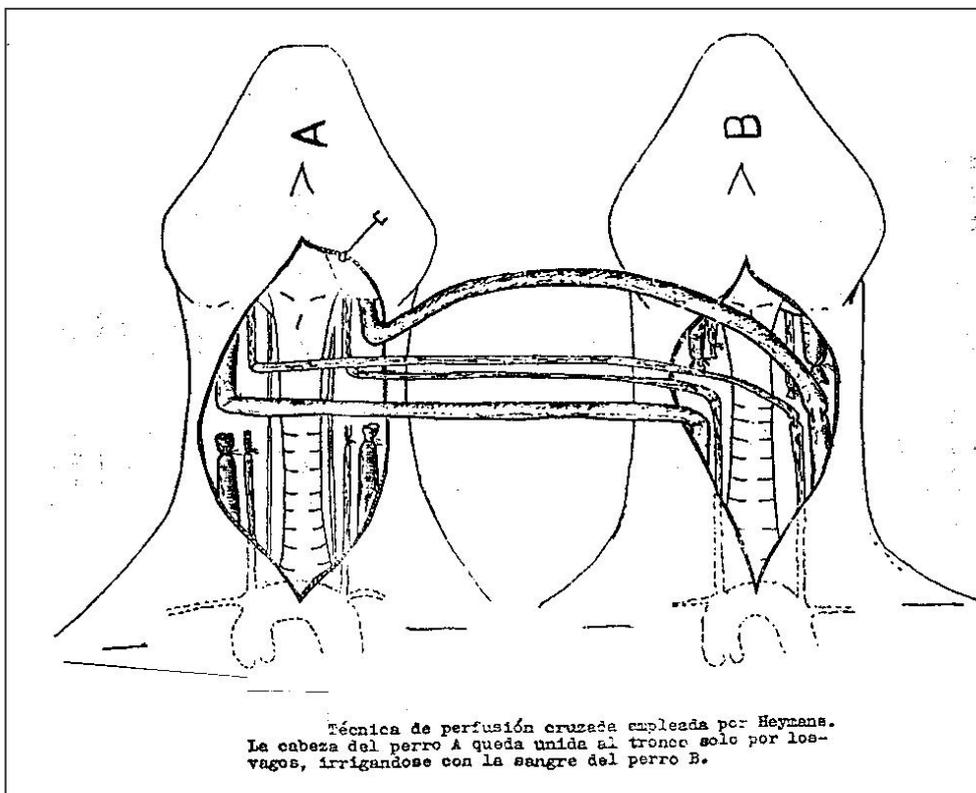
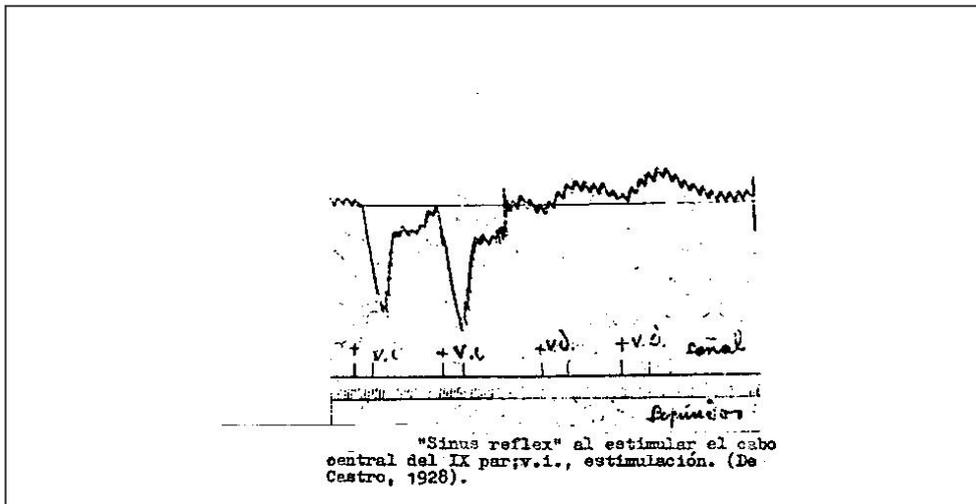
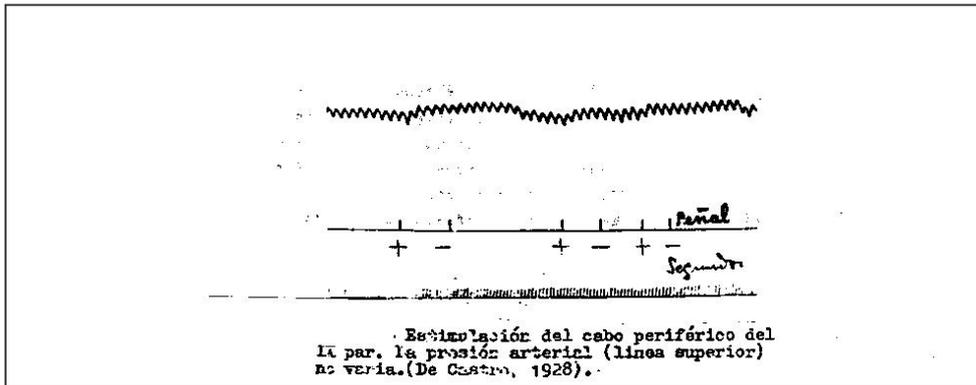


Fig 12

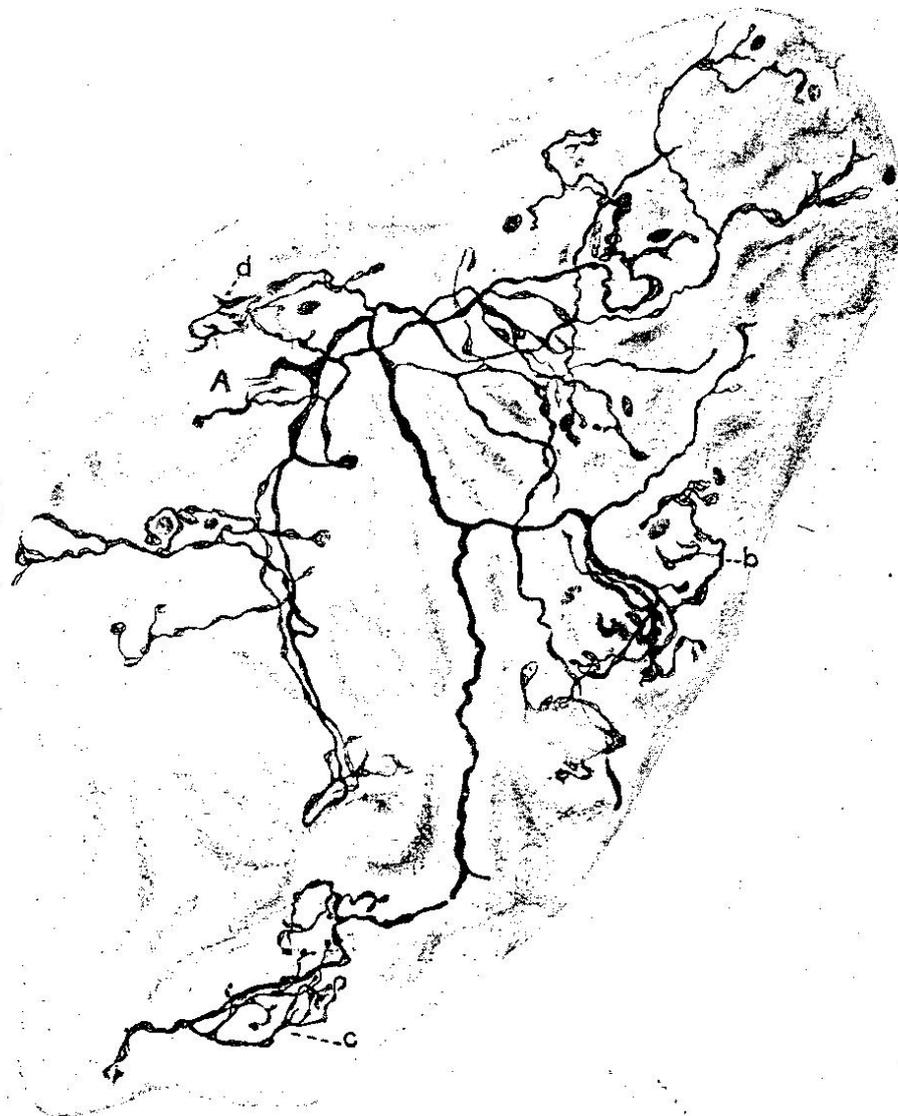


Fig. 5. — Appareil sensitif du type I. Coupe tangentielle du sinus carotidien de l'homme de vingt-quatre ans; c, b, d, arborisations terminales; A, tube nerveux producteur de la terminaison. Méthode de Cajal; fixation en pyridine. Gr. 400 diamètres.

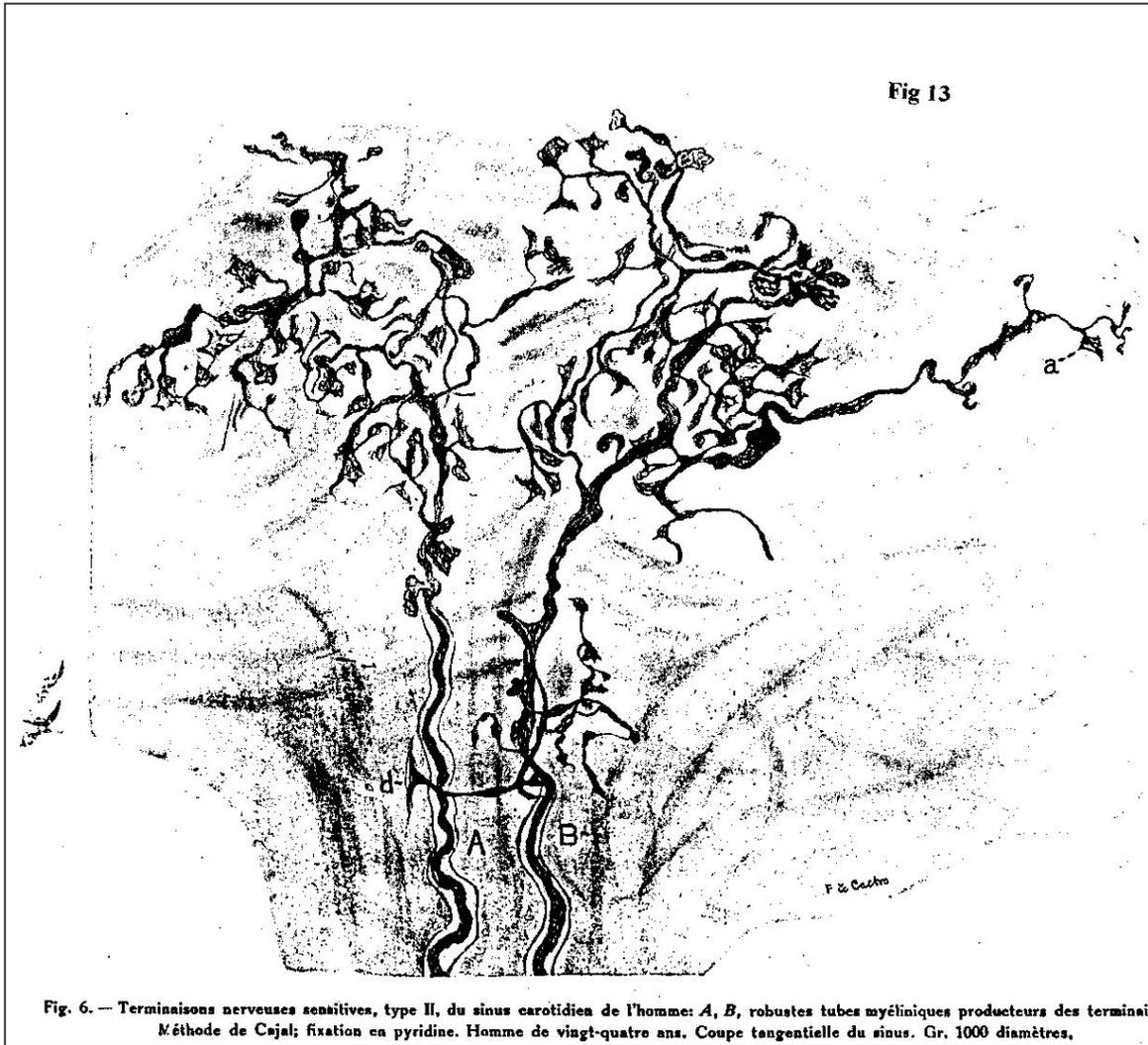
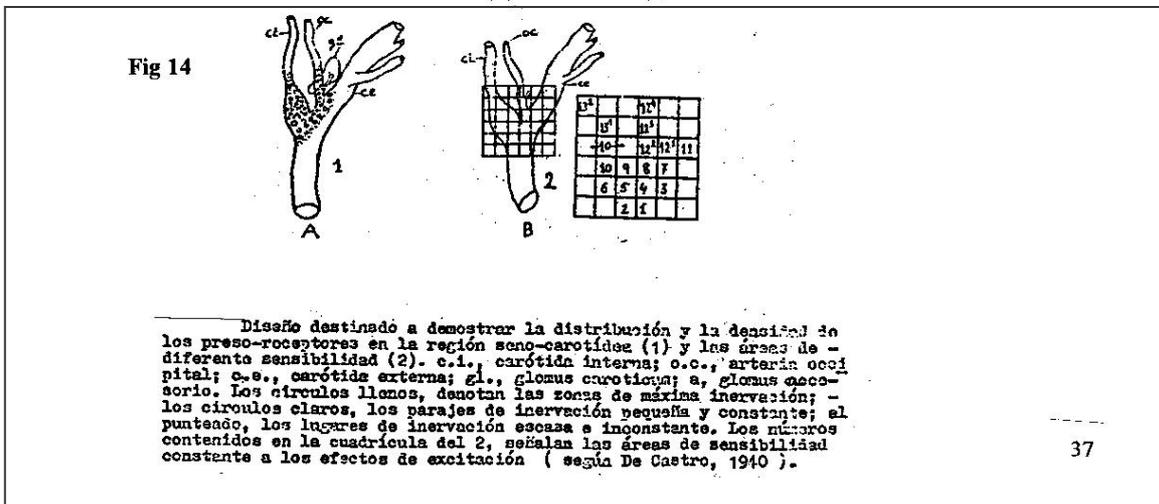
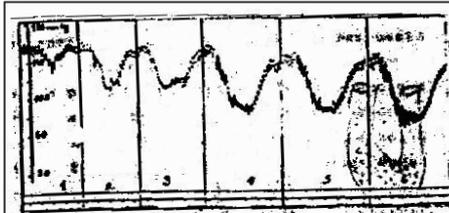


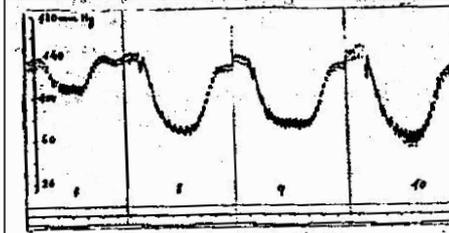
Fig. 6. — Terminaisons nerveuses sensitives, type II, du sinus carotidien de l'homme: A, B, robustes tubes myéliniques producteurs des terminais. Méthode de Cajal; fixation en pyridine. Homme de vingt-quatre ans. Coupe tangentielle du sinus. Gr. 1000 diamètres.





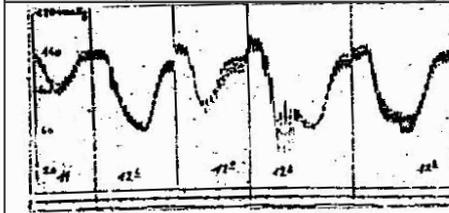
Diferentes áreas de la región seno-carotídea, indicando la sensibilidad a la excitación eléctrica por la intensidad del reflejo depresor. Perro de 13 Kg., anestesiado con cloraloane, previa inyección de 1 cg. de cloruro morfíco. De arriba abajo: presión arterial tomada en la femoral con el manómetro de mercurio; línea de presión; tiempo de 6 segundos; señal de excitación (9 cm. de distancia de la bobina secundaria; 50 obs. por segundo). (según De Castro, 1940).

Fig 16



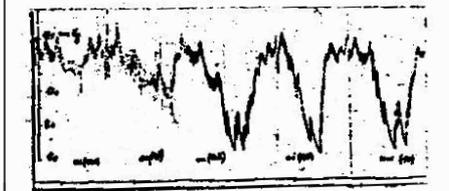
Otras áreas de la región seno-carotídea del mismo experimento que la figura 15 e iguales indicaciones. (según De Castro, 1940).

Fig 17



Otras áreas de la región seno-carotídea del mismo experimento que la figura 15, e idénticas indicaciones. En 121, 122, 123, 124, áreas de excitación en la arteria occipital. (según De Castro, 1940).

Fig 18



Áreas correspondientes a la arteria occipital, por encima del seno. Igual experimento que el de la figura 15 (según De Castro, 1940).

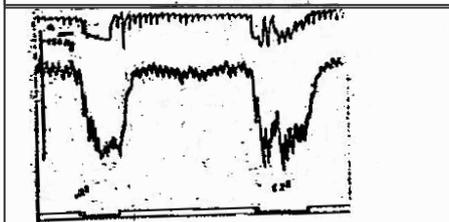
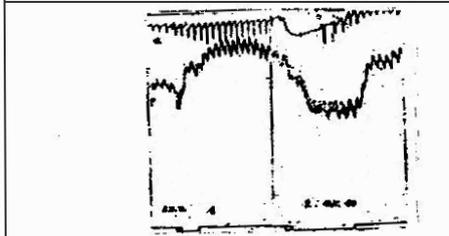


Fig 19

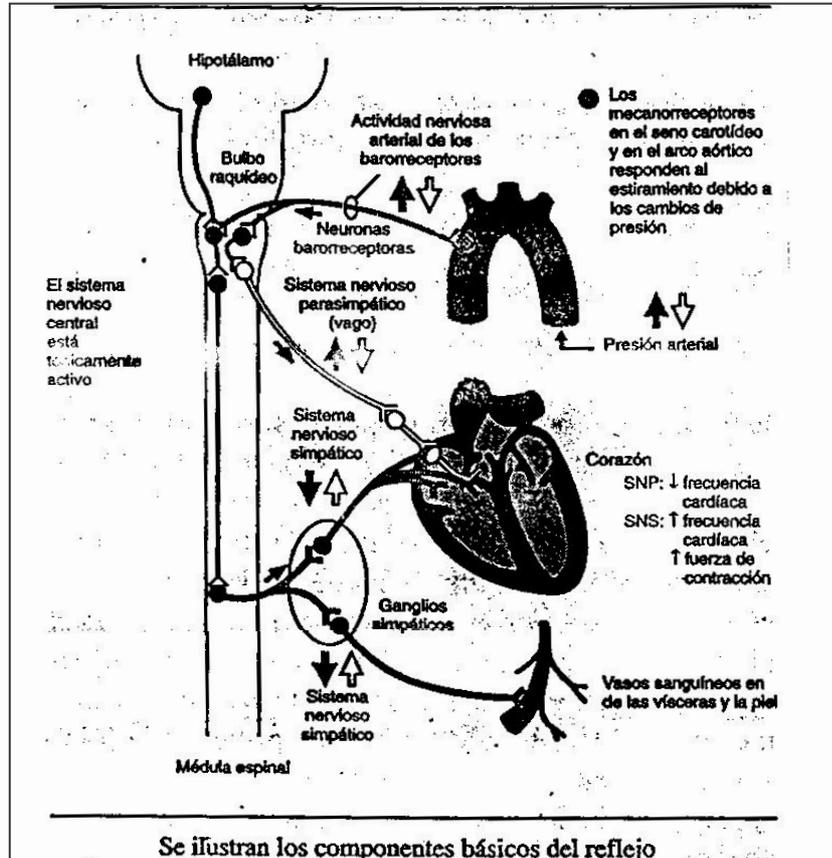
Gráfica destinada a demostrar los efectos reflejos de la respiración y de la presión arterial por excitación de la arteria occipital. Perro de 17 Kg., anestesiado con cloraloane, previa inyección subcutánea de 0.02 g. de cloruro morfíco. De arriba abajo, pneumograma, presión arterial de la femoral con el manómetro de mercurio. Señal de excitación en la arteria occipital; tiempo 10 segundos. (según De Castro, 1940).



Gráfica del mismo caso que la figura 19 en la que se ve el efecto heterolateral sobre la frecuencia del latido cardíaco por excitación del seno contrario, previa sección del vago del mismo lado. En 1, sección del vago del lado derecho en el cuello; en 2, excitación del seno carotídeo del lado derecho. Otras indicaciones como en la figura 19. (según De Castro, 1940).

Fig 20

Fig 21



Se ilustran los componentes básicos del reflejo barorreflejo aortocarotídeo que modulan la función cardiovascular. El aumento de presión arterial o volumen (↑) desencadena el aumento de actividad en los nervios aferentes de los barorreceptores arteriales que terminan en el tallo cerebral (bulbo raquídeo). Las neuronas internunciales del tallo cerebral, a su vez, provocan un aumento en los disparos de las neuronas pre y posganglionares al corazón y a los vasos sanguíneos para disminuir la frecuencia cardíaca, reducir la contractilidad cardíaca y disminuir la constricción tónica de los vasos de resistencia, para volver a la presión arterial a lo normal. La disminución de la presión arterial (↓) produce los efectos inversos sobre la actividad nerviosa parasimpática y simpática, elevando la presión arterial hacia lo normal. Las neuronas del hipotálamo y de los centros corticales superiores pueden modular independientemente la tasa de descargas de los nervios parasimpáticos y simpáticos.

Fig 22 ilustrando el arco barorreflejo y su fisiología

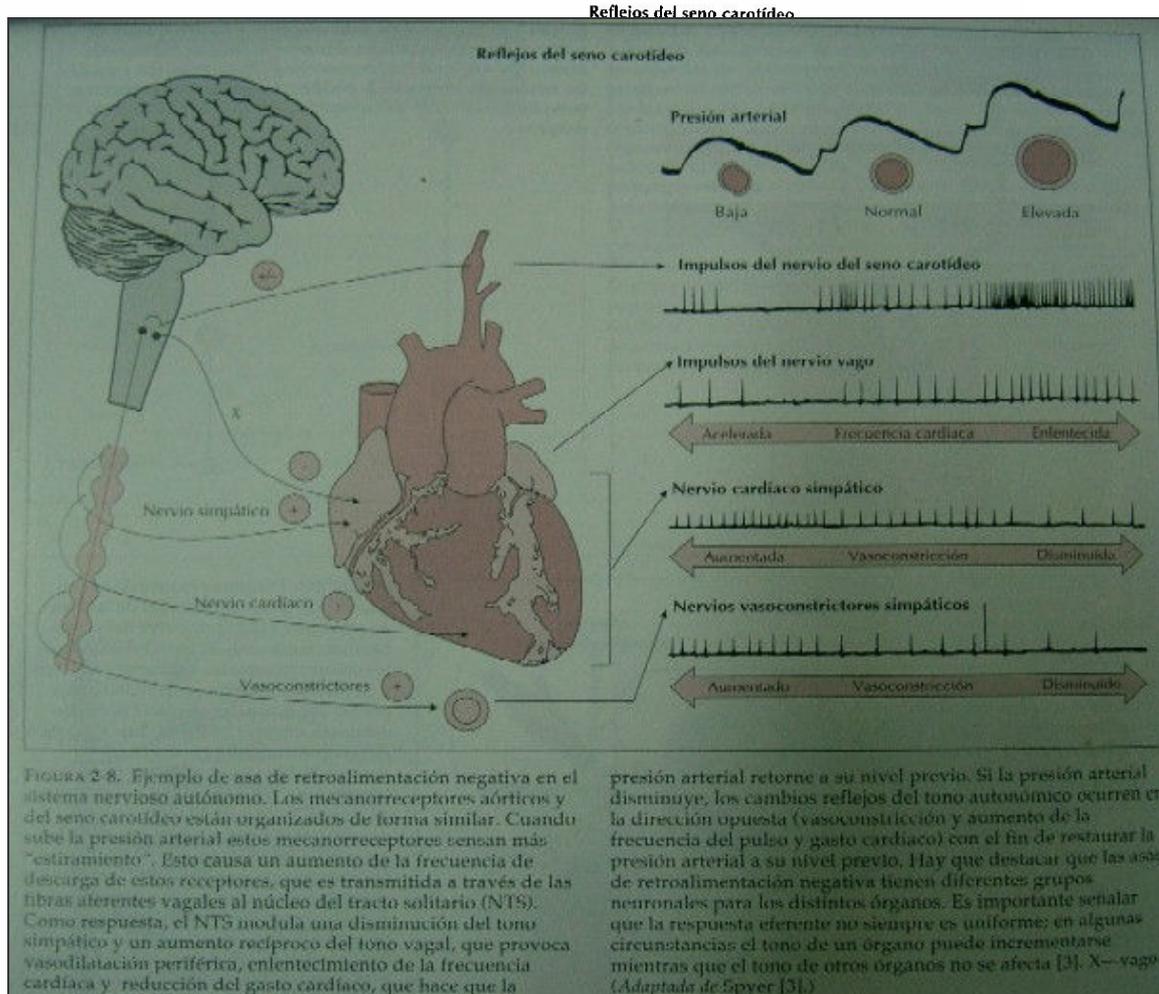


Tabla 1
Maniobras Fisiológicas y Farmacológicas que Modulan los Reflejos Autónomos Cardiovasculares en los Humanos

Barorreflejos arteriales	
Activan	Desactivan
Presión en el cuello	Succión en el cuello
Fenilefrina	Nitroglicerina
Angiotensina II	Nitrito de amilo
Valsalva, fase IV	Nitroprusiato

Tabla 2
Trastornos Clínicos Seleccionados de la Autonomía

Enfermedades neurológicas
Ataxia de Friedreich
Síndrome de Guillain-Barré agonalista
Enfermedad de Parkinson
Enfermedad desmielinizante del SNC
Siringomielia
Convulsiones parciales complejas
Atrofia sistémica múltiple
Enfermedades endocrinas/metabólicas
Diabetes mellitus
Hipertiroidismo
Enfermedad de Fabry cerebral
Enfermedades cardiovasculares
Hipertensión
Insuficiencia cardíaca
Infarto de miocardio
Prolapso de la válvula mitral
Enfermedades genéticas
Disautonomía familiar
Deficiencia de dopamina
β -hidroxilasa
Primarios/desconocidos
Hipersensibilidad del seno carotídeo
Hipotensión ortostática idiopática
Insuficiencia de barorreceptores

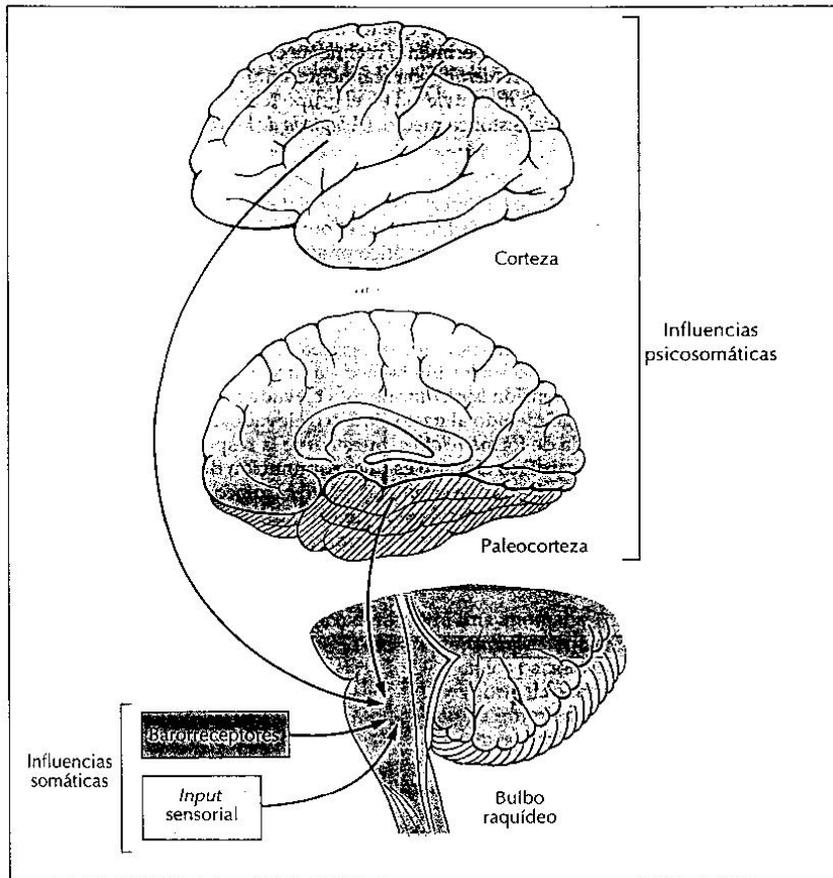


Fig 23

Factores que pueden afectar a la integración del tono simpático en el bulbo raquídeo. La relación entre los tonos simpático y parasimpático se integra en el bulbo raquídeo de una forma recíproca: un aumento en uno de los componentes se asocia con una disminución en el tono de la otra rama del sistema nervioso autónomo. Como resultado, el cambio recíproco del tono autónomo en la hipertensión *borderline*—más tono simpático y menos parasimpático que en individuos normales—sugiere que la anomalía es de origen nervioso central y emana del bulbo raquídeo. En el bulbo raquídeo convergen una serie de *inputs*, que concebiblemente pueden causar las anomalías observadas en la hipertensión *borderline*. Estos *inputs* pueden ser investigados por diferentes métodos.

ESTUDIO NOCTURNO S.A.S. LEVE (IAH=24)

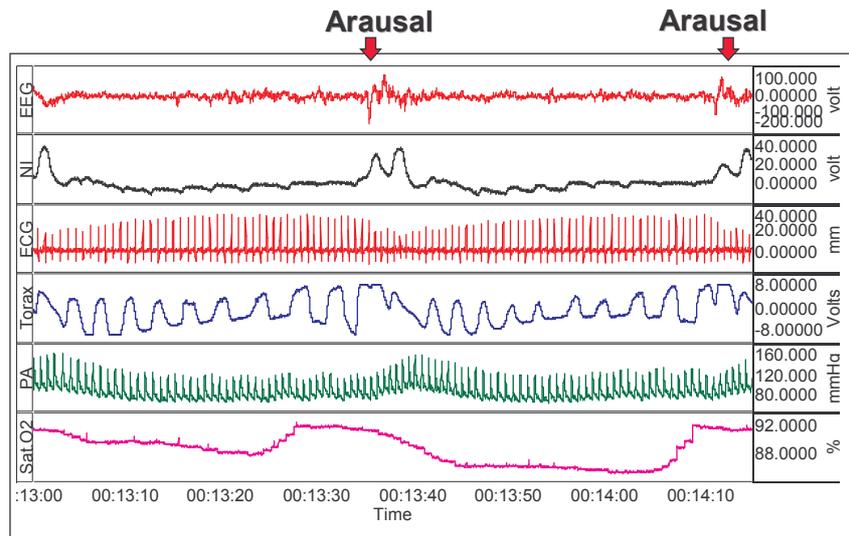


Fig1.8.1 Estudio combinado hemodinámico-polisomnográfico de 1 min de duración en el que se observa como ocurre el arrausal o despertar electroencefalográfico (EEG) que coincide con un aumento de la presión inspiratoria (NI), así como una disminución en el voltaje del ECG y un aumento en la presión intratorácica (Torax). Secundariamente se objetiva un aumento en la presión arterial (PA) y una desaturación de oxígeno (SatO2) por la hipoxia producida. El paciente sufría un síndrome de apnea leve con un índice apnea hipoapnea menor de 24 (IAH).

ESTUDIO NOCTURNO S.A.S.(REGISTRO 5 ')

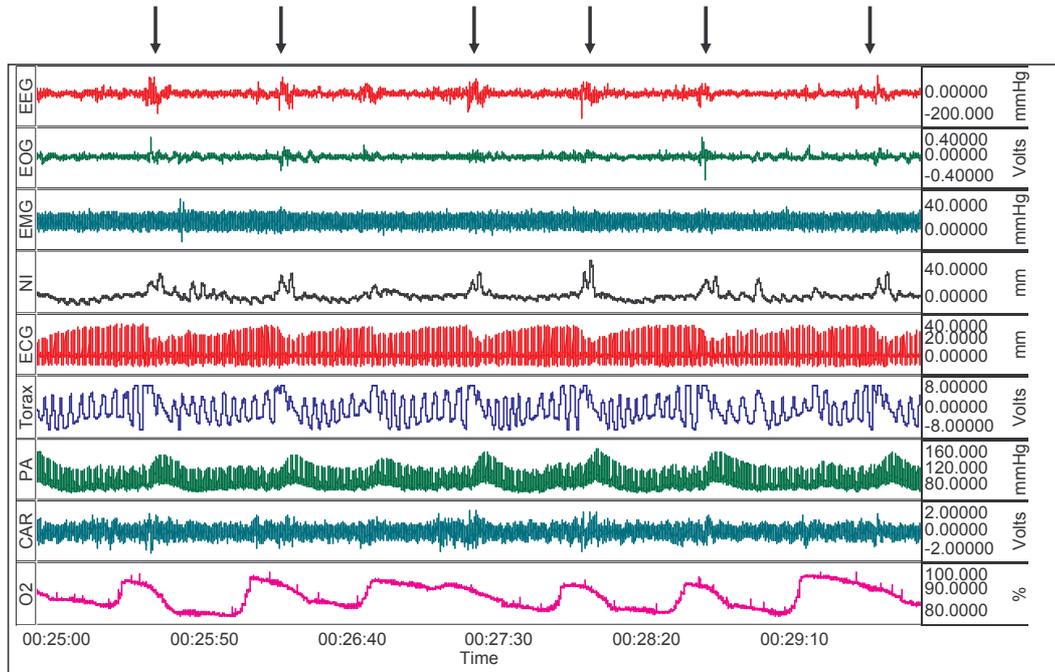


Fig1.8.2 Estudio combinado hemodinámico-polisomnográfico de 5 min de duración en el que se puede observar los diversos arrausal que ocurren indicados por flechas en el EEG y su correspondiente alteración en el estudio electro oculográfico (EOG), en el electromiograma (EMG), la inspirometría (IN), el electrocardiograma (ECG), la presión intratorácica (Torax), presión arterial (PA), la electrocardiografía por impedancia y la saturación de oxígeno por pletismografía. Con estos datos somos capaces de calcular otras muchas variables de interés hemodinámico.

Clasificación 272 Hiperaldosteronismo 1º

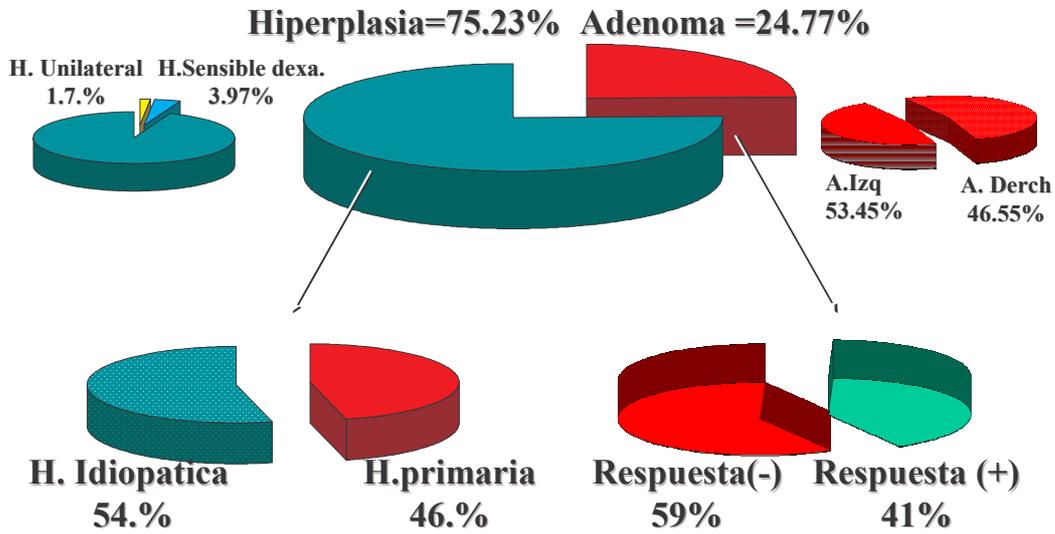


Fig1.9.1 en la que se observa la distribución etiológica de nuestra casuística de 272 hiperaldosteronismos primarios. H. Unilateral: hiperplasia unilateral. H. Sensible dexta: hiperplasia dexta sensible. H. idiopática: hiperplasia idiopática. H. primaria: hiperplasia primaria. A.izq: adenoma izquierdo. A. Derch: adenoma derecho. Respuesta (-) adenomas con respuesta aldosterona con captopril < 30%. Respuesta (+) adenomas con respuesta aldosterona >30%.

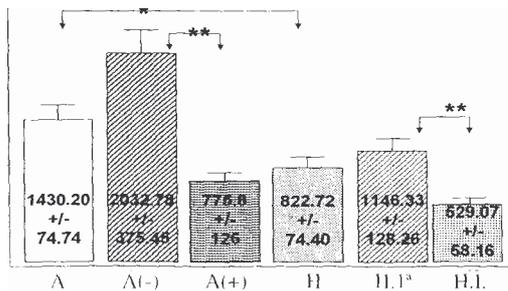


Figura 1.9.2. Relación de aldosterona plasmática/actividad de renina, después de Captopril 272 hiperaldosteronismo primarios.

A: adenoma (24,77%). A (-) adenomas con respuesta aldosterona con captopril < 30% (59%). A (+)adenomas con respuesta aldosterona con captopril >30% (41%). H: hiperplasias 75, 23%). H. 1º: hiperplasia primaria (46%). H.I: hiperplasias idiopáticas (54%). Datos representados como media +/- error estandar de la media.

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

- a) Analizar el estado de la sensibilidad de los barorreceptores en sanos, hipertensos de bata blanca, enfermos con síndrome de apnea del sueño, enfermos con hiperaldosteronismo primario y en hipertensos esenciales.

- b) Analizar el estado de la sensibilidad de los barorreceptores después del tratamiento fisiopatológico de los diferentes modelos de hipertensión secundaria con espironolactona y CPAP.

- c) Analizar el estado de la sensibilidad de los barorreceptores después del tratamiento empírico de la hipertensión esencial con alfa bloqueantes, beta bloqueantes, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, antagonistas de los receptores de la angiotensina II y con antagonistas del calcio.

MATERIAL Y MÉTODOS

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. MATERIAL

Se han realizado dos trabajos retrospectivos pareados para edad, sexo y masa corporal, a saber:

- a) En el primero de ellos se analizan 23 sanos, 28 hipertensos de bata blanca, 11 enfermos con síndrome de apnea del sueño, 43 hiperaldosteronismos y 144 hipertensos esenciales grados I-II.
- b) En el segundo de ellos se analizan 214 hipertensos esenciales tratados con los diferentes tipos de fármacos antihipertensivos distribuidos de la siguiente manera: 28 con antagonistas del calcio, 99 con IECAS, 38 con beta bloqueantes, 14 con alfa bloqueantes y 35 con antagonistas de los receptores de la angiotensina.

En ambos trabajos se han analizado las siguientes variables: características generales como la edad, sexo, los años de hipertensión y el índice de masa corporal antes y después del tratamiento; antecedentes familiares de hipertensión, de infarto cardiaco y de accidente cerebrovascular; antecedentes personales cardiovasculares de infarto cardiaco, de aterosclerosis y de accidente cerebrovascular; factores de riesgo cardiovascular como el consumo de alcohol, café, tabaco, estado de ansiedad o estrés, cifras elevadas de colesterol y sedentarismo y para terminar las principales variables objeto del estudio en condiciones basales y tras tratamiento que son: la presión arterial sistólica, la presión arterial diastólica, el pulso y la sensibilidad de los barorreceptores.

El protocolo se llevó a cabo en las mismas condiciones en todos los pacientes, en el laboratorio de hemodinámica de la Unidad de Hipertensión del Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

Al paciente se le indica que venga sin haber consumido bebidas estimulantes desde el día anterior, ni fumar, con la vejiga vacía. Al paciente se le deja tumbado en la camilla con el Finapres colocado en el dedo corazón funcionando y se le explica que debe respirar de manera controlada cada 4 segundos ayudado por un metrónomo, esto permite discernir mejor las frecuencias alta y baja en el análisis espectral ulterior. El periodo de

acostumbramiento es de más de 10 minutos, permite que el paciente se relaje y que las tensiones arteriales se estabilicen. Una vez estable y tranquilo, se inicia el registro de más de 5 minutos para obtener un registro de al menos 256 tensiones arteriales y pulsos para luego realizar el análisis espectral como se explicará en los métodos.

En los casos en los que los pacientes estuvieran tomando fármacos antihipertensivos y cuando se fuera a tomar registros basales se utilizó un periodo de lavado de 2 semanas como mínimo. El periodo mínimo para el análisis con tratamiento fue de 3 meses.

A continuación se exponen las siguientes tablas:

- a) Características generales según la etiología.
- b) Características generales según el tratamiento hipotensor.

a) **Características generales según la etiología**

	SANO:23	BATA B:28	SAS:11	HTA E:144	HIPERAL:43
BASAL	±esm ó %	±esm ó %	±esm ó %	± esm ó %	± esm ó %
Edad	46.09±2.89	45.73±2.32	52.1±1.62	51.14±0.99	52.62±1.42
Sexo femenino	0.4	0.35	0.27	0.46	0.25
Años HTA	0	2.70±0.91	2.92±1.20	6.19±0.63	6.87±0.95
Ant.F HTA	0.08	0.6	0.45	0.42	0.41
Ant.F. infarto	0.08	0.03	0	0.24	0.13
Ant.f. acva	0	0.1	0.09	0.08	0.23
Colesterol	0	0.39	0.6	0.44	0.26
Ateroma	0	0.08	0.11	0.09	0.09
Infarto	0	0.1	0	0.03	0.02
Acva	0	0	0	0.06	0.07
Sedentarismo	0.08	0.5	0.4	0.48	0.33
Estrés	0.13	0.64	0.4	0.53	0.45
Alcohol	0.04	0.21	0.63	0.36	0.39
Café	0.13	0.82	0.63	0.63	0.62
Tabaco	0.04	0.25	0.36	0.25	0.37
Masa corp.B	30.38±0.80	29.79±0.57	32.91±1.19	30.43±0.36	30.94±0.41
			ns	ns	ns
Trat°			32.37±1.07	29.60±0.33	30.46±0.38
Brs Basal	13.23±1.04	18.1±1.05	4.93±0.36	8.82±0.70	10.82±1.07
			p<0.05	p<0.01	ns
Trat°			12.2±3.46	13.94±0.41	10.55±1.23
Pulso Basal	68.46±3.78	71.03±1.32	80±3.31	72.92±0.67	72.71±1.09
			ns	ns	ns
Trat°			75.63±4.09	72.14±0.66	71.61±1.10
PAS Basal	109.41±4.54	125.28±2.26	127.54±2.63	150.35±1.63	155.63±2.80
			ns	p<0.001	p<0.001
Trat°			124.18±5.33	129.29±0.97	121.90±1.39
PAD Basal	65.56±2.71	78.10±1.52	80.36±2.50	93.35±0.95	94.25±1.48
			ns	p<0.001	p<0.001
Trat°			72.90±3.16	78.18±0.63	74.11±1.02

b) Características generales según el tratamiento hipotensor

BASAL	A.Calcio:28	I.ECA.:99	βBloq:38	αBloq:41	AA II:35
	x ± esm ó %	x ± esm ó %	x ± esm ó %	x ± esm ó %	x ± esm ó %
Edad	52.20±1.8	52.18 ±1.12	48.18 ±1.69	53±2.16	49.22±1.32
Sexo ♀	50%	62%	50%	48%	31%
Años HTA	7.22 ±1.37	7.26 ±0.74	6.76 ±1.35	9.8±1.90	10.92±1.43
Ant.F HTA	45%	44%	46%	62%	37%
Ant.F. infarto	9%	31%	15%	12%	25%
Ant.f. acva	22%	7%	7%	0	11%
Colesterol	25%	45%	45%	33%	48%
Ateroma	23%	5%	7%	16%	11%
Infarto	9%	0.9%	3%	0%	5%
Acva	4%	8%	0%	4%	5%
Sedentarismo	45%	49%	58%	29%	58%
Estrés	33%	49%	54%	37%	53%
Alcohol	20%	52%	46%	25%	26%
Café	37%	44%	81%	37%	70%
Tabaco	8%	14%	40%	20%	26%
Masa corp.B	28.97±0.76	30.48± 1.67	28.88± 0.95	28.72± 1.18	29.38± 1.06
Trat°	ns 28.76±0.43	ns 28.71± 0.43	ns 29.83± 0.82	ns 29.36± 1.49	ns 30.23± 0.88
Brs Basal	14.19± 2.64	10.84 ±0.88	11.70± 1.42	7.15± 1.32	9.58± 0.86
Trat°	p<0.05 8.23±2.64	ns 11.09± 0.94	ns 13.89± 1.19	p<0.05 13.05± 2.07	p<0.05 14.19± 2.19
Pulso Basal	70.66± 1.29	71.93± 0.89	73.03±1.61	74.44± 1.76	72.21± 2.29
Trt°	ns 71.78±1.22	ns 73.95±0.85	p<0.01 64.12±1.50	ns 73.4± 1.52	ns 72.42± 1.33
PAS Basal	159.33± 4.45	159.06 ±2.35	149.75± 3.37	152.38± 3.67	150.13± 3.4
Trat°	p<0.001 130.20±2.65	p<0.001 134.79±2.74	p<0.001 129.45± 2.31	p<0.001 133.88± 2.27	p<0.001 124.40± 1.4
PAD Basal	100.38 ±1.49	96.54 ±1.44	94.09± 0.86	97.05± 2.25	96.43± 1.88
Trat°	p<0.001 81.58±1.51	p<0.001 80.86 ±1.33	p<0.001 78.83± 1.39	p<0.001 78.14± 1.36	p<0.001 75.21± 1.17

Laboratorio de Vascular

En la actualidad la Unidad de Hipertensión, del Hospital Gregorio Marañón de Madrid, tiene un LABORATORIO DE HEMODINÁMICA que consta de ubicaciones físicas, personal, aparataje que a continuación se detallan de una forma resumida (Fig 3.1.1 y 3.1.2)

Así mismo, se dispone de los materiales informáticos y variables que a continuación se especifican:

- a) Software.
- b) Hardware.
- c) Variables de estudio.

a) Software

- Programa informático (RSIGMA), para tener base de datos de la historia de los enfermos, en conexión con procesador de texto, que sirva para realizar el informe para el paciente.
- Programas específicos para cálculos hemodinámicos
- Programas de estudio de analógico-digital.
- Programas AQC100 para 12 canales y Chart 4 para análisis de curvas.
- Programa estadístico SPSS y Excel

b) Hardware

- Cuatro monitores de presión arterial ambulatoria Spacelabs 90207
- Cuatro ordenadores en conexión por red interna.
- Finapres OMHEDA: registro continuo onda de presión arterial
- Metrónomo
- Cardiógrafo de impedancia NIHON KOHDËN
- Polígrafo MINOGRAF 87 SIEMENS-ELEMA: 4canales, ECG, presión intraarterial.
- BIOPAC DE 14 CANALES para adquisición de datos
- POWER-LAB-8S:8 CANALES para adquisición de datos
- Amplificador para neurografía

- Dos pletismógrafos de anillos de mercurio HOKANSON
- Manguitos con control de insuflación por presión
- Fotopletismógrafo

c) Variables de estudio

i) Neurológicas

- Variabilidades de PAS, PAD, pulso
- Actividad simpática en ortostatismo y decúbito
- Sensibilidad de los Barorreceptores
- MSNA: muscle sympathetic nerve activity

ii) Cardiológicas

- LVET: left ventricular ejection time
- PEP: preejection period
- QS2: tiempo completo de sístole
- Índice de tiempo sistólico
- Gasto Cardíaco
- Índice cardíaco
- Volumen sistólico

iii) Vasculares

- Velocidad de onda de pulso
- Distensibilidad central: C1
- Distensibilidad periférica: C2
- Índice de aumento
- Cálculo de la onda de reflexión
- Resistencias Vasculares Periféricas: RVP

iv) Endotelio

- Reactividad: incremento de volumen tras estímulo

3.2. MÉTODOS

3.2.1. FINAPRES

Para el cálculo de la sensibilidad de los barorreceptores es necesario utilizar el FINAPRES.

El nombre de este aparato viene del acrónimo **FIN**ger **Arterial PRES**sure, que como indica es capaz de medir la presión arterial en el dedo. Esta medición se realiza latido a latido de manera continua y no invasiva, lo cual tiene muchas ventajas tanto para el paciente como para el clínico, ya que es prácticamente igual de preciso que la medición intrarterial sin ser doloroso y siendo capaz de detectar mínimas variaciones de presión tanto en condiciones basales como ante diferentes estímulos, lo cual, hace de él el método ideal para medir la sensibilidad de los barorreceptores.

El FINAPRES tiene su base en un método diseñado y patentado por un fisiólogo checo llamado Jan Peñaz en 1967 con el que era posible medir la presión en el dedo a través de la forma de la onda de pulso utilizando una referencia de cero verdadero. Seis años más tarde realizó una publicación breve y mostró el aparato en la 10 Conferencia Internacional de Ingeniería Biológica y Medica en Dresden. Tras ello cayó un poco en el olvido y esta idea tan revolucionaria y elegante fue retomada por el grupo TNO Instituto de Física Medica de Utrech, liderado por Wesseling en 1976 que obtuvo sus primeros resultados publicados en 1984 demostrando su gran utilidad y viabilidad comercial⁽¹³³⁾.

El método de Peñaz, consiste de manera principal en los siguientes componentes (Fig 3.2.1):

- 1) Un manguito rígido y segmentado en el que hay montado un pletismógrafo de luz.
- 2) Una válvula proporcional que controla la presión del fluido que entra en el manguito.
- 3) Un manómetro que lee la presión en el manguito.
- 4) Un sistema servo que mantiene constante la salida del pletismógrafo desde el dedo a través de una comparación con un valor preestablecido.

El aparato opera de la siguiente manera: el potenciómetro C1 se sitúa en un valor equivalente a la cantidad de luz vista por el pletismografo cuando el compartimento venoso se colapsa y

el compartimento arterial bajo el manguito se comprime hasta su tamaño inextensible desde el exterior. Cuando la presión intrarterial tiende a subir, más sangre se empuja en las arterias, aumentando así la atenuación de la luz y por lo tanto disminuyendo la salida pletismográfica. La diferencia con C1, que ocurre ahora, se amplifica y controla la válvula proporcional para aumentar su presión de salida y la del manguito. Así la presión del manguito sigue a la presión intrarterial de manera continúa, la arteria se clampa a su volumen inextensible, asumiendo que el sistema servo funcione lo suficientemente rápido. Nótese que las arterias del dedo no se colapsan. Por lo tanto, la colocación correcta del potenciómetro C1 para que la presión transmural sea cero, es de capital importancia y determina la precisión que puede adquirir este método. Si no, una presión transmural positiva o negativa podría permanecer dando errores sistemáticos. El volumen arterial al que la presión transmural se hace cero y la presión del manguito es igual a la presión intrarterial puede ser obtenida de un diagrama de presión arterial en el dedo- volumen (Fig 3.2.2).

Aparte de pequeñas histéresis, la presión transmural cero ocurre a un volumen igual a aproximadamente de un medio a un tercio del volumen de apertura. Cuando la presión intrarterial pulsa y la presión del manguito se mantiene constante y con un valor cercano a la presión arterial media, los cambios del volumen arterial se pueden observar dinámicamente desde el pletismograma, desde el que se puede obtener los volúmenes de apertura y colapso arteriales. Ahora es fácil ajustar el punto de referencia, C1, del servo a un valor adecuado a mitad de camino de los dos extremos. Mientras que el diagrama volumen-presión esté casi a punto del colapso, el error sustancial en el punto de corte del volumen produce un mínimo error en el manguito de presión que mide la presión intrarterial.

La mejora del método de Peñáz sobre los métodos anteriores es la separación de la instrumentación con la que se observa la arteria (el pletismógrafo de transmisión de luz) del sistema con el que se consigue la descarga de la arteria hasta que su presión transmural es cero (un servo electro neumático). El pletismógrafo de luz se puede construir, por tanto, para responder de manera exclusiva a los cambios en el volumen de la sangre, y no al compartimento de líquido total bajo el manguito. Una vez que se colapsa el compartimento venoso y se bloquea el flujo capilar, solo se monitorizan cambios en el volumen arterial mediante el pletismógrafo. Además, limitando el campo de visión del pletismógrafo de luz a un volumen pequeño cercano al medio del manguito, se reduce cualquier efecto del terminal del manguito.

La implementación de este método para realizar un instrumento que funcionara, fuera preciso, fiable y fácil de manejar en el ambiente clínico se realizó por parte del grupo de Wesseling quienes a través de acuerdos con Ohmeda fueron capaces de sacar al mercado los distintos prototipos de Finapres que han ido existiendo. A grandes rasgos esta implementación consistió en un fotopletismógrafo de reducidas dimensiones, un sistema de autorregulación para controlar el volumen del dedo y la calibración automática⁽¹³⁴⁾.

El aparato final denominado FINAPRES OHMEDA 2300 consta de un monitor cuya base conceptual podría resumirse de la siguiente manera⁽¹³⁵⁾:

La relación entre las presiones interna y externa de la pared arterial viene dada por la fórmula:
 $P_t = P_a - P_e$.

Donde P_t es la presión transmural, P_a es la presión arterial, y P_e es la presión externa, y todos los valores de presión están en referencia con la presión atmosférica. El diámetro de la pared arterial varía directamente con las variaciones en P_t . Al aumentar P_t , la pared arterial se dilata, y cuando disminuye, la pared arterial se contrae (viscoelasticidad). Cuando la P_t es igual a cero, se dice que la arteria está descargada. Determinar el tamaño de la arteria descargada requiere analizar la viscoelasticidad de las arterias del dedo expresada por sus características de presión-volumen. Los estudios de estas características, realizados tanto no invasivamente como *in vitro* en arterias excisionadas del dedo, han indicado una relación no lineal entre la P_t y volumen (Fig 3.2.3).

La curva de presión-volumen se puede dividir en tres regiones diferentes: cuando la pared de la arteria se dilata hasta casi el máximo por la alta P_t , que se caracteriza por un pletismograma de baja amplitud; cuando la pared de la arteria está menos dilatada y por lo tanto más elástica, lo que se indica por una pendiente mayor en la curva de presión-volumen; y cuando la arteria se colapsa debido a una P_t negativa, lo que disminuye la amplitud en el pletismograma. En este punto de colapso, P_t es negativa aunque cercana a cero.

El monitor mide el tamaño de una arteria en el dedo, incluyendo cuando esta arteria está a punto del colapso, analizando la amplitud y forma de las ondas del fotopletismograma; que lo que muestran realmente son los cambios en el tamaño de la arteria que el propio tamaño

de la arteria. Un diodo que emite luz transmite a un detector de luz situado en el lado opuesto del manguito en el dedo que también consiste en un dispositivo inflable (Fig 3.2.4). La presión en el manguito del dedo se incrementa gradualmente; por cada incremento de presión, el pletismograma que se produce de manera física en la presión arterial sanguínea se analiza algorítmicamente (Fig 3.2.5).

Idealmente, la arteria estará en el punto de colapso (presión diastólica) a una presión específica del manguito (ver P2 en la Fig 3.2.3), que es un valor entre 0.25 y 0.5 de la amplitud del pletismograma⁽¹³⁶⁾. En la práctica, sin embargo es poco probable que el manguito se pueda inflar justo a esta presión. Por lo tanto, se usan como sistema válvula de servo control dos pletismogramas consecutivos, uno por encima del punto de colapso y otro en el colapso parcial. Así, el punto de corte se refiere a un volumen muy específico cercano al que ocurre cuando la arteria esta descargada. El monitor mantiene la arteria en este tamaño de descarga y por lo tanto puede detectar variaciones en la presión arterial⁽¹³⁵⁾.

La onda de presión se muestra instantáneamente en la pantalla (tubo de rayos catódicos) del monitor (Fig 3.2.6) y da información visual del sistema cardiovascular del paciente, como el tiempo de elevación sistólico, lo puntiagudo del pico sistólico, la presencia de la muesca anacrótica, y el tiempo en disminución de la presión durante la fase diastólica. Aparte de los trazados también se obtienen los valores de presión sistólica, diastólica, presión arterial media y el pulso. También se pueden programar alarmas para estas variables. El monitor se puede conectar a un computador o a una impresora para transmitir los datos automáticamente a través de un puerto RS232C. La onda de presión y el pulso calibrados analógicos están disponibles para ser registrados en una tarjeta o en cinta magnética. Otras funciones también incluidas son las rutinas de software y hardware, el alineamiento del tubo de rayos catódicos, y el sistema de calibración neumático.

Entre las consideraciones prácticas hay que destacar que el manguito se coloca en la falange media del dedo medio. El diodo emisor de luz y el fotorreceptor se alinean a los lados del dedo, y el dispositivo neumático y el cable eléctrico salen de la mano por su dorso hacia la muñeca. El manguito se ajusta al dedo mediante velcro para que quede cómodo y no haya pérdidas de luz. Existen tres tamaños de manguitos con un rango de circunferencia desde 45 a 85 mm. La proporción entre la circunferencia del dedo y el ancho del manguito es la

misma que la que se usa para los del brazo⁽¹³⁷⁾. El hecho de usar manguitos inadecuados o colocarlos mal puede hacer que los registros salgan alterados⁽¹³⁸⁾.

Dado que el manguito de presión arterial se coloca sobre el dedo, el que lo usa debe estar alertado sobre los efectos de la posición sobre la presión. Para determinar la presión central arterial, es mejor mantener el dedo a nivel del corazón.

Evaluación clínica: hasta el momento de su comercialización se habían evaluado más de 900 sujetos con el monitor prototipo, de ellos aproximadamente 300 en comparaciones con medidas directas de la presión arterial, 100 con medidas automáticas, y 500 con medidas manuales⁽¹³⁹⁻¹⁴³⁾. Los sujetos estudiados variaban en la edad desde jóvenes hasta adultos de más de 80 años. También se hicieron estudios en pacientes hipertensos e hipotensos y durante procedimientos quirúrgicos y test de stress físico. Estos estudios mostraron que los valores medios de presión arterial que se registraron por el monitor de presión arterial en el dedo eran levemente menores que las medidas directas, pero dado que éstas se toman en el brazo, si no hubiera cierto gradiente de presión entre la arteria radial y la del dedo no habría flujo de sangre.

Dado que la técnica de la arteria descargada que usa este monitor depende de la presión ejercida por el manguito sobre la arteria, se especuló sobre la posibilidad de esta presión pudiera comprometer la circulación de la punta del dedo distal al manguito, sobre todo el retorno venoso, que se manifestaría externamente por discoloración. Para ello se diseñó un estudio en la universidad de Florida, en Gainesville para medir el efecto del manguito sobre los gases capilares en la punta del dedo⁽¹⁴⁴⁾. Los resultados mostraron que, en sujetos normales, el efecto del manguito sobre los valores de tensión gaseosa en la sangre que ocurrían en los primeros minutos de la monitorización era insignificante, y que la mínima alteración que se producía volvía a valores normales al minuto de haber quitado el manguito del dedo.

Tras la comercialización del aparato también ha habido varias publicaciones revisando su capacidad de medida. Es de destacar uno realizado en la universidad de Milán en el que se revisa la capacidad del Finapres para evaluar cambios en la presión arterial ante distintos estímulos que la hacen variar y además esto se compara con valores obtenidos simultáneamente con cateterización intrarterial como sistema de medida directo de la presión

arterial⁽¹⁴⁵⁾. La discrepancia media entre las presiones registradas en el dedo e intrarteriales en 30 minutos en situación de reposo fue de 6.5 ± 2.6 mmHg y 5.4 ± 2.9 mmHg para la presión sistólica y diastólica respectivamente; la correspondencia entre ambos métodos se demostró mediante análisis de regresión lineal cuyo coeficiente fue del 0.98 para la sistólica y del 0.93 para la diastólica. Los cambios que se produjeron latido a latido en las presiones digitales fueron similares a los que se midieron intrarterialmente durante los estímulos que inducían respuestas presoras o depresoras (presión del puño, test presor con frío, test de inclinación, maniobra de Valsalva, inyecciones intravenosas de fenilefrina y de trinitroglicerina) así como estímulos que inducían respuestas vasomotoras sin grandes variaciones en la presión arterial (aplicación de presión negativa en la parte inferior del cuerpo, elevación pasiva de las piernas). La media de discrepancia entre ambos métodos nunca fue mayor de 4.3 y 2.0 mmHg para la PAS y la PAD respectivamente; las desviaciones estándar correspondientes variaron entre 4.6 y 1.6 mm Hg.

Quizá uno de los resultados más importantes del presente estudio fue que el análisis computerizado latido a latido de la variabilidad de la presión arterial en 30 minutos de periodo de descanso dio unas desviaciones estándar casi idénticas cuando se calcularon por separado en los trazados obtenidos del dedo e intrarterialmente (3.8 y 3.7 respectivamente). Es más, los dos métodos permitieron evaluaciones similares de la sensibilidad de los barorreceptores que controlan el pulso cardiaco (inyección de drogas vasoactivas) y los de la presión arterial (técnica de la cámara de diferencias de presión sobre el cuello).

Una vez asumido por la comunidad científica como un método válido de medida de PAS, PAD, PP y de sus variabilidades, el uso del Finapres se ha extendido y generalizado como método válido para medir la SBR y se encuentra presente en centenares de estudios que existen sobre este ámbito.

3.2.2. Técnica de medida SBR

El tipo de análisis de los registros captados por el FINAPRES que nosotros usamos en nuestro laboratorio para el cálculo de la SBR es el análisis espectral (Fig 3.3.1). El análisis espectral se basa; en las frecuencias de las distintas oscilaciones de la PAS y del pulso, analizando una serie de 256 registros y transformándolos mediante la transformación rápida de Fourier, obteniendo así el espectro correspondiente a las frecuencias muy baja, baja, y alta de

tanto la PAS, la PAD como del pulso, que a su vez corresponden con los controles simpático y parasimpático del circuito barorreflejo⁽¹⁴⁶⁾.

Concretando aún más, se obtienen los datos de manera analógica del Finapres, se transforman en digitales mediante un conversor A-D (PC LabCard modelo Pc2-812PG) con 16 canales de entrada, de 12 bit , conversor HAD (5742), con máximo de velocidad de 30 KHz en modo DMA, rango de salida de +/-5 a +/-3 V.

La velocidad de captación de datos es de 100/seg. Se utiliza un filtro para aquellos registros que presenten una fluctuación con un periodo mayor de 40 seg (frecuencia= 0.025Hz), mediante un filtro digital de alta de orden 3 Bettrworth o Chevisev⁽¹⁴⁷⁾.

El tiempo de estudio es el necesario para obtener una serie de cómo mínimo 256 registros tanto para el intervalo de onda de pulso en milisegundos, equivalente al intervalo R-R del ECG^(147;148) como para las PAS y PAD ⁽¹⁴⁷⁻¹⁴⁹⁾. De estos registros se obtienen sus estadísticos media y varianza. A su vez se transforman en espectros de frecuencias mediante la transformación rápida de Fourier (FFT), y se calcula la potencia de la frecuencia total, eliminando frecuencias menores de 0.003 Hz que se consideran ruido⁽¹⁵⁰⁾. Los resultados se pueden representar en una gráfica situando en las ordenadas la potencia total y en las abscisas la frecuencia de oscilación sobre 0.5 Hz tanto para la PAS como para el pulso y la PAD^(147;151).

Por lo tanto, podemos discernir entre tres tipos de frecuencia de oscilación que a su vez tienen su correspondencia fisiológica que es lo que realmente aporta un significado clínico (Fig 3.3.2):

- a) **Oscilación de alta frecuencia: 0.35 a 0.15 Hz:** se corresponde con el control ejercido por el sistema parasimpático y por lo tanto muy influido por la respiración, conocido como ondas de Traube-Hering. El hecho de controlar la frecuencia respiratoria, haciendo respirar al paciente cada 4 seg, permite obtener un pico fácilmente detectable a 0.25 Hz de pulso y de PAS. Este pico se puede hacer desaparecer inyectando atropina ^(146;152).
- b) **Oscilación de baja frecuencia: 0.15 a 0.075 Hz:** se corresponde con fluctuaciones rítmicas de la actividad vasomotora que son las ondas descritas por Mayer que

aparecen con una frecuencia de 6-9 por minuto, es decir 0.1- 0.15 Hz de frecuencia espectral media, que se atribuyen al ajuste mediado por el barorreflejo en el control del latido cardiaco que ejercen el sistema simpático y parasimpático sobre el nodo sinusal y la PA y que además se reducen ostensiblemente tras la denervación sinoaórtica^(153;154). Este pico espectral se puede hacer desaparecer mediante el bloqueo farmacológico de los receptores alfa⁽¹⁵⁵⁾ lo que indica el control subyacente de la actividad vasomotora simpática.

c) Oscilación de muy baja frecuencia: 0.075 a 0.003 Hz: se corresponde con la termorregulación, el sistema renina angiotensina y otros diversos mecanismos⁽¹⁵⁵⁾ pero que no es objeto de análisis para el cálculo de la SBR por lo que no se profundiza mas.

Para obtener la SBR a través del análisis espectral de las frecuencias nosotros usamos el descrito por el grupo de Pagani⁽¹⁵²⁾ que consiste en una ecuación en la que se relacionan las frecuencias altas (parasimpático) y bajas (simpático) del pulso con respecto a la PAS y se denomina índice alfa.

Este índice está basado en el modelo de asa cerrada⁽¹⁵⁶⁾ y usa algoritmos autorregresivos⁽¹⁵⁷⁾ que proporcionan un índice cualitativo de la ganancia total de los mecanismos barorreflejos, a través del análisis de los dominios de frecuencias (Fig 3.3.3).

En el marco de la organización recíproca del flujo autonómico⁽¹⁵⁸⁾, la potencia espectral de los componentes correspondientes a la frecuencia alta y baja de la variabilidad del periodo cardiaco otorgan la evaluación correspondiente respectivamente a la actividad simpática y vagal que modulan el nodo seno-atrial, mientras que la potencia absoluta del componente de baja frecuencia de la variabilidad de PAS otorga un índice del tono vasomotor simpático^(159;160). Se computa con mutua correspondencia los componentes oscilatorios de la baja frecuencia y de la alta frecuencia y se obtiene el índice alfa de la fórmula: $\alpha = [(\text{Pr-r}/\text{Psap})^{0.5}\text{LF} + (\text{Pr-r}/\text{Psap})^{0.5}\text{HF}] / 2$.

Donde: Pr-r representa la potencia espectral del componente del intervalo R-R.

Psap es la potencia espectral del componente de la presión arterial sistólica

El sufijo LF representa la baja frecuencia y el HF la alta frecuencia.

La validez de los cálculos requiere que la coherencia entre las dos señales de variabilidad sea mayor de 0.5, como se puede evaluar con el análisis espectral cruzado de las variabilidades

simultáneas del R-R y de la PAS⁽¹⁵⁷⁾, y que la influencia directa de la respiración sobre la variabilidad del periodo R-R sea mínima, como ocurre en el caso de los humanos⁽¹⁶¹⁾. La estabilidad de esta medida ha sido publicada⁽¹⁶²⁾ y también a largo plazo > de 2 meses con $r > 0.93$ y $p < 0.001$ (Fig 3.3.4).

FIGURAS DEL CAPÍTULO

MATERIAL Y MÉTODOS

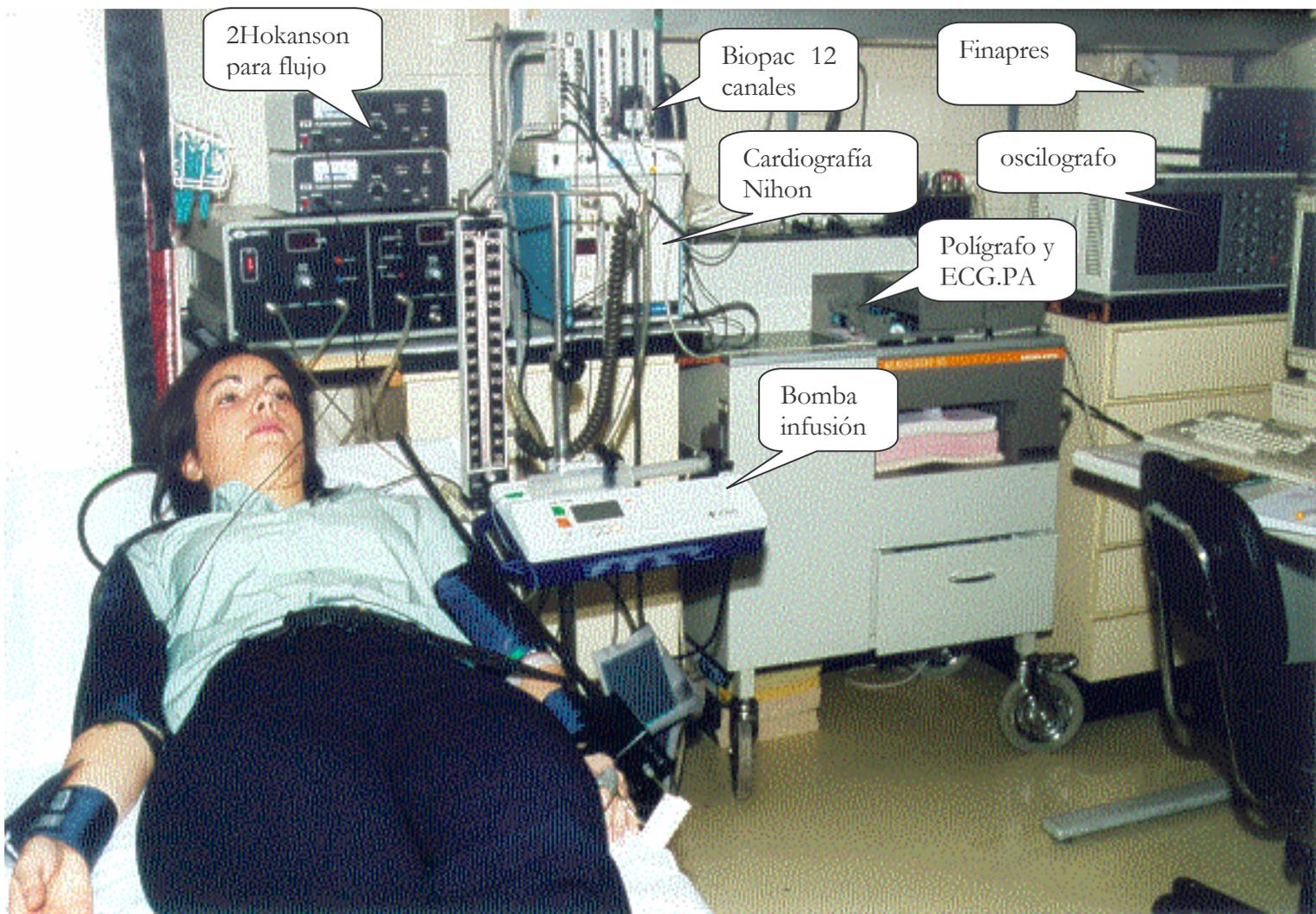


Fig. 3.1.1. Laboratorio de Vascular y Hemodinámica. Unidad de Hipertensión del Hospital Universitario Gregorio Marañón de Madrid.

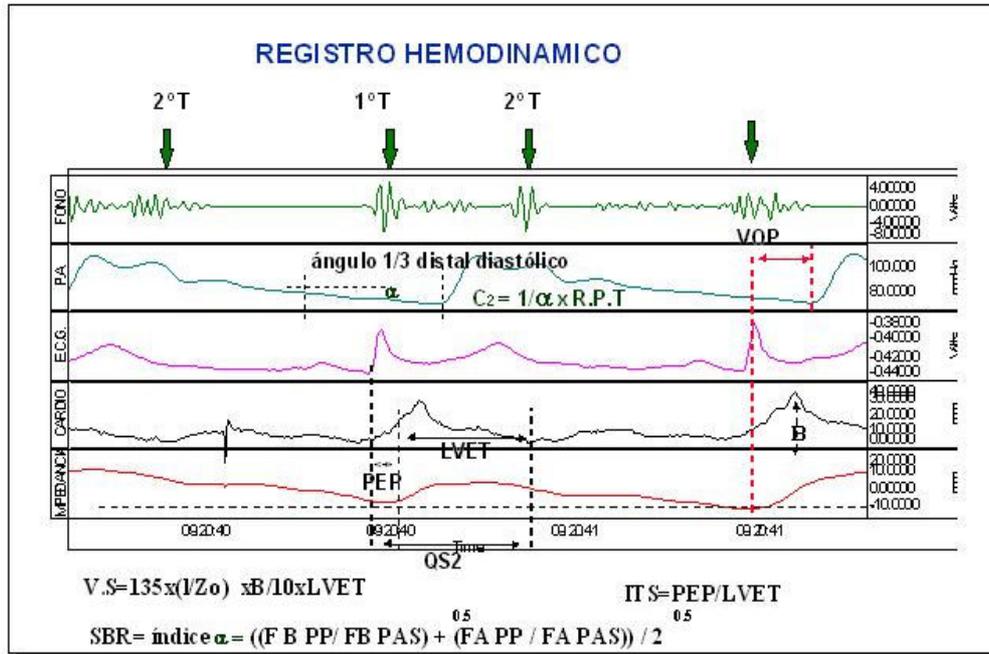


Fig 3.1.2 EVALUACION VASCULAR-HEMODINAMICA NO INVASIVA

En la figura se muestran las diferentes ondas que se analizan y las fórmulas para calcular el volumen sistólico (VS), el índice de tiempo sistólico (ITS) y la sensibilidad de los barorreceptores (SBR).

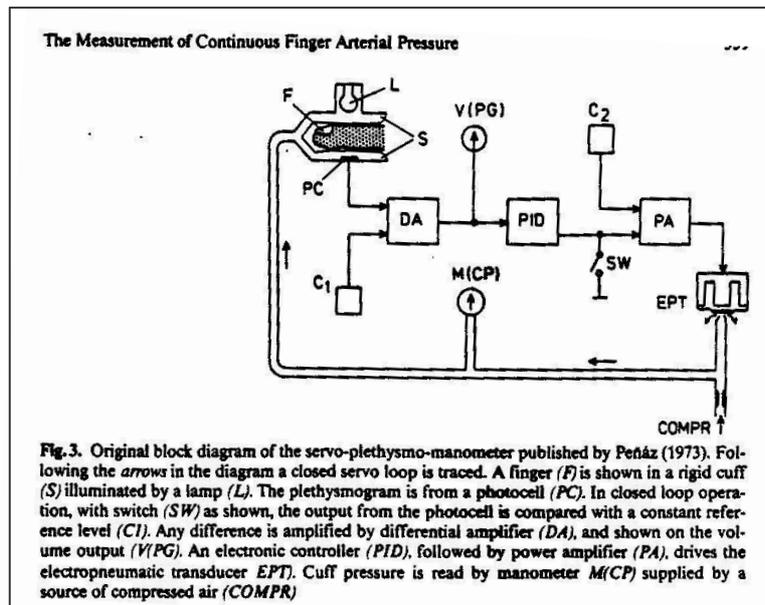


Fig 3.2.1 en la que se muestra un esquema de los componentes del método de Peñáz

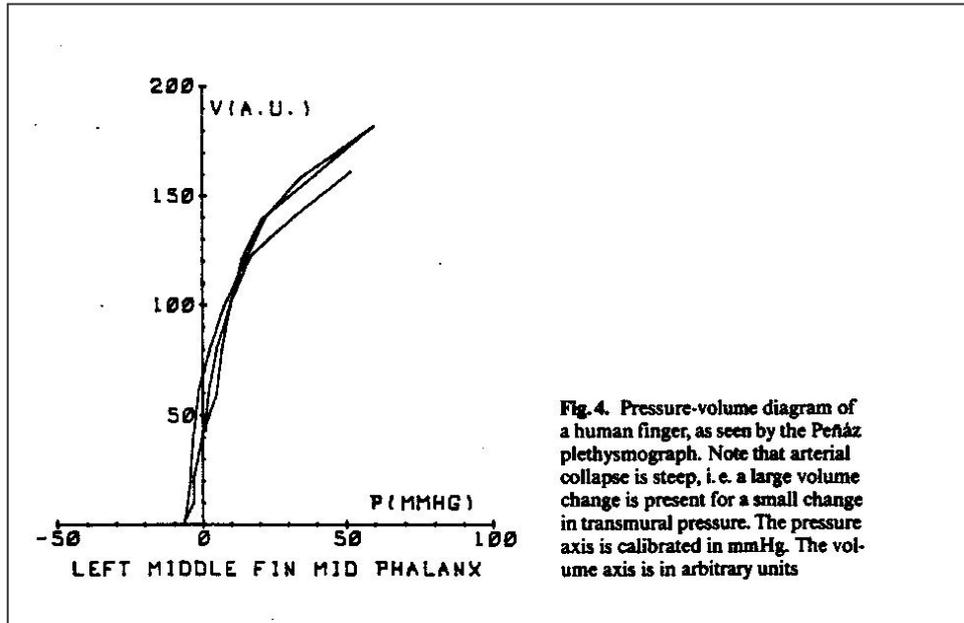


Fig 3.2.2 en la que se muestra el diagrama de presión-volumen de un dedo obtenido con un pletismografo de Peñáz

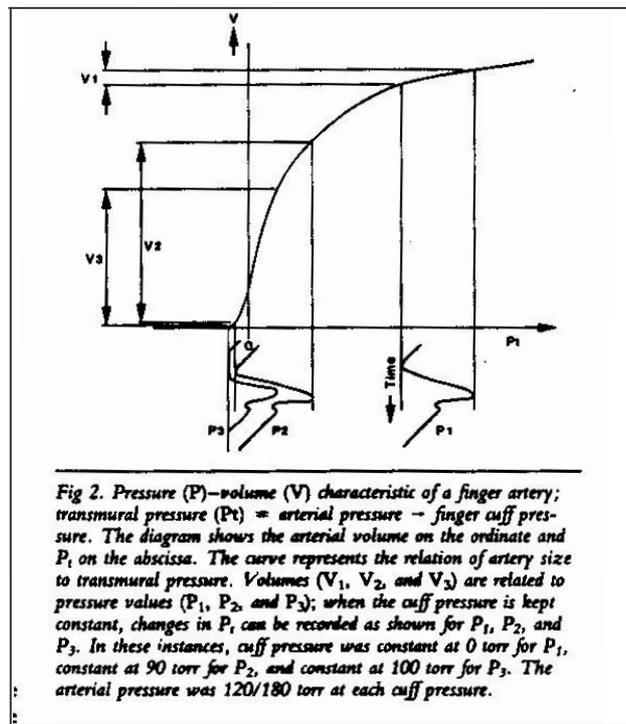


Fig 3.2.3. En la que se muestra la relación no lineal entre la P_t y el volumen

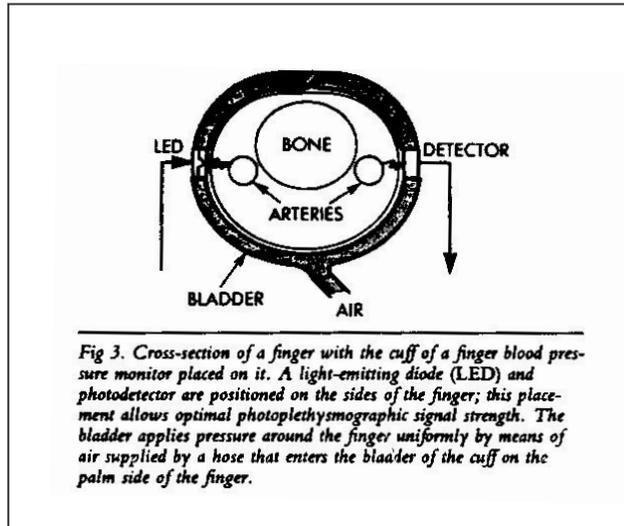


Fig 3.2.4 en la que se muestra una sección transversal del dedo con el manguito colocado.

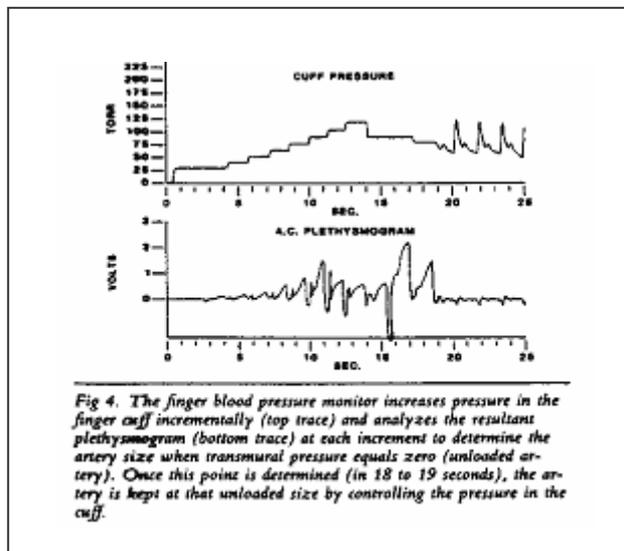


Fig 3.2.5 en la que se muestra la relación de la presión en el manguito y su correlación en el pletismograma

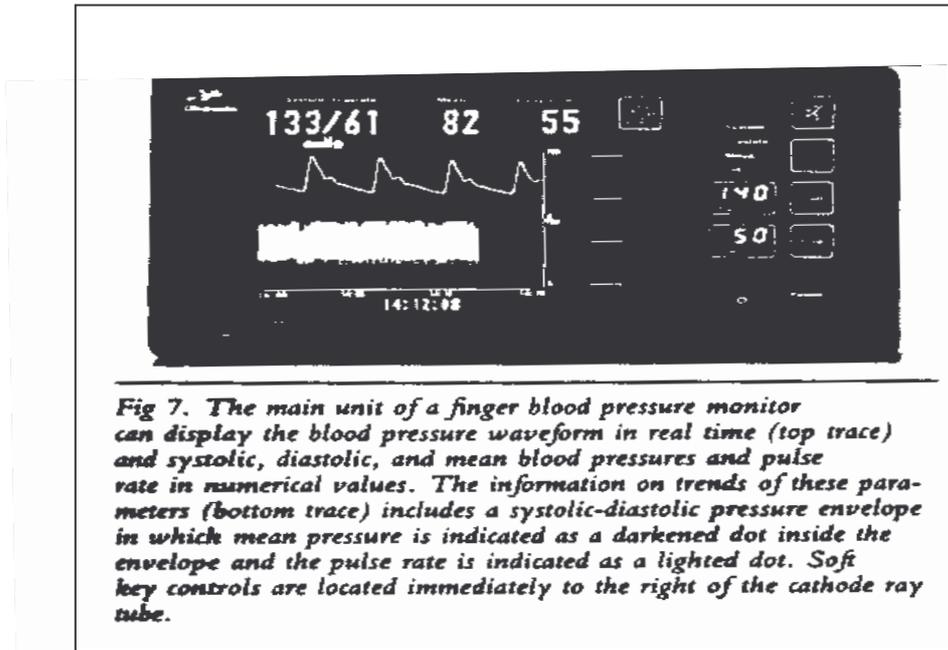


Fig 3.2.6 en la que se muestra el monitor del Finapres con toda la información de la que se dispone en tiempo real

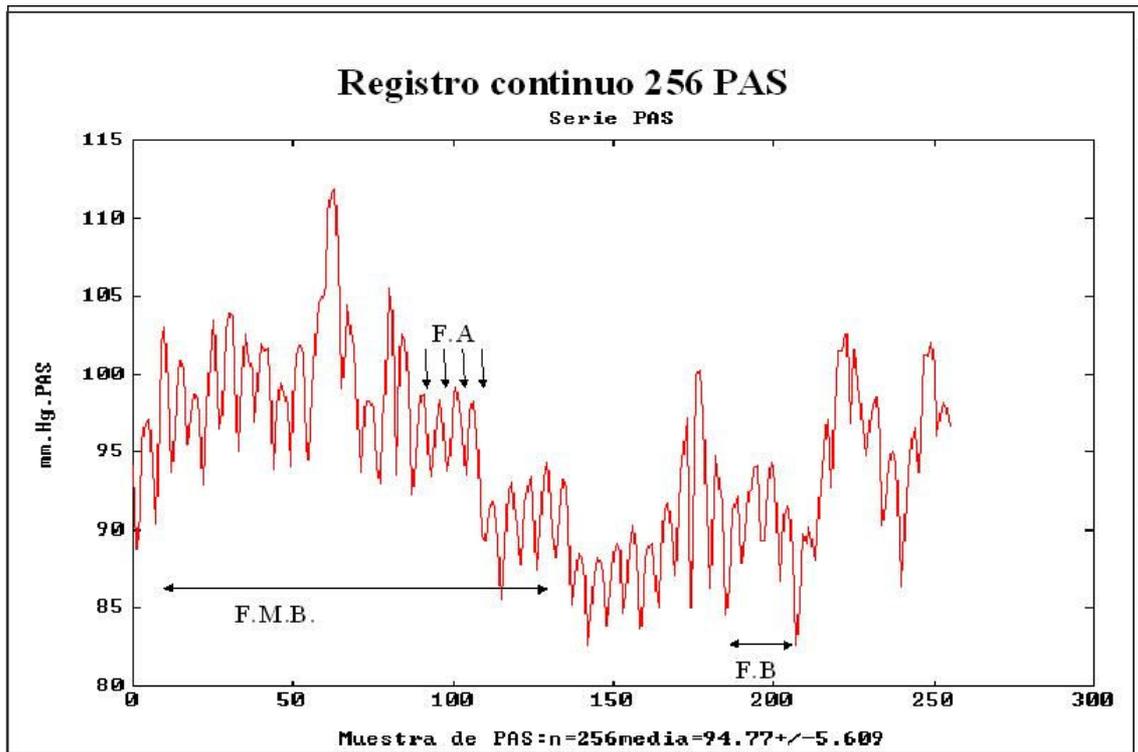


Fig 3.3.1 en la que se muestra la variabilidad de la presión arterial sistólica en un registro continuo de 256 PAS.

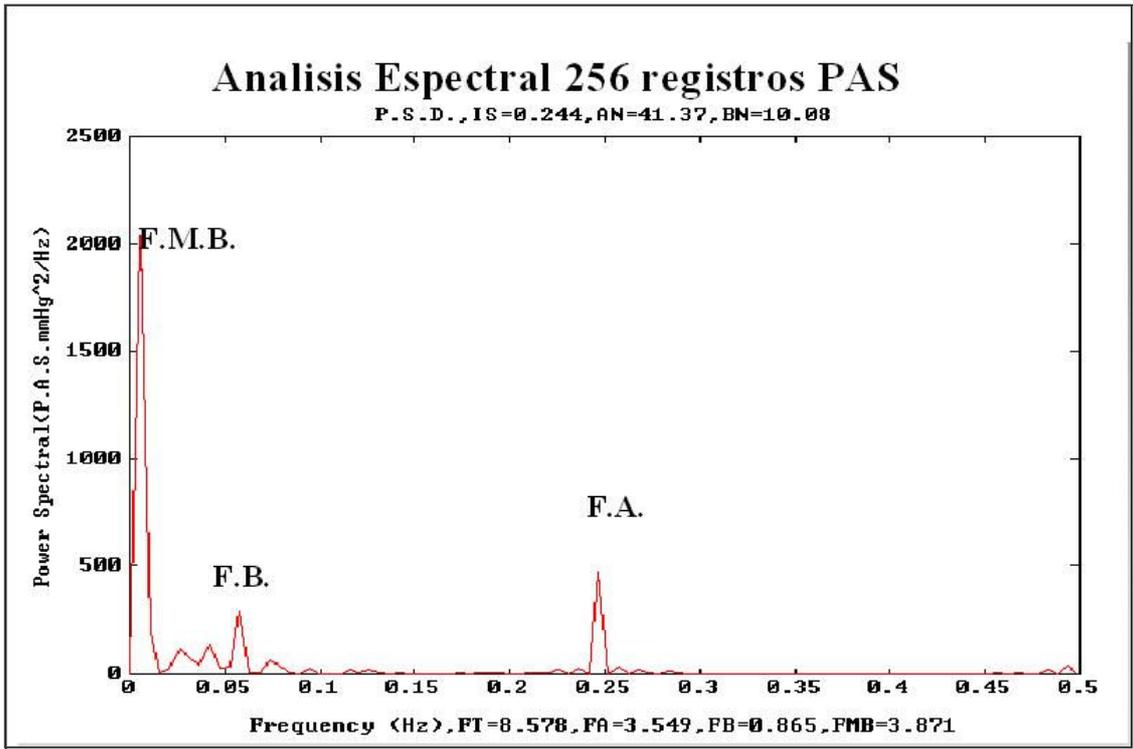


Fig 3.3.2 en la que se muestra el análisis espectral de 256 PAS tras realizar la transformación de Fourier, especificando los tres tipos de frecuencia

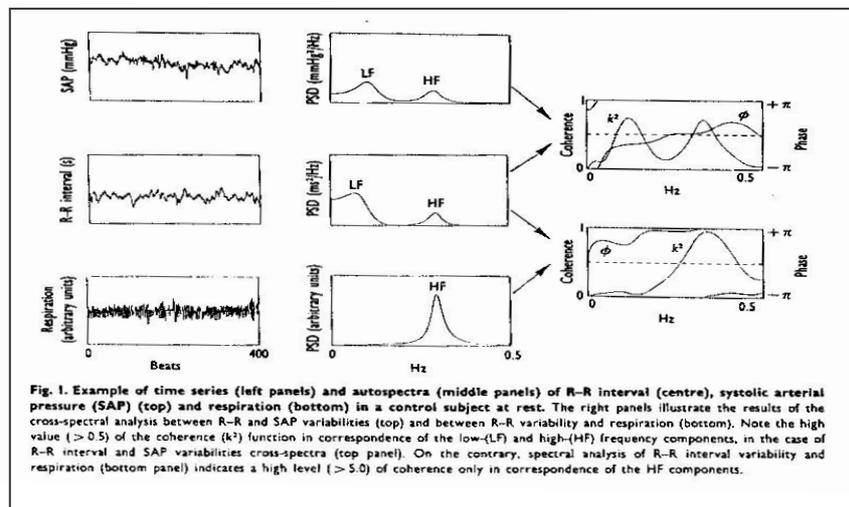


Fig. 3.3.3 en la que se muestra como se realiza el análisis de los dominios de frecuencia

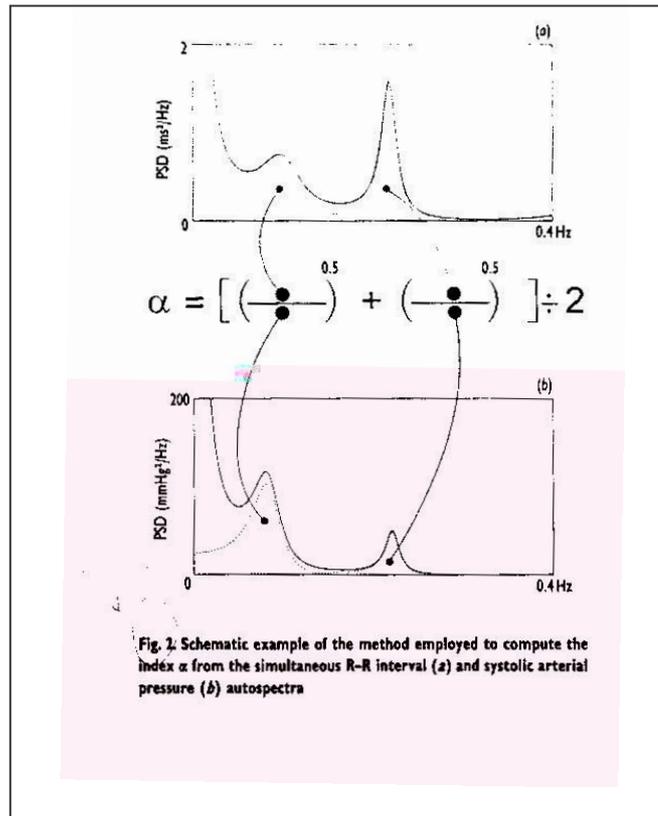


Fig. 2. Schematic example of the method employed to compute the index α from the simultaneous R-R interval (a) and systolic arterial pressure (b) autospectra

Fig 3.3.4 en la que se muestra la representación gráfica del índice alfa su obtención

RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1. TABLAS

4.1.1. Características generales según la etiología

BASAL	SANO:23 ±esm ó %	BATA B:28 ±esm ó %	SAS:11 ±esm ó %	HTA E:144 ±esm ó %	HIPERAL:43 ±esm ó %
Edad	46.09±2.89	45.73±2.32	52.1±1.62	51.14±0.99	52.62±1.42
Sexo femenino	0.4	0.35	0.27	0.46	0.25
Años HTA	0	2.70±0.91	2.92±1.20	6.19±0.63	6.87±0.95
Ant.F HTA	0.08	0.6	0.45	0.42	0.41
Ant.F. infarto	0.08	0.03	0	0.24	0.13
Ant.f. acva	0	0.1	0.09	0.08	0.23
Colesterol	0	0.39	0.6	0.44	0.26
Ateroma	0	0.08	0.11	0.09	0.09
Infarto	0	0.1	0	0.03	0.02
Acva	0	0	0	0.06	0.07
Sedentarismo	0.08	0.5	0.4	0.48	0.33
Estrés	0.13	0.64	0.4	0.53	0.45
Alcohol	0.04	0.21	0.63	0.36	0.39
Café	0.13	0.82	0.63	0.63	0.62
Tabaco	0.04	0.25	0.36	0.25	0.37
Masa corp.Basal	30.38±0.80	29.79±0.57	32.91±1.19	30.43±0.36	30.94±0.41
Trat°			ns 32.37±1.07	ns 29.60±0.33	ns 30.46±0.38
Brs Basal	13.23±1.04	18.1±1.05	4.93±0.36	8.82±0.70	10.82±1.07
Trat°			p<0.05 12.2±3.46	p<0.01 13.94±0.41	ns 10.55±1.23
Pulso Basal	68.46±3.78	71.03±1.32	80±3.31	72.92±0.67	72.71±1.09
Trat°			ns 75.63±4.09	ns 72.14±0.66	ns 71.61±1.10
PAS Basal	109.41±4.54	125.28±2.26	127.54±2.63	150.35±1.63	155.63±2.80
Trat°			ns 124.18±5.33	p<0.001 129.29±0.97	p<0.001 121.90±1.39
PAD Basal	65.56±2.71	78.10±1.52	80.36±2.50	93.35±0.95	94.25±1.48
Trat°			ns 72.90±3.16	p<0.001 78.18±0.63	p<0.001 74.11±1.02

I. Estadística

DATOS DE FILIACION (test de Mann-Whitney salvo el sexo con test de Fischer)

Condiciones basales (B)

Después del tratamiento (Trtº)

EDAD (p)	SANO	BATA B	SAS	HTA
BATA B	ns			
SAS	ns	ns		
HTA	ns	ns	ns	
HIPERALDO	ns	ns	ns	ns

SEXO (p:T.Fisher)	SANO	BATA B	SAS	HTA
BATA B	ns			
SAS	ns	ns		
HTA	ns	ns	ns	
HIPERALDO	ns	ns	ns	ns

Años HT(p:)	HTA	HIPERALDO
BATA B	<0.01	<0.01
HTA		ns

Años de hipertensión

Masa C. B(p)	SANO	BATA B	SAS	HTA
BATA B	ns			
SAS	ns	ns		
HTA	ns	ns	ns	
HIPERALDO	ns	ns	ns	ns

Masa corporal basal

Masa C.Trtº(p)	SAS	HTA
SAS		ns
HIPERALDO	p<0.05	ns

Masa corporal después de tratamiento

SBR B(p)	SANO	BATA B	SAS	HTA
BATA B	<0.05			
SAS	<0.05	<0.05		
HTA	<0.01	<0.001	<0.001	
HIPERALDO	ns	<0.001	<0.001	ns

Sensibilidad de barorreceptores en condiciones basales

SBR.Trt°(p)	SANO	SAS	HTA
SAS	ns		
HTA	ns	ns	
HIPERALDO	ns	ns	p<0.05

Sensibilidad después del tratamiento

PAS B(p)	SANO	BATA B	SAS	HTA
BATA B	<0.01			
SAS	<0.01	ns		
HTA	<0.001	<0.001	<0.001	
HIPERALDO	<0.001	<0.001	<0.001	Ns

PAS.Trt°(p)	SAS	HTA
SAS		ns
HIPERALDO	ns	p<0.01

PAD B(p)	SANO	BATA B	SAS	HTA
BATA B	<0.001			
SAS	<0.01	ns		
HTA	<0.001	<0.001	<0.001	
HIPERALDO	<0.001	<0.001	<0.001	Ns

PAD.Trt°(p)	SAS	HTA
SAS		ns
HIPERALDO	ns	p<0.01

Pulso B(p)	SANO	BATA B	SAS	HTA
BATA B	ns			
SAS	<0.05	<0.05		
HTA	ns	ns	<0.01	
HIPERALDO	ns	ns	ns	Ns

Pulso.Trt°(p)	SAS	HTA
SAS		ns
HIPERALDO	ns	ns

ANTECEDENTES FAMILIARES (Test de Fisher)

Ant.F.HTA(p)	SANO	BATA B	SAS	HTA
BATA B	<0.001			
SAS	<0.01	ns		
HTA	<0.01	<0.05	ns	
HIPERALDO	<0.05	ns	ns	ns

De hipertension

Ant.F.ACVA(p)	SANO	BATA B	SAS	HTA
BATA B	ns			
SAS	ns	ns		
HTA	ns	ns	ns	
HIPERALDO	<0.01	ns	ns	<0.01

De accidente cerebrovascular

ANTECEDENTES PERSONALES (Test de Fisher)

Ant.P.Infarto(p)	SANO	BATA B	SAS	HTA
BATA B	ns			
SAS	ns	ns		
HTA	ns	ns	ns	
HIPERALDO	ns	ns	ns	ns

Ant.P.ACVA(p)	SANO	BATA B	SAS	HTA
BATA B	ns			
SAS	ns	ns		
HTA	ns	ns	ns	
HIPERALDO	ns	ns	ns	ns

Ant.P.Ateroma(p)	SANO	BATA B	SAS	HTA
BATA B	ns			
SAS	ns	ns		
HTA	ns	ns	ns	
HIPERALDO	ns	ns	ns	ns

FACTORES DE RIESGO CASDIOVASCULAR (Test de Fischer)

Alcohol(p)	SANO	BATA B	SAS	HTA
BATA B	ns			
SAS	ns	<0.05		
HTA	<0.01	ns	ns	
HIPERALDO	<0.01	ns	ns	ns

Café(p)	SANO	BATA B	SAS	HTA
BATA B	<0.001			
SAS	<0.01	ns		
HTA	<0.05	<0.05	ns	
HIPERALDO	<0.001	<0.05	ns	ns

Tabaco(p)	SANO	BATA B	SAS	HTA
BATA B	<0.05			
SAS	<0.05	ns		
HTA	<0.05	ns	ns	
HIPERALDO	<0.01	ns	ns	<0.05

Sedentario(p)	SANO	BATA B	SAS	HTA
BATA B	<0.01			
SAS	ns	ns		
HTA	<0.001	ns	ns	
HIPERALDO	<0.05	ns	ns	<0.05

Estrés(p)	SANO	BATA B	SAS	HTA
BATA B	<0.001			
SAS	ns	ns		
HTA	<0.001	ns	ns	
HIPERALDO	<0.01	ns	ns	ns

Colesterol(p)	SANO	BATA B	SAS	HTA
BATA B	<0.001			
SAS	<0.001	ns		
HTA	<0.001	ns	ns	
HIPERALDO	<0.01	ns	ns	<0.05

4.1.2. Características generales según el tratamiento hipotensor

BASAL	A.Calcio:28 x ± esm ó %	I.ECA.:99 x ± esm ó %	βBloq:38 x ± esm ó %	αBloq:41 x ± esm ó %	AA II:35 x ± esm ó %
Edad	52.20±1.8	52.18 ±1.12	48.18 ±1.69	53±2.16	49.22±1.32
Sexo ♀	50%	62%	50%	48%	31%
Años HTA	7.22 ±1.37	7.26 ±0.74	6.76 ±1.35	9.8±1.90	10.92±1.43
Ant.F HTA	45%	44%	46%	62%	37%
Ant.F. infarto	9%	31%	15%	12%	25%
Ant.f. acva	22%	7%	7%	0	11%
Colesterol	25%	45%	45%	33%	48%
Ateroma	23%	5%	7%	16%	11%
Infarto	9%	0.9%	3%	0%	5%
Acva	4%	8%	0%	4%	5%
Sedentarismo	45%	49%	58%	29%	58%
Estrés	33%	49%	54%	37%	53%
Alcohol	20%	52%	46%	25%	26%
Café	37%	44%	81%	37%	70%
Tabaco	8%	14%	40%	20%	26%
Masa corp.B	28.97±0.76	30.48± 1.67	28.88± 0.95	28.72± 1.18	29.38± 1.06
Trat°	ns 28.76±0.43	ns 28.71± 0.43	ns 29.83± 0.82	ns 29.36± 1.49	ns 30.23± 0.88
Brs Basal	14.19± 2.64	10.84 ±0.88	11.70± 1.42	7.15± 1.32	9.58± 0.86
Trat°	p<0.05 8.23±2.64	ns 11.09± 0.94	ns 13.89± 1.19	p<0.05 13.05± 2.07	p<0.05 14.19± 2.19
Pulso Basal	70.66± 1.29	71.93± 0.89	73.03±1.61	74.44± 1.76	72.21± 2.29
Trt°	ns 71.78±1.22	ns 73.95±0.85	p<0.01 64.12±1.50	ns 73.4± 1.52	ns 72.42± 1.33
PAS Basal	159.33± 4.45	159.06 ±2.35	149.75± 3.37	152.38± 3.67	150.13± 3.4
Trat°	p<0.001 130.20±2.65	p<0.001 134.79±2.74	p<0.001 129.45± 2.31	p<0.001 133.88± 2.27	p<0.001 124.40± 1.4
PAD Basal	100.38 ±1.49	96.54 ±1.44	94.09± 0.86	97.05± 2.25	96.43± 1.88
Trat°	p<0.001 81.58±1.51	p<0.001 80.86 ±1.33	p<0.001 78.83± 1.39	p<0.001 78.14± 1.36	p<0.001 75.21± 1.17

I. Estadística de las variables de los diferentes tratamientos hipotensores

DATOS DE FILIACION

EDAD (p:T.Mann-Whitney)	A.Ca	I.Eca	β .B	α B
I.Eca	ns			
β B	ns	ns		
α B	ns	ns	ns	
AA II	ns	ns	ns	ns

SEXO (p:T.Fisher)	A.Ca	I.Eca	β .B	α B
I.Eca	ns			
β B	ns	ns		
α B	ns	ns	ns	
AA II	ns	p<0.001	ns	ns

Años HT (p: T.Mann-Whitney)	A.Ca	I.Eca	β .B	α B
I.Eca	ns			
β B	ns	ns		
α B	ns	ns	ns	
AA II	ns	ns	ns	ns

Masa C.B (p: T.Mann-Whitney)	A.Ca	I.Eca	β .B	α B
I.Eca	ns			
β B	ns	ns		
α B	ns	ns	ns	
AA II	ns	ns	ns	ns

Masa C trt (p:Mann-Whitney)	A.Ca	I.Eca	β .B	α B
I.Eca	ns			
β B	ns	ns		
α B	ns	ns	ns	
AA II	ns	ns	ns	ns

SENSIBILIDAD DE BARORRECEPTORES (Test de Mann-Whitney)

SBR B (p)	A.Ca	I.Eca	β .B	Alfa B
I.Eca	<0.05			
β B	<0.01	ns		
α B	<0.005	ns	ns	
AA II	<0.01	ns	ns	ns

SBR trt^o (p)	A.Ca	I.Eca	β .B	α B
I.Eca	ns			
β B	<0.05	ns		
Alfa B	ns	ns	ns	
AA II	<0.05	ns	ns	ns

PRESION ARTERIAL Y PULSO (Test de Mann-Whitney)

PAS B(p)	A.Ca	I.Eca	β .B	α B
I.Eca	ns			
β B	ns	ns		
α B	ns	ns	ns	
AA II	ns	ns	ns	ns

PAS trt (p)	A.Ca	I.Eca	β .B	α B
I.Eca	ns			
β B	ns	ns		
α B	ns	ns	ns	
AA II	ns	p<0.01	ns	p<0.01

PAD B (p)	A.Ca	I.Eca	β .B	α B
I.Eca	ns			
β B	ns	ns		
α B	ns	ns	ns	
AA II	ns	ns	ns	ns

PAD Tr^o(p)	A.Ca	I.Eca	β .B	α B
I.Eca	ns			
β B	ns	ns		
α B	ns	ns	ns	
AA II	p<0.01	p<0.01	ns	ns

Pulso B(p)	A.Ca	I.Eca	β .B	α B
I.Eca	ns			
β B	ns	ns		
α B	ns	ns	ns	
AA II	ns	ns	ns	ns

Pulso Tr^o(p)	A.Ca	I.Eca	β .B	α B
I.Eca	ns			
β B	p<0.01	p<0.01		
α B	ns	ns	p<0.01	
AA II	ns	ns	ns	ns

ANTECEDENTES FAMILIARES (Test de Fisher)

Ant.F.HTA(p)	A.Ca	I.Eca	β .B	α B
I.Eca	ns			
β B	ns	ns		
α B	ns	p<0.05	ns	
AA II	ns	ns	ns	p<0.05

Ant.F. Infarto(p)	A.Ca	I.Eca	β .B	α B
I.Eca	p<0.05			
β B	ns	p<0.05		
α B	ns	p<0.05	ns	
AA II	p<0.05	p<0.05	ns	ns

Ant.F.ACVA(p)	A.Ca	I.Eca	β .B	α B
I.Eca	p<0.05			
β B	ns	ns		
α B	p<0.05	ns	ns	
AA II	ns	ns	ns	ns

ANTECEDENTES PERSONALES (Test de Fisher)

Ant.P.Infarto(p)	A.Ca	I.Eca	β .B	α B
I.Eca	ns			
β B	ns	ns		
α B	ns	ns	ns	
AA II	ns	ns	ns	ns

Ant.P.Ateroma(p)	A.Ca	I.Eca	β .B	α B
I.Eca	p<0.05			
β B	p<0.05	ns		
α B	ns	ns	ns	
AA II	ns	ns	ns	ns

Ant.P.Acva(p)	A.Ca	I.Eca	β .B	α B
I.Eca	ns			
β B	ns	ns		
α B	ns	ns	ns	
AA II	ns	ns	ns	ns

FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR (Test de Fisher)

alcohol(p)	A.Ca	I.Eca	β .B	α B
I.Eca	ns			
β B	ns	ns		
α B	ns	p<0.05	ns	
AA II	ns	ns	ns	p<0.05

Café(p)	A.Ca	I.Eca	β .B	α B
I.Eca	ns			
β B	p<0.001	p<0.001		
α B	ns	ns	p<0.001	
AA II	p<0.01	p<0.01	ns	p<0.001

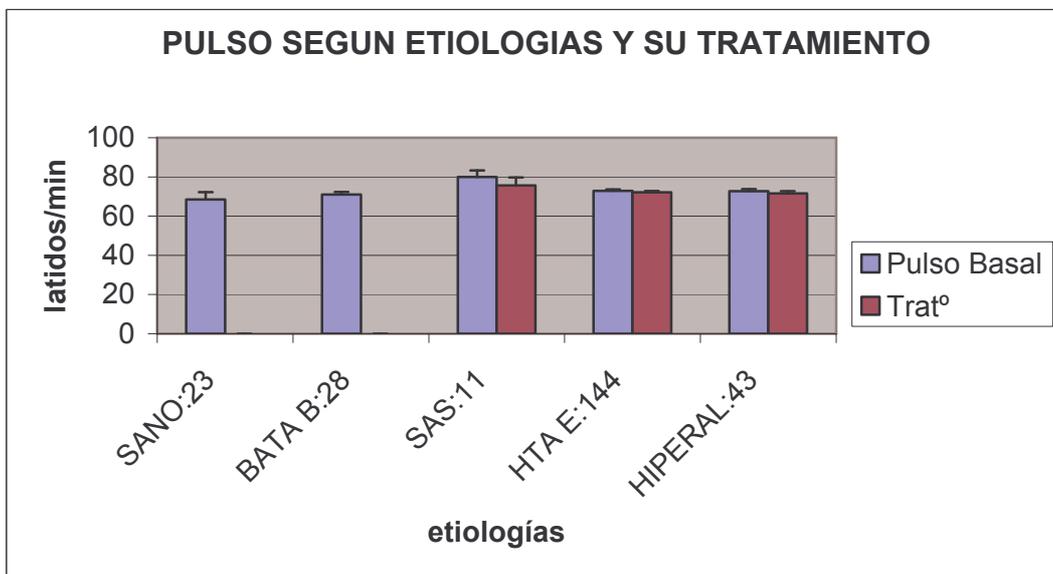
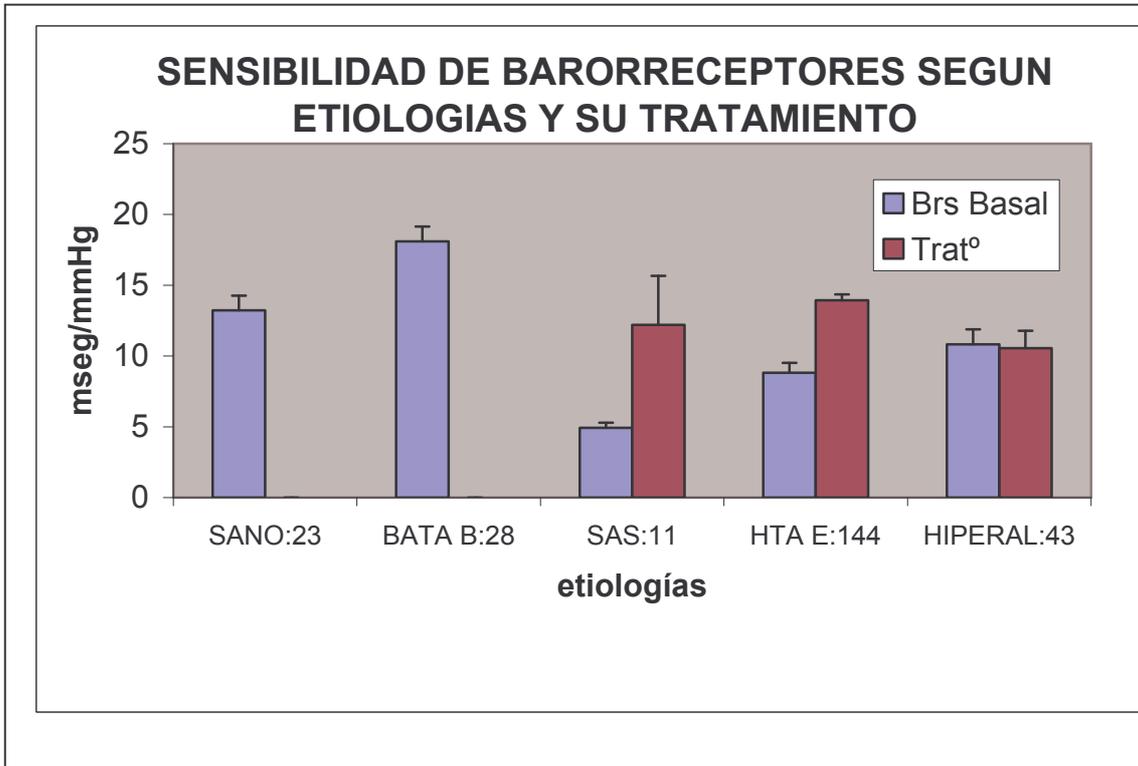
Tabaco (p)	A.Ca	I.Eca	β .B	α B
I.Eca	ns			
β B	p<0.01	p<0.01		
α B	p<0.05	p<0.01	ns	
AA II	p<0.05	p<0.05	ns	ns

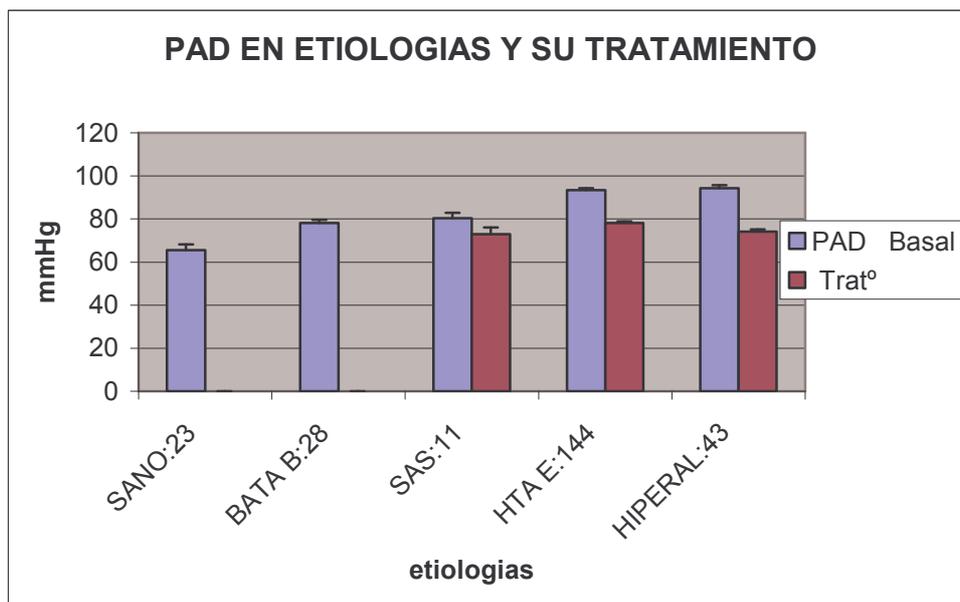
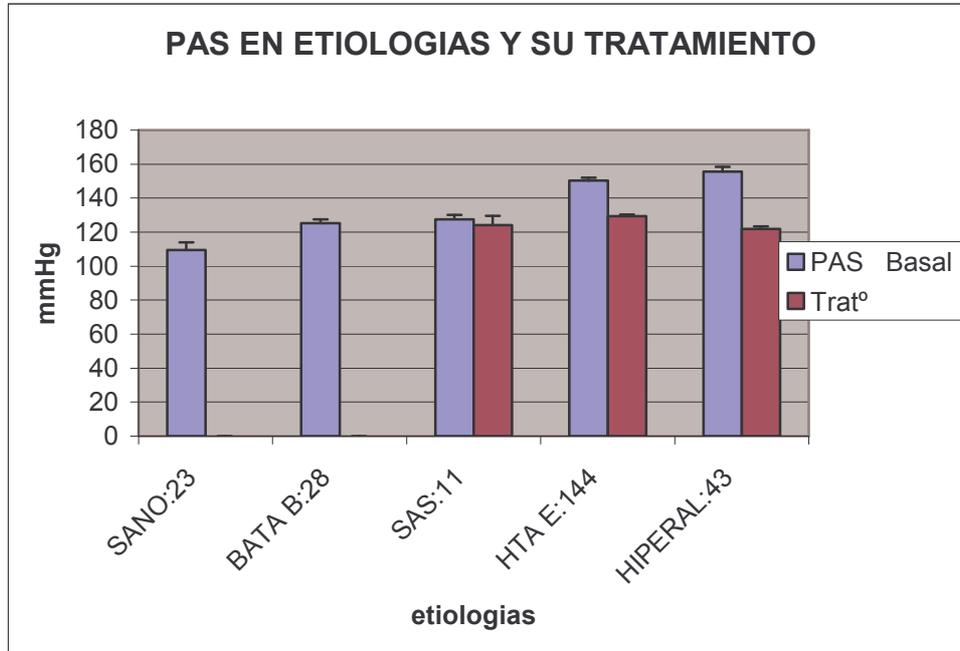
Estres(p)	A.Ca	I.Eca	β .B	α B
I.Eca	ns			
β B	ns	ns		
α B	ns	p<0.05	ns	
AA II	ns	ns	ns	ns

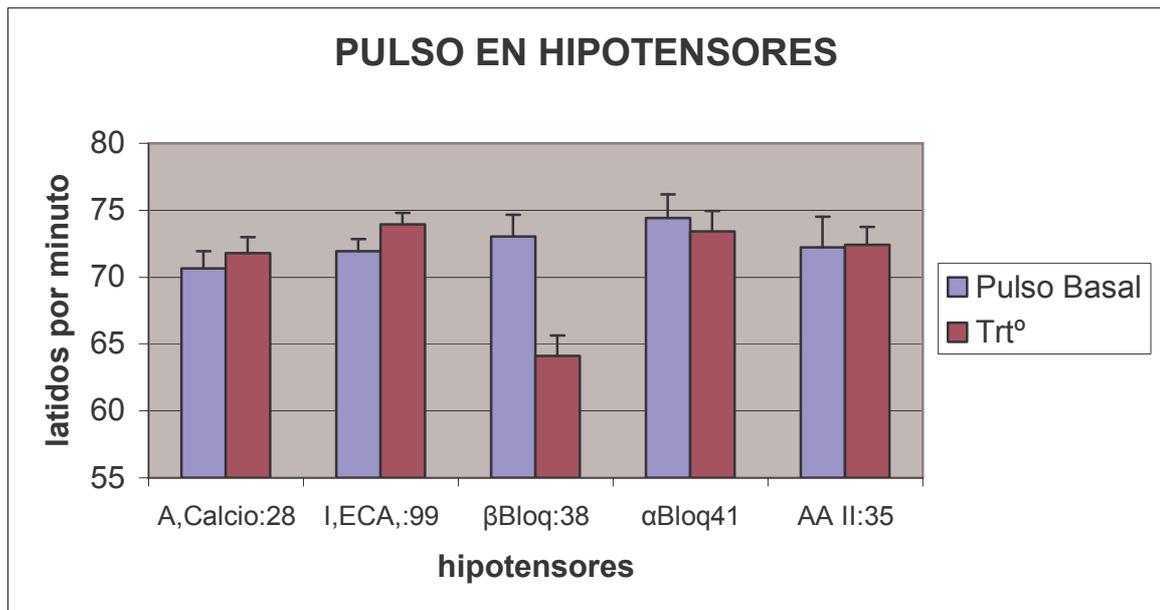
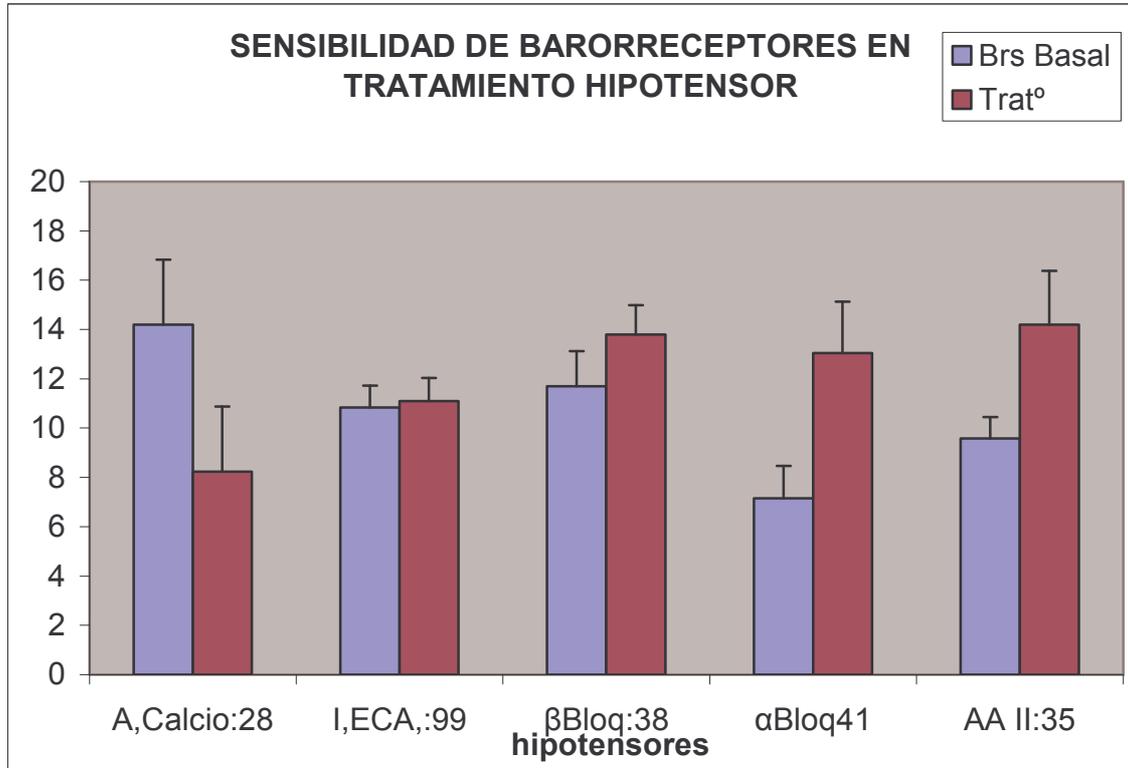
Colesterol (p)	A.Ca	I.Eca	β .B	α B
I.Eca	ns			
β B	ns	ns		
α B	ns	ns	ns	
AA II	ns	ns	ns	ns

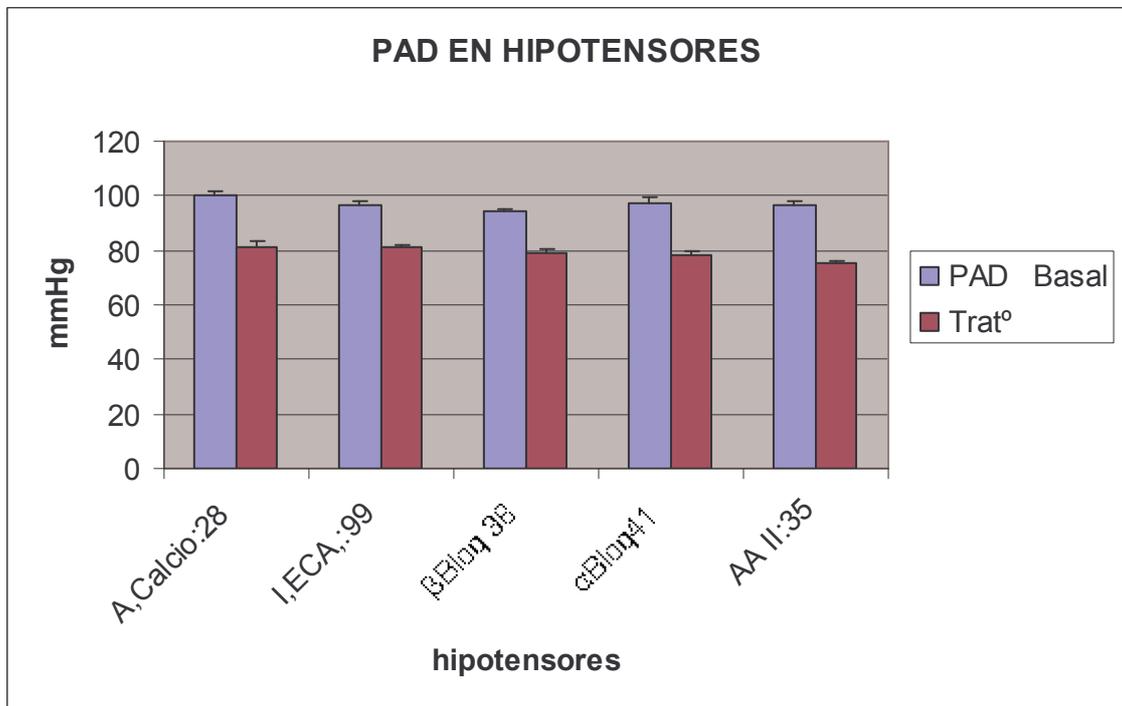
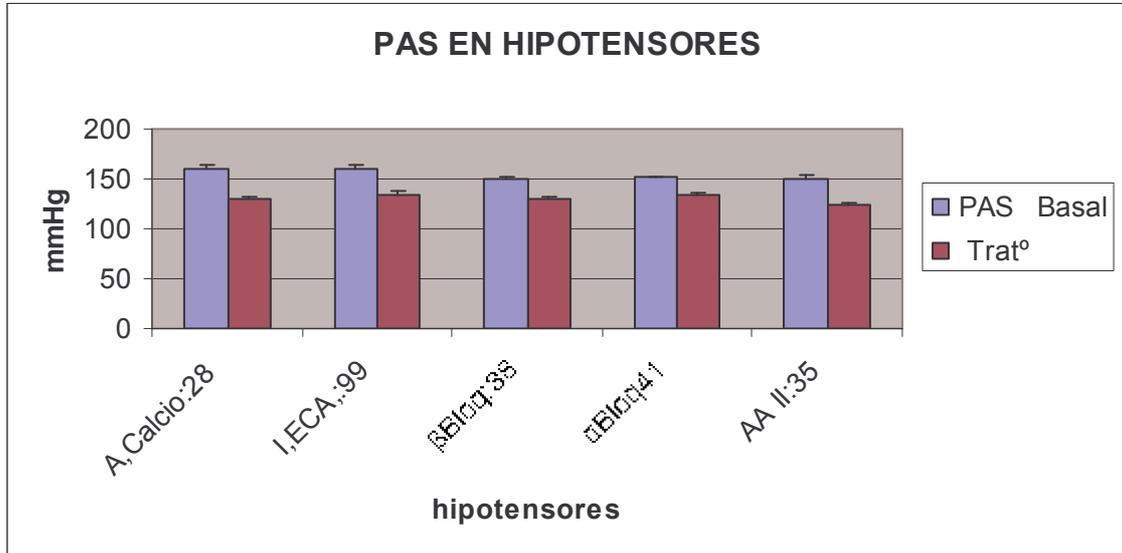
Sedentario(p)	A.Ca	I.Eca	β .B	α B
I.Eca	p<0.05			
β B	ns	ns		
α B	ns	p<0.05	ns	
AA II	p<0.05	ns	ns	p<0.05

4.2. GRÁFICAS









DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

5.1 TÉCNICAS DE MEDIDA DE SBR

Tipos de métodos, a saber:

a) Invasivos: Fenilefrina, etc.

b) No invasivos: (finapres).

I. Con estímulo: maniobras presoras Valsalva.

II. Espontáneas

i secuencial.

ii índice alfa

En la circulación intacta, los pequeños cambios que se producen latido a latido en la presión arterial sistólica están conectados directamente con los cambios que se producen latido a latido en el periodo R-R según una relación en asa cerrada. Más detalladamente, los aumentos (o descensos) en la PAS producen de manera refleja cambios similares en el periodo R-R⁽¹⁶³⁾, también los cambios simultáneos en el periodo R-R deben producir mecánicamente cambios en los valores de presión consiguiente^(156;164). Este último fenómeno está relacionado con la modulación del llenado ventricular y el volumen de eyección mediante las diferentes duraciones de los distintos periodos cardiacos.

A pesar de la complejidad de los mecanismos neurales que subyacen al control barorreflejo del ritmo cardiaco, que comprende tanto los reflejos positivos como negativos de retroalimentación⁽¹⁶⁵⁾, y su interacción con la integración neural, los estudios clínicos han utilizado normalmente un modelo lineal simplificado de asa abierta sobre la relación entre la PAS y el periodo R-R. Una implementación basada en dominios de tiempo, desarrollada en Oxford y que proporcionó mucha información clínica en su día⁽¹⁶⁶⁾, consideraba los cambios en la presión y las variaciones en los periodos cardiacos consiguientes, producidos por la inyección intravenosa de drogas presoras (o depresoras). La ganancia total de los mecanismos barorreflejos se calculaba mediante la pendiente de la regresión lineal de los valores de PAS y los periodos cardiacos que la seguían. A menudo se ha usado para denominarlo el acrónimo SBR.

La presencia de limitaciones inherentes a estas técnicas invasivas para inducir rampas presoras impulsó a varios laboratorios a desarrollar técnicas para poder obtener información de la ganancia de los mecanismos barorreflejos directamente a través de las variaciones espontáneas en la PAS y el R-R latido a latido. La más simple de ellas fue una aproximación basada en el modelo de asa abierta⁽¹⁴⁵⁾, que consideraba series de 3 a 6 latidos consecutivos en las que ocurrían cambios espontáneos tanto de incremento como de descenso. Las pendientes de PAS- periodo R-R se computaban con técnicas automatizadas. Sin embargo, en estas secuencias espontáneas de cambio de 3 latidos solo se incluye una pequeña fracción de todos los datos mientras que los demás no se analizan.⁽¹⁴⁵⁾.

También se han propuesto modelos de asa cerrada simplificados como un intento de filiar la complejidad de la fisiología⁽¹⁵⁶⁾. Más allá, se han usado aproximaciones como el dominio de frecuencias, usando el análisis espectral y el cruzado espectral de las variabilidades de la PAS y del R-R, como alternativa capaz de utilizar toda la información contenida en las series de variabilidad. Se pueden usar tanto algoritmos autorregresivos⁽¹⁵⁷⁾ como la transformada rápida de Fourier para el procesado de datos, sin necesidad de tener que hacer una selección previa de secuencias, dado que proporcionan resultados muy similares a los obtenidos por el método tradicional de la aproximación para SBR.^(157;167).

Por lo tanto, existen varias técnicas de medida de la sensibilidad de los barorreceptores, algunas de ellas son invasivas y usan la activación y desactivación de los reflejos barorreceptores como la inyección intravenosa de un vasopresor, como puede ser la fenilefrina o la angiotensina, o de un vasodepresor como la nitroglicerina, que permiten estudiar el control del pulso tanto por parte del vago como por parte del sistema simpático; la técnica de la cámara de cuello que permite la investigación simultánea del pulso y de la presión arterial; y la técnica de presión negativa del cuerpo inferior, que es el método de referencia para investigar sobre los receptores cardiopulmonares.

Más recientemente se han desarrollado técnicas no invasivas que permiten medidas más precisas a partir de las variaciones espontáneas en el pulso con respecto a la presión arterial, siendo procesadas a través de un sistema computerizado y mediante diversos algoritmos.

El método clásico, invasivo, es el presor a través del uso de fenilefrina⁽¹⁴⁶⁾ que hace aumentar la presión arterial y se correlaciona con el efecto cardiaco de aumento del intervalo R-R, lo

cual de pone de manifiesto mediante un análisis de regresión lineal en el que la PA es la variable independiente, el R-R es la variable dependiente y la SBR es la correspondiente a la pendiente. Este método tiene diversas limitaciones en el sentido de que hay poca estandarización, en muchos casos se dan dos o tres bolos suficientes como para incrementar la PA en más de 15-20 mmHg, en otros se deja en infusión durante varios minutos.

El uso del Finapres permite realizar la monitorización de la presión arterial y del pulso de manera no invasiva y en diversas condiciones y además el almacenamiento y posterior análisis de estos parámetros y su variabilidad.

El análisis computerizado de los datos permite obtener la SBR por diferentes métodos, como son la técnica secuencial y el análisis espectral.

- a) Técnica secuencial: se escanean registros de aproximadamente 5 minutos de la PA y del intervalo R-R buscando secuencias en las que estén aumentados o disminuidos la PA y el subsiguiente espacio R-R durante más de tres latidos. Las secuencias se seleccionan cuando las presiones sucesivas difieren en más de 1 mm Hg y los intervalos R-R sucesivos en mas de 0.5 milisegundos. Tras ello se realiza el análisis de regresión lineal que relaciona PAS e intervalo R-R para cada secuencia y la pendiente de la función se considera como un estimador de la SBR.⁽¹⁶⁸⁾.

- b) Análisis espectral: se basa en las frecuencias de las distintas oscilaciones de la PAS y del pulso, analizando una serie de 256 registros y trasformándolos mediante la transformación rápida de Fourier, obteniendo así el espectro correspondiente a las frecuencias muy baja, baja, y alta de tanto la PAS como del pulso, que a su vez corresponden con los controles simpático y parasimpático del circuito barorreflejo⁽¹⁴⁶⁾.

Con todo este conjunto de datos se puede obtener la SBR de diferentes maneras según el algoritmo que se utilice, son de destacar el análisis cruzado espectral (Cross-spectral) descritos y validados por Robbe ⁽¹⁶⁹⁾ y por De Boer ⁽¹⁵⁶⁾ donde el módulo de la función de transferencia (transfer function) entre la PAS y el intervalo R-R se examina en la banda de media frecuencia y de considera como índice de SBR cuando el coeficiente de coherencia es mayor de 0.5.

Otro de los métodos para obtener la SBR a través del análisis espectral de las frecuencias es el descrito por el grupo de Pagani⁽¹⁵²⁾ que consiste en una ecuación en la que se relacionan las frecuencias altas (parasimpático) y bajas (simpático) del pulso con respecto a la PAS y se denomina índice alfa.

Este índice está basado en el modelo de asa cerrada⁽¹⁵⁶⁾ y usa algoritmos autorregresivos⁽¹⁵⁷⁾ que proporcionan un índice cualitativo de la ganancia total de los mecanismos barorreflejos, a través del análisis de los dominios de frecuencias. En el marco de la organización recíproca del flujo autonómico⁽¹⁵⁸⁾, la potencia espectral de los componentes correspondientes a la frecuencia alta y baja de la variabilidad del periodo cardiaco otorgan la evaluación correspondiente respectivamente a la actividad simpática y vagal que modulan el nodo seno-atrial, mientras que la potencia absoluta del componente de baja frecuencia de la variabilidad de PAS otorga un índice del tono vasomotor simpático^(159;160). Se computa con mutua correspondencia los componentes oscilatorios de la baja frecuencia y de la alta frecuencia y se obtiene el índice alfa de la fórmula: $\text{alfa} = [(\text{Pr-r}/\text{Psap})^{0.5}\text{LF} + (\text{Pr-r}/\text{Psap})^{0.5}\text{HF}] / 2$

Donde: Pr-r representa la potencia espectral del componente del intervalo R-R.

Psap es la potencia espectral del componente de la presión arterial sistólica

El sufijo LF representa la baja frecuencia y el HF la alta frecuencia.

La validez de los cálculos requiere que la coherencia entre las dos señales de variabilidad sea mayor de 0.5, como se puede evaluar con el análisis espectral cruzado de las variabilidades simultáneas del R-R y de la PAS⁽¹⁵⁷⁾, y que la influencia directa de la respiración sobre la variabilidad del periodo R-R sea mínima, como ocurre en el caso de los humanos⁽¹⁶¹⁾. La estabilidad de esta medida ha sido publicada⁽¹⁶²⁾ y también a largo plazo > de 2 meses con $r > 0.93$ y $p < 0.001$.

Existen múltiples estudios validando y comparando las diferentes técnicas unas con otras y aportando evidencia de que la captación de datos no invasiva es una alternativa viable a la invasiva⁽¹⁷⁰⁾, así como que el método basado en el análisis de la variabilidad espontánea lo es a la manipulación con drogas vasoactivas^(146;169;171).

Aunque el método de la fenilefrina ha sido ampliamente usado para el examen de la sensibilidad de los barorreceptores, está bastante limitado en diversos aspectos. Primero, hay poca estandarización del procedimiento, en algunos casos se da un bolo que hace subir la PA mas de 20 mmHg y en otros se deja una infusión continua durante varios minutos. La

manera de administración es importante porque influye en la magnitud de la estimación del barorreflejo y de los efectores autonómicos que subyacen a la respuesta bradicárdica refleja. Además, la fenilefrina activa los reflejos barorreceptores por otras vías diferentes al propio efecto presor dado que es un alfa adrenérgico que activa los receptores alfa del músculo liso del arco aórtico y del seno carotídeo, lo que aumenta la descarga baroaférente y sensibiliza ante los cambios de presión⁽¹⁴⁶⁾. También produce efectos directos sobre los nervios simpáticos y parasimpáticos cardiacos en sus terminaciones pre y postganglionares, que pueden alterar la propia sensibilidad de los barorreceptores^(172;173).

La evaluación no invasiva de la sensibilidad del barorreflejo mediante los métodos del análisis espectral y de las secuencias ofrece diversas ventajas sobre el de la infusión de drogas vasoactivas. Primero, estos métodos aportan información equivalente sin riesgo ni incomodidad para el paciente. Aunque el riesgo es mínimo en pacientes sanos jóvenes puede estar muy aumentado en pacientes con patología cardiaca de diversa índole. Además, el mero hecho de mantener al paciente con una vía y de inyectarle de manera intravenosa puede hacer que aumente su estado de ansiedad, lo que es un factor de confusión potencial ya que se han asociado niveles de estrés aumentados con SBR disminuidas^(174;175). Segundo, dado que los métodos no invasivos solo requieren 5 minutos de registro de la PA y del R-R, son técnicas mucho más prácticas y se pueden realizar bajo innumerables situaciones experimentales. Y también hay que destacar que el modelo representado por estos métodos es más ajustado a la realidad debido a que tiene en cuenta las respuestas taquí y bradicárdicas reflejas y no sólo las bradicárdicas que maneja el método de infusión.

Como es lógico también existen estudios comparando las dos técnicas no invasivas, secuencial y espectral^(168;169;171) en los que se demuestra que aportan una información equivalente. Parece entonces, que la decisión entre uno y otro depende del equipo informático que se posea, pero existen otras diferencias que pueden hacer desequilibrar la balanza. Ambas técnicas difieren en el número de pasos de proceso de datos y en la cantidad de información que se procesa suplementaria. Por ejemplo, el análisis espectral no sólo incluye editar los artefactos, también interpola los datos latido a latido, los aparea a una frecuencia constante y los filtra para que quede un archivo dispuesto para la transformada de Fourier y se pueda obtener el análisis espectral. Además ofrece la ventaja de proporcionar estimadores del tono vasomotor y de la arritmia secundaria a la frecuencia respiratoria, a partir de las ondas de Mayer obtenidas de la banda de frecuencia de PAS y de las variaciones

separadas de la respiración con respecto al intervalo R-R. El análisis espectral también permite un análisis con mayor detalle de las diferencias en la sensibilidad del barorreflejo en el tiempo o entre sujetos, dado que las diferencias en la SBR se pueden separar en variaciones de la magnitud de las ondas de Mayer así como en las variaciones de la magnitud de las oscilaciones de los intervalos R-R concordantes.

Limitaciones

La SBR espontánea representa sólo una parte de los complejos mecanismos humorales y neurales que controlan la función cardiovascular. La activación de las aferencias simpáticas, cambios en la integración central, interferencias con otras actividades eferentes, y las diferentes respuestas de los distintos órganos diana pueden afectar directamente la SBR. Por todo ello, uno no se debe sorprender de que los valores de SBR difieran según la metodología utilizada para el cálculo de la pendiente de la línea de regresión de que relaciona los cambios en la PA con las modificaciones concomitantes en el periodo R-R.

De hecho, los valores de la SBR espontánea varían de los obtenidos según el método clásico (medidas de la PA intraarterial y test farmacológicos usando fenilefrina y nitroprusiato). Estudios comparativos han mostrado que la SBR espontánea se correlaciona muy próximamente con los métodos de inducción de drogas en condiciones de reposo y con niveles bajos de estímulos tanto externos como internos^(146;169;171). Parlow et al. Mostraron una correlación alta con las pendientes obtenidas durante las infusiones con fenilefrina y nitroprusiato usando el método de la tangente aplicado al los valores de PA antes de la inyección y en reposo⁽¹⁷¹⁾.

Las condiciones en las que se encuentran los niveles de PAS antes de la inyección deben ser lo más parecidas a aquellas en las se encuentran los valores de la SBR espontáneos, dado que pueden ser inhibidas o sobrepasadas durante las respuestas a estímulos excesivos así como por cambios en el tono central vagal y el tono simpático.

Los cambios de la presión arterial media inducidos por drogas mueven el punto de operación a un rango distinto, lo que puede hacer que se obtengan diferentes ganancias^(171;176). Por lo tanto, la SBR espontánea mide la sensibilidad del barorreflejo de acuerdo con el punto de operación actual en la curva de respuesta, que depende del nivel de la PA en ese mismo

momento. Por lo tanto, una sola medida, a corto plazo de la SBR espontánea se debe interpretar con cautela, considerando que la posición exacta del punto de operación de la curva de estímulo-respuesta completa no se conoce.

Otras posibles causas de que las medidas de la SBR espontánea estén alteradas o no se pueda confiar en ellas, son muy a menudo los latidos prematuros, sobre todo en el caso de pacientes. Los latidos prematuros supraventriculares y ventriculares frecuentes distorsionan las medidas de SBR espontánea independientemente de cómo se mida la PA o de que test se utilice para obtener el valor. Por ello es necesario valorar y editar el ECG por un observador entrenado para ello y usar algoritmos para quitar los posibles artefactos⁽¹⁷⁶⁾. Los cambios en la PAS mas pronunciados que se producen habitualmente durante la respiración profunda y el incremento que ello produce en la variabilidad del pulso puede ser útil en pacientes y en sujetos sanos que tengan muy pocos cambios en la PA en decúbito supino, pero también pueden hacer coincidir las ondas de Traube-Hering con las de Mayer y/o influir en el nodo SA directamente y/o cambiar el tono central simpático y vagal. También se debe tener en cuenta que la arritmia sinusal respiratoria no ocurre simplemente por los cambios mediados por el sistema barorreflejo⁽¹⁷⁷⁾.

La cantidad de cambios espontáneos en la PAS es un factor limitante para las medidas de la SBR espontánea. Se deben realizar test adicionales si los cambios espontáneos en la PAS no son lo suficientemente pronunciados o si el punto de operación está cerca del nivel umbral o del de saturación del barorreflejo. Los diferentes algoritmos matemáticos que se usan para el cálculo de la SBR espontánea parecen ser comparables y todos ellos tienen ventajas y limitaciones. Los métodos descritos incluyen análisis regresivo^(145;146;166;169;171;176;178-183), análisis espectral o cruzado espectral^(156;176;180;182;184-187), cálculo de funciones de transferencia o de funciones de respuesta al impulso^(188;189), demodulación compleja⁽¹⁸⁶⁾, y también la teoría del caos⁽¹⁹⁰⁾. Kim et al obtuvieron casi valores idénticos utilizando tres algoritmos diferentes en un grupo de 33 voluntarios sanos⁽¹⁸⁶⁾.

5.2. VALORES DE REFERENCIA DE SBR

- 1) Valores según los distintos métodos
- 2) Variación con la edad, tráfico simpático, respiración
- 3) Variación con el género
- 4) Variación en patologías comunes IAM, DM.
- 5) Variación en HTA en general y según etiologías
- 6) Variación con diferentes tratamientos

Por todo lo anterior, nos inclinamos a usar el método espectral en nuestro laboratorio para la medida de la SBR , obteniendo valores equivalentes a los publicados en la bibliografía, teniendo en cuenta los cambios que se producen en estos valores según el método de medida, la posición en que se mide, si se controlan los diferentes estímulos que alteran el tráfico simpático, la edad, la patología (IAM,DM,HTA), la etiología de la HTA (SAOS, esencial, Hald, Bata blanca) y la respuesta al tratamiento (Bbloq, alfaBloq, IECAS, ARAII, Ca Antag, Diuréticos).

5.2.1. Valores según los distintos métodos

Como se ha comentado anteriormente existen diferentes métodos de medida para la SBR, en la tabla que a continuación se presenta, se exponen algunos valores como ejemplo de los más usados, según diferentes autores:

SBR mseg/mmHg	inv	Fenif no inv	Secuencial	espectral	Hipertensos
Lucini 93 ⁽¹⁵²⁾				α 15+/-2	8+/-1
Hartikainen 95 ⁽¹⁷⁰⁾	7.1+/-6.5	5.1+/- 4.3			
Watkins 96 ⁽¹⁴⁶⁾		a) 19.6+/-9	b) 15.7+/-6	c) 10.1+/-5.1	a)12.8+/-5.4 b)11.0+/-5.5 c)6.2+/-2.5
Kim 97 ⁽¹⁸⁶⁾			14.3+/-6.5	13.7+/-6.7	
Herpin 97 ⁽¹⁶⁸⁾			+)16.3+/-10.4 -)16.2+/-9.7	12.8+/-5	
Tank 2000 ⁽¹⁹⁰⁾			+)15+/-8 -)15+/-8	11+/-5	
López-vidriero 2000 ⁽¹⁹¹⁾				α 12.56+/-1.78	8.82+/-0.7

5.2.2. Variación con la edad, tráfico simpático, respiración

Edad

Los valores de SBR, como los de otros muchos mecanismos que controlan sistemas de autorregulación fisiológica, se ven afectados por el paso de los años, proceso que se considera normal y ha sido descrito en diferentes artículos^(146;171;184-186;192).

Es de destacar, que hay intentos de determinar valores de referencia según grupos etarios, con el objeto de que al tener referencias según las distintas edades, poder ser más exacto a la hora de considerar ciertos valores patológicos o normales.

El grupo de Tank⁽¹⁹⁰⁾ es pionero en este intento y consiguen dividir los valores en 6 grupos, a saber: I (<20 años), II (20-29 años), III (30-39 años), IV 40-49 años, V (50-59 años), VI (60-69 años); realizando la medida de la SBR con métodos no invasivos y el análisis computerizado tanto por el método secuencial como por el espectral y en distintas posiciones: ortostatismo y decúbito supino y observando los cambios que se producen con la respiración profunda. Como era de esperar, y coincidiendo con los demás trabajos de la literatura, los valores van disminuyendo con la edad y no se diferencian según el género, es decir, esta disminución ocurre igual en hombres y mujeres. Obtuvieron las ecuaciones de regresión lineal para $p=0.10$ que fue $SBR = (-0.0283 \times \text{la edad}) + 2.866$ y la ecuación para $p=0.25$ que fue $SBR = (-0.0283 \times \text{la edad}) + 2.5198$. El descenso en los valores era más prominente en la transición del grupo III al IV.

De todos los valores obtenidos, los que más coinciden con los nuestros son los de los primeros tres grupos etarios, obtenidos en supino y analizados con el método espectral 13.9 ± 3.5 ⁽¹⁹¹⁾ vs 13 ± 6 msec/mmHg

El estudio ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infaction)⁽¹⁹³⁾ sitúa el límite inferior de SBR para considerarlo como factor de riesgo, en 3 mmHg que es comparable con el de los dos últimos grupos de Tank, límite bastante inferior al que nosotros consideramos como patológico lo cual es lógico teniendo en cuenta que en este estudio se utiliza el método de la fenilefrina para inducir rampas presoras lo cual tiene muchas limitaciones como ya se comentó y además aporta valores menores que con los métodos

espontáneos y, aún más allá, la mayoría de la población que nosotros estudiamos está en los grupos etarios II-III-IV.

Kim et al.⁽¹⁸⁶⁾ tienen unos resultados semejantes para un grupo de voluntarios sanos no fumadores y con una edad de 38+/-16 años; en reposo y con análisis espectral de 13.7+/-6.7ms/mmHg, que son comparables con los del grupo III.

Lucini et al.⁽¹⁵²⁾, quienes comenzaron a utilizar el índice alfa como estimador de la ganancia del barorreflejo a través de los dominios de frecuencias del análisis espectral, obtienen valores semejantes a los nuestros 15+/-2 en sanos en decúbito supino y observan que este índice es también útil a la hora de detectar el descenso en los valores de la SBR con la edad, que atribuyen mayormente a los cambios que se producen en el tráfico simpático aunque otros autores aportan diferentes posibilidades coadyuvantes como los cambios que se producen en la elasticidad de las arterias⁽¹⁹⁴⁾, en la función endotelial⁽¹⁹⁵⁾ o en la influencia que la genética tiene en la reducción del control barorreflejo sobre el latido cardiaco con el transcurrir de los años^(152;196). Además hay que tener en cuenta que todos estos mecanismos pueden operar de manera conjunta o independientemente o interactivamente y dinámicamente, dado que hay estudios que consideran que la edad y la presión arterial reducen la SBR de manera independiente⁽¹⁹⁷⁾. En los trabajos del grupo de Pagani se sugiere que la relación entre el índice alfa y sus determinantes, está afectada dinámicamente por interacciones simultáneas; y lo demuestran claramente en un estudio⁽¹⁸²⁾ por los cambios que se producen minuto a minuto con el ciclo circadiano.

Tráfico simpático

La SBR también se ve afectada por situaciones fisiológicas que afectan a la transmisión neural autónoma como la posición en decúbito u ortostatismo, o la propia respiración.

La posición en ortostatismo se utiliza para aumentar el tráfico simpático hacia el corazón y los vasos sanguíneos^(159;160). Este estímulo produce reducciones significativas en el periodo R-R tanto en normotensos como en hipertensos, aunque en menor medida en estos últimos; la presión arterial sistólica, a su vez, aumenta. Los índices de los dominios de frecuencia correspondientes del control neural del sistema cardiovascular sufren cambios significativos^(159;160;198): el componente de baja frecuencia de la variabilidad del R-R y la PAS

aumentan. Y como es de esperar la SBR disminuye. Esto es así en muchos estudios^(152;175) aunque también existen trabajos en los que el aumento del tráfico simpático hacia el nodo sinoaórtico es capaz de aumentar la ganancia del barorreflejo⁽¹⁹⁹⁾.

Si se reduce el tráfico simpático al nodo SA y por lo tanto se reduce el efecto sobre su modulación mediante bloqueo del adrenoceptor beta, se encuentra un aumento en la ganancia^(163;200). Aunque hay que resaltar que la ganancia de los mecanismos barorreflejos se obtuvo, en estos estudios, mediante una técnica invasiva y en pequeñas poblaciones, lo que puede producir per se un marcado nivel de ansiedad y estrés, que pudo disminuir la propia ganancia obtenida por el bloqueo beta⁽²⁰¹⁾. Los resultados coinciden con los de otros estudios⁽¹⁵²⁾ que indican una modulación negativa de la ganancia del mecanismo barorreceptor que controla el pulso cardiaco y los circuitos simpáticos⁽²⁰²⁻²⁰⁴⁾.

Respiración

En el proceso respiratorio existe un predominio del flujo parasimpático que se pone de manifiesto por un aumento del tráfico autónomo vagal.

Durante la respiración profunda, la función barorrefleja espontánea se modifica por la estimulación respiratoria sobre las motoneuronas vagales^(176;177), mostrando la supresión inspiratoria y la facilitación espiratoria ejercida sobre el flujo autonómico, aunque hay trabajos en los que tras la estimulación eléctrica sobre el nervio del seno carotídeo en humanos, la respuesta vagal refleja durante la inspiración no se diferenció de la respuesta espiratoria⁽²⁰⁵⁾. Parece ser, por lo tanto, que estas influencias pueden ser la causa de las diferencias que se encuentran en los valores de SBR con el decúbito supino y con la respiración profunda así como de las diferencias que también se encuentran entre los coeficientes alfa de las bandas de baja y alta frecuencia⁽¹⁹⁰⁾.

Existen estudios experimentales en animales sobre la actividad rítmica de las neuronas autónomas, controlando el diámetro de los vasos sanguíneos y la función cardiaca (pulso y contractilidad) mostrando que la frecuencia de las ondas de Traube-Hering (ondas respiratorias) y la de las ondas de Mayer (más lentas que la de las ondas de Traube-Hering) así como la amplitud de pico-a-pico de la presión arterial sistémica cambian con el reposo con

respecto al ortostatismo⁽²⁰⁶⁾. La frecuencia de las ondas de Mayer puede variar entre 1 a 5 ciclos por minuto.

Otros estudios sobre SBR han demostrado que la ganancia de la SBR es frecuencia-dependiente, mostrando aumentos en la ganancia cuando disminuye la frecuencia de las oscilaciones de la PA sistémica⁽¹³³⁾, es decir, que cuanto más varía la PA menor es la capacidad del sistema barorreflejo.

5.2.3. Variaciones en las patologías

I. Post infarto de miocardio

El sistema nervioso autónomo ha sido extensamente implicado en el desencadenamiento de la muerte repentina^(207;208) y las evidencias experimentales indican que las alteraciones en el balance autonómico, caracterizado por una actividad vagal reducida y por lo tanto una predominancia simpática relativa, pueden ayudar a identificar a aquellos pacientes que tras un infarto agudo de miocardio sufren un riesgo alto de arritmias mortales durante la isquemia miocárdica⁽²⁰⁹⁻²¹¹⁾. Los dos marcadores de interés clínico en la actualidad de actividad autónoma son la variabilidad del pulso y la SBR. La SBR proporciona una medida del control autónomo más focalizada, dado que refleja la capacidad para incrementar de manera refleja la actividad vagal y para disminuir la actividad simpática en respuesta a aumentos repentinos en la presión arterial⁽²¹²⁾.

El conocimiento del estado autonómico del paciente mejora la discriminación del riesgo más allá del obtenido por los ya establecidos predictores clínicos como son la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF) y los complejos ventriculares prematuros frecuentes (VPC). La SBR estratifica el riesgo en una población de riesgo bajo; teniendo en cuenta el uso generalizado de la terapia trombolítica, este grupo de población es muy amplio y la identificación de los sujetos de riesgo es difícil. El valor predictivo de SBR representa un vínculo claro entre la cardiología experimental y la clínica, y ofrece nuevas vías de conocimiento de los mecanismos que subyacen y relacionan el sistema autónomo y la mortalidad cardiaca tras el infarto de miocardio.

Las primeras evidencias de que el análisis del sistema autónomo contenía información pronóstica se obtuvieron en estudios experimentales en perros^(209;210;213). Tras un mes postinfarto de miocardio, se provocaba un episodio de isquemia mientras se realizaba una ergometría al perro, bajo estas circunstancias, alrededor del 50% de los animales desarrollaron una fibrilación ventricular. La presencia de potentes reflejos vagales^(210;213) y débiles reflejos simpáticos⁽²¹⁴⁾ en aquellos animales que no sufrieron fibrilación ventricular impulsó el análisis de SBR para distinguir entre los animales con riesgo alto y bajo. La SBR provó una gran efectividad al identificar correctamente los animales con alto riesgo de fibrilación ventricular. El hecho de que la SBR puede estar alterada en pacientes con enfermedad cardiovascular no es algo nuevo⁽²¹⁵⁾. El primer estudio clínico en 78 pacientes más jóvenes de 65 años encontró que un nivel de SBR bajo (<3ms/mmHg) tras dos años de seguimiento, predecía significativamente la mortalidad cardíaca total⁽²¹⁶⁾. En un estudio subsiguiente⁽²¹⁷⁾, una SBR baja estaba significativamente asociada con los eventos arritmogénicos que amenazaban la vida pero no con la mortalidad por todas las causas.

En el estudio ATRAMI⁽¹⁹³⁾, se respalda la hipótesis de que tanto una SBR disminuida como una variabilidad de pulso cardíaco disminuido contribuyen al alto riesgo de mortalidad cardíaca tras el infarto de miocardio y que un sustrato cardíaco alterado, identificado por una función ventricular izquierda deprimida y por la presencia de frecuentes complejos ventriculares prematuros, no son el único predictor de mortalidad cardíaca postinfarto. De hecho, los hallazgos obtenidos enfatizan el papel crítico del balance autonómico alterado del que resulta una actividad simpática aumentada y una actividad vagal disminuida representada por los bajos valores en SBR y variabilidad de pulso.

La hiperactividad simpática, aparte de incrementar la inestabilidad eléctrica y por lo tanto favorecer las arritmias que amenazan la vida⁽²¹⁸⁾, tiene otros muchos efectos adversos, que incluyen aumento en la agregabilidad plaquetaria, vasoconstricción coronaria, y estrés sobre la pared del ventrículo izquierdo. Estos efectos, pueden precipitar episodios isquémicos y alterar el remodelado ventricular. El sistema simpático no requiere circunstancias extraordinarias para activarse. Hay evidencias de la variación circadiana de la mortalidad en pacientes con enfermedad cardíaca isquémica, con un pico durante las primeras horas de la mañana, justo cuando hay un gran aumento de la actividad simpática. Aquellos pacientes con baja variabilidad de pulso y baja SBR tienen una capacidad reducida para antagonizar la activación simpática a través de mecanismos vagales.

El estudio ATRAMI: Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction, es un estudio multicéntrico prospectivo internacional que incluyó 1284 pacientes que habían sufrido un infarto de miocardio recientemente (menos de 28 días); y que estudiaba las variables con valor pronóstico de mortalidad, tanto autonómicas (SBR, Variabilidad de pulso) como no autonómicas (Fracción de eyección del ventrículo izquierdo= LVEF, Complejos ventriculares prematuros frecuentes). La SBR se mide con el test de la fenilefrina y las medidas de PA se obtuvieron de manera invasiva en un 70%, de manera no invasiva con el FINAPRES en el 30%, y de ambos métodos en el 52%. En los resultados se considera de alto riesgo un SBR de $< 3\text{ms/mmHg}$ y una variabilidad de pulso $< 70\text{ms}$.

Para una SBR $<$ de 3ms/mmHg el Riesgo Relativo (RR) multivariable de muerte cardíaca es de 2.8.

Para una variabilidad de pulso $< 70\text{ms}$ el RR es de 3.2.

Pero si en un mismo paciente se encuentran SBR disminuida y VP, el RR aumenta considerablemente a 7.3 lo que hace aumentar la mortalidad del 2%, si ambos parámetros estuvieran en la normalidad (SBR >6.1 y VP >105), al 17%.

Si se tiene en cuenta el daño estructural medido por la LVEF y considerado de alto riesgo por debajo de 35%, encontramos que si la VP está disminuida el RR es de 6.7. Para la asociación de LVEF disminuido con SBR disminuido, el RR sube a 8.7. En términos de mortalidad del 8% que tiene un paciente con sólo el LVEF disminuido sube al 18% si además se le añade la SBR baja. Es importante destacar que cuando un paciente tiene valores de SBR disminuidos, su LVEF correspondiente está todavía más disminuida, del 31% al 28%.

Por último se destaca la importancia de la edad como ya habíamos comentado antes. Aquellos pacientes menores de 65 años con SBR disminuida tienen un RR de 3.4 mientras que los mayores de 65 años tan solo lo tienen de 0.8, es de tener en cuenta que los valores de SBR disminuyen con la edad por lo tanto es más difícil estratificar el riesgo en este grupo etario. En pacientes jóvenes menores de 65 años se encontró que si a la SBR disminuida se le añadía una LVEF disminuida el RR aumentaba hasta un valor de 11.5.

5.3 HTA DE BATA BLANCA

La hipertensión de bata blanca, también conocida como hipertensión aislada de la consulta, es una condición que difiere de la hipertensión esencial en varios sentidos como iremos viendo a continuación.

Se define por tensiones arteriales elevadas en la consulta, clínica, y normales fuera de la consulta, es decir, ambulatoria⁽²¹⁹⁻²²²⁾.

Se ha publicado que esta condición puede estar presente en aproximadamente el 20% de los pacientes considerados hipertensos esenciales moderados^(223;224).

Sabemos que en la patogénesis de la hipertensión arterial esencial está implicada la hiperactividad del sistema nervioso simpático^(81;225;226) al igual que en el desarrollo de la lesión de órganos diana^(227;228). Pero hay bastante desacuerdo en si hay⁽²²⁹⁻²³²⁾ o no⁽²³³⁻²³⁶⁾ un daño similar en los órganos diana de los pacientes con HTA de bata blanca, dado que se conoce muy poco sobre la actividad nerviosa simpática en esta condición.

El perfil de riesgo de la bata blanca no está claro^(237;238). Algunos estudios revelan que son un grupo de bajo riesgo⁽²³⁶⁻²⁴³⁾ aunque otros dicen justo lo contrario^(230;239;244-248).

Los mecanismos implicados en el desarrollo de la hipertensión de bata blanca no están claros y no se sabe si representa una entidad clínica aislada, un estado prehipertensivo o un estrato de la hipertensión esencial de bajo riesgo. Algunos estudios sugieren que es relativamente específica a una situación clínica y que no es una manifestación de una hiperreactividad cardiovascular generalizada^(249;250).

La mayoría de las evidencias correspondientes a la actividad simpática se derivan indirectamente de índices como los niveles circulantes y urinarios de catecolaminas, actividad de renina, insulina y variabilidad del pulso^(223;251;252).

En nuestro estudio los pacientes con hipertensión de bata blanca presentan unas cifras de tensión arterial, tomadas en la consulta, menores que los hipertensos esenciales pero mayores que las del grupo de los sanos, diferenciándose ya como un grupo aparte.

En cuanto a las presiones ambulatorias o el MAPA son parecidas a las de los normotensos como corresponde por definición⁽²²¹⁾.

Si observamos la sensibilidad de los barorreceptores objetivamos que, con respecto a los normotensos, está más elevada, indicando un buen funcionamiento del arco reflejo, que de hecho es suprafisiológico como se deduce de esta diferencia.

Evidentemente, al compararla con el grupo de los hipertensos esenciales también está más elevada y por lo tanto hace que clasifiquemos a este grupo como una entidad aparte, diferente tanto de los normotensos como de los hipertensos.

En nuestra opinión parte de los pacientes con hipertensión de bata blanca, pertenecen a un estado prehipertensivo que hace que si se mantienen sin ningún tipo de tratamiento al final desarrollen una hipertensión establecida.

Parece que el estado de alerta en el que se encuentran en diferentes ocasiones, hace que el umbral de descarga de los barorreceptores esté más alto de lo habitual; para entender esto es necesario asumir que estos pacientes están sanos, es decir, sin ninguna afectación de órganos diana en el momento del estudio, y por lo tanto su arco reflejo es capaz de adaptarse a estas situaciones momentáneas. Pero si estas elevaciones de tensión arterial se mantienen en el tiempo, al final la sensibilidad de los barorreceptores irá disminuyendo a medida que estos pacientes se van transformando en hipertensos esenciales. Es decir, que cuanto más tiempo mantengan tensiones arteriales elevadas más se irá afectando el arco barorreflejo, hecho éste que nosotros atribuimos al aumento creciente de la actividad simpática al ir pasando de un estado prehipertensivo a una hipertensión establecida.

En el trabajo de Pierdomenico et al⁽²⁵³⁾ se objetivan resultados muy similares a los nuestros, perfil durante la consulta de hipertenso y fuera de ella de normotenso. Midiendo PA clínica y ambulatoria y frecuencia cardiaca, elevada durante la consulta como en los hipertensos y normal fuera de ella como en los normotensos. El análisis espectral de la señal de pulso para medir de manera indirecta la actividad simpática con la relación LF/HF de 24h del pulso, fue mayor en los hipertensos que en los bata blanca y normotensos que se mantuvo igual. Y en cuanto a la noradrenalina urinaria de 24h los bata blanca tuvieron los mismos niveles que los normotensos y menores que los hipertensos. Todos estos hallazgos están en consonancia con

la idea de que existe una predominancia simpática durante 24h en los hipertensos establecidos comparado con los bata blanca (BB) y los normotensos (NT). Ninguna diferencia entre los normotensos y los bata blanca excepto en el periodo de alrededor de la consulta.

Hay pocos estudios que hayan evaluado la función autónoma en la hipertensión de bata blanca^(219;246;254;255). Weber et al⁽²⁴⁶⁾ y Chang et al⁽²⁵⁵⁾ registraron niveles plasmáticos de noradrenalina elevados tanto en hipertensos sostenidos como en hipertensos bata blanca y mayores a su vez que los de los normotensos. Es de destacar que, dado el nivel de alerta que sufren los hipertensos de bata blanca es posible encontrar niveles elevados en la situación momentánea de la consulta pero, dado que la noradrenalina se retira de la circulación muy rápidamente, estos niveles son solo representativos de un corto periodo de tiempo y no se pueden extrapolar a otras situaciones, especialmente en sujetos que tienen un comportamiento diferente dentro y fuera de la consulta. Por lo que unos niveles elevados de noradrenalina en la consulta no son representativos de la hiperactividad simpática durante 24h en la hipertensión de bata blanca. En este contexto Chang evalúa las catecolaminas urinarias en 24h y encontrando niveles elevados de noradrenalina en hipertensión y en los bata blanca comparados con normotensos y similares entre hipertensos y los bata blanca.

Middeke y Lemer⁽²¹⁹⁾ encontraron niveles elevados de noradrenalina durante el día en los bata blanca comparado con normotensos, pero no encontraron diferencias entre los dos grupos durante la noche o en el periodo completo de 24h. En este trabajo no hubo comparación con hipertensos.

Encontramos también trabajos en la literatura en los que se mide la actividad simpática de una manera directa utilizando la MSNA (muscular sympathetic nerve activity) como el de Smith et al, en este estudio la descarga de fibras unitarias, que representa el tono central del sistema nervioso periférico⁽²⁵⁶⁾ y que además es una estimación mejor que el de las descargas multiunitarias^(256;257), está más elevado en los hipertensos que en los bata blanca que a su vez también están más elevado que los normotensos. Esto sugiere un incremento del flujo simpático eferente como base de la heterogenicidad del control simpático que contribuye a los hallazgos de presión arterial elevada con actividad simpática elevada. El hecho de que en este trabajo se encuentre la actividad simpática elevada sin afectar a la SBR apoya la teoría de

que la hipertensión de bata blanca es un estado intermedio en el camino hacia la hipertensión establecida.

Continuando con esta teoría, Grassi et al⁽²⁵⁸⁾ estudian pacientes ya hipertensos establecidos en los que existe reacción de alerta en la consulta, aumentando la presión arterial el pulso y el número de descargas de la SSNA (skin sympathetic nerve activity) aunque también objetivan un descenso de la MSNA, que puede hacer explicar la vasodilatación muscular que se ve en la reacción de alerta que se acompaña con vasoconstricción esplácnica y de todos los órganos excepto el músculo^(259;260). Esta vasodilatación también ha sido atribuida a la activación de fibras simpáticas colinérgicas que también vasodilatan arteriolas musculares en animales^(261;262); aunque existe un tercer mecanismo posible que lo explique que se atribuye a la adrenalina dado que, en situaciones de emoción, dilata los vasos musculares a través de adrenoceptores beta^(262;263).

La disminución del MSNA se atribuye a una inhibición selectiva debido a un patrón heterogéneo de la actividad simpática, que parece que tiene un origen central, y que puede estar localizado en las áreas diencefálicas que integran los ajustes cardiovasculares en respuesta al comportamiento emocional⁽²⁶²⁾.

También es de destacar que en el estudio de Grassi⁽²⁵⁸⁾ las reacciones de alerta se repitieron en diferentes consultas consecutivas, indicando que no existe patrón de acostumbriamiento en los hipertensos con reacción emocional en la consulta; aunque varios minutos después de la consulta sí que vuelven a sus parámetros basales.

5.4 SÍNDROME DE APNEA DEL SUEÑO Y SU TRATAMIENTO CON CPAP

El estudio de la actividad simpática, de forma cruenta, ha puesto de manifiesto un incremento durante el sueño en el síndrome de apnea del sueño mayor que en personas sanas^(101;102). También se obtienen incrementos de la actividad simpática cuando se estudia de forma indirecta con el método secuencial para el cálculo de la sensibilidad de barorreceptores^(264;265).

El síndrome de apnea del sueño además de la patología nocturna de hipertensión cíclica, presenta: arritmias, hipertensión pulmonar⁽²⁶⁶⁾ y se acompaña de una alta prevalencia diurna de:

- 1) Hipertensión: A partir de los estudios de registro de monitorización ambulatoria de la presión arterial diurna han permitido el observar las alteraciones hemodinámicas que se producen en el SAOS⁽²⁶⁷⁾, aproximadamente del 50% de los síndromes de apnea del sueño presentan hipertensión⁽²⁶⁵⁾ y el 14% de los hipertensos presentan este síndrome⁽⁸⁹⁾.
- 2) Insuficiencia cardíaca : el 25% de las insuficiencias cardíacas presentan síndrome de apnea del sueño^(99;268).
- 3) Coronariopatía⁽¹⁹³⁾.
- 4) Accidente cerebrovascular agudo⁽²⁶⁹⁾.
- 5) Aumento de la actividad simpática⁽¹⁰⁰⁾. El mecanismo en el cual se produce el aumento simpático diurno con normoxemia no está claramente definido. Existe un anormal reflejo simpático. Tanto los barorreceptores como los quimiorreceptores parecen estar involucrados en el tráfico de la actividad simpática. Los grandes incrementos de la presión arterial nocturna afecta la sensibilidad de los barorreceptores o readaptación de los barorreceptores diurnamente. Similar efecto a largo plazo sobre los quimiorreceptores se produce diurnamente por las apneas. Además el aumento de la actividad simpática se explica por en parte por la obesidad que se asocia a esta patología^(270;271), también en ocasiones a la insuficiencia cardíaca que pueden presentar⁽²⁶⁸⁾. También la hipertensión que se asocia en una gran parte puede aumentarla⁽²⁶⁵⁾.
- 6) Disminución de la sensibilidad de los barorreceptores. Hay diversidad en los resultados dependiendo de la metodología. Los trabajos de Carlson⁽²⁷²⁾ y de Narkiewicz⁽²⁷³⁾

encuentran una disminución de la sensibilidad de los barorreceptores y lo explican por la disminución de la presión arterial diurna con respecto a la nocturna^(91;274). Otros no encuentran diferencia como los de Ziegler^(265;275). La hipótesis sería que son los aumentos nocturnos de: la presión arterial, la activación de los quimiorreceptores por la hipoxia, la fragmentación del sueño y de la actividad simpática los responsables de ella.

Por otro lado la asociación a la diabetes que pueden presentar, por su obesidad, hace que pudiera estar disminuida la sensibilidad de los barorreceptores⁽²⁷⁶⁾. Tanto los barorreceptores como los quimiorreceptores se ven tan alterados por las apneas nocturnas, hace que se produzca un reajuste diurno de los barorreceptores y quimiorreceptores⁽¹⁰⁰⁾, disminuyendo la sensibilidad de los barorreceptores^(265;277).

En nuestro trabajo⁽⁹¹⁾ hemos estudiado la sensibilidad de los barorreceptores según técnica explicada en 11 Síndromes de apnea sueño (IAH>10) no hipertensos, sin insuficiencia cardíaca, no diabéticos y con similar sobrepeso, edad que el grupo control sano, el grupo hipertensos, hipertensión de bata blanca y el hiperaldosteronismo primario encontrado una disminución mayor de la sensibilidad de los barorreceptores que en el grupo control sano, el grupo hipertensos, hipertensión de bata blanca y el hiperaldosteronismo primario.

No habiendo encontrado ningún trabajo en el cual se hayan estudiado en todas esta diversidad de patologías (grupo: control sano, hipertensos esenciales, hipertensión de bata blanca y el hiperaldosteronismo primario).

En el trabajo de Narkiewicz⁽²⁷³⁾ estudian 11 síndromes de apnea del sueño varones comparándolos con un grupo de sanos de similar edad y sobrepeso con técnicas de estímulo de barorreceptores con nitroprusiato, medición de actividad simpática en nervio peroneo (MSMA), ECG y presión arterial. Encuentran una disminución de la sensibilidad de los barorreceptores acompañada de un aumento de la actividad simpática (MSNA).

En el trabajo de Carlson⁽²⁷⁸⁾ también encuentran disminución de la sensibilidad de los barorreceptores con el estímulo con nitroprusiato, aunque entre los SAOS y control sanos difieren en cuanto masa corporal y presiones arteriales. A diferencia con el trabajo de Parati que no encuentra diferencias diurnas en los barorreceptores⁽²⁶⁵⁾. Existen unas diferencias en cuanto a la técnica (estudio secuencial de la presión arterial), ellos estudian 10 síndromes de

apnea del sueño con hipertensión límite o no hipertensos y el grupo control es con hipertensión límite también, y no suprimen el café ni el tabaco antes del estudio, tampoco en el grupo control los igualan a similar sobrepeso y no hacen referencia a la incidencia de diabetes.

El tratamiento con CPAP a presión individual necesaria revierte la patología nocturna de las apneas y como consecuencia mejora o normaliza las patologías asociadas a éstas⁽²⁷⁹⁾ ⁽²⁸⁰⁾.

Con CPAP la actividad simpática diurna disminuye en el SAOS. La activación tónica sobre quimiorreceptores por la hipoxia desaparece, la variabilidad del pulso y presión arterial disminuye, así como el estímulo de los barorreceptores aórticos y carotídeos por los cambios de presión intratorácicos debidos a los esfuerzos respiratorios por las apneas obstructivas⁽²⁸¹⁾. La sensibilidad de los barorreceptores aumenta de 5.0 ± 1.7 A 8.0 ± 2.9 con CPAP en el trabajo de Bonsignore⁽²⁸²⁾ analizan en 10 varones con SAOS severos no hipertensos la sensibilidad de los barorreceptores de forma secuencial nocturno y diurno basal y tras 5.5 ± 3.7 meses de tratamiento con CPAP, y en un grupo control 10 varones, pero con menor índice de masa, menor presión arterial, no limitan ingesta de café. No mencionan si el incremento de SBR con CPAP en los SAOS llega a igualar con los sanos (no mencionan cifras de SBR en sanos)

5.5 HIPERALDOSTERONISMO Y SU TRATAMIENTO CON ESPIRONOLACTONA

La función barorrefleja es importante para el mantenimiento de la homeostasis cardiovascular, y su sensibilidad ya sabemos que está disminuida en hipertensos esenciales tanto animales como humanos^(283;284). Si la función barorrefleja se daña puede aumentar la variabilidad de la presión arterial a corto plazo, algo que se ha propuesto como un factor de riesgo independiente para la lesión de órganos diana de la hipertensión⁽²⁸⁵⁾. Por lo tanto, el evaluar la función barorrefleja proporciona información pronóstica útil en el manejo de la hipertensión arterial.

Sabemos que la sensibilidad de los barorreceptores está disminuida en pacientes con HTA esencial⁽¹⁹⁷⁾, en la hipertensión limítrofe⁽²⁸⁶⁾ y en la hipertensión renal⁽²⁸⁷⁾, pero la situación del arco reflejo barorreceptor-pulso en la hipertensión secundaria a exceso de mineralocorticoides se ha estudiado muy poco.

En nuestro trabajo evaluamos la presión arterial de los pacientes con hiperaldosteronismo primario antes y después de tratamiento con espironolactona. Obtuvimos niveles de PA mayores que en los hipertensos esenciales aunque con una diferencia no significativa y evidentemente mayores que en los normotensos. Este hallazgo está en correlación con otros trabajos de la literatura⁽²⁸⁴⁾. Tras el tratamiento con espironolactona durante tres meses se consigue la normalización de la presión arterial hasta niveles similares a los normotensos, demostrando la efectividad de este fármaco para el control de la PA en pacientes con hiperaldosteronismo primario (HA).

En cuanto a la sensibilidad de los barorreceptores observamos que en este grupo de pacientes hiperaldosteronismo primario (HA), los niveles están en el mismo rango que en el grupo de normotensos (NT) y más elevados que en los hipertensos esenciales (HT), a pesar de las elevadas cifras de presión arterial. Esto nos hace pensar que en la fisiopatología del hiperaldosteronismo primario no está involucrada la hiperactividad simpática, que sí que forma parte del espectro fisiopatológico de la hipertensión arterial esencial. Más aún, que el hecho de tener la presión arterial elevada no justifica unos barorreceptores dañados, y por lo tanto que no están afectados en todas las enfermedades que cursan con hipertensión.

Estos resultados están en concordancia con los de Munakata et al⁽²⁸⁴⁾ en los que se objetivan SBR iguales en HA y en NT tanto en los rangos de media frecuencia como en los de alta, y aún más encuentran que la variabilidad tanto de la presión arterial como del pulso son menores que las de los HT e iguales a las de los normotensos.

Wang ha mostrado⁽²⁸⁸⁾ que la administración crónica de aldosterona reduce la SBR en perros sin inducir hipertensión y que esto puede ser debido a la estimulación in vitro de la ATPasa sodio potasio dependiente en el barorreceptor del seno carotídeo que hace que disminuya la tasa de descargas aferentes.

También se ha visto que el nivel de aldosterona plasmática no está en relación con la SBR de la media frecuencia ni con la de la alta indicando que la ganancia en el barorreflejo se debe atribuir a mecanismos diferentes a los de la aldosterona⁽²⁸⁴⁾.

En pacientes con hiperaldosteronismo primario se ha objetivado una bradicardia significativa comparado con HT, indicando un tono simpático reducido o un tono vagal aumentado⁽²⁸⁴⁾. En este mismo trabajo el poder espectral de la alta frecuencia del intervalo RR, un marcador cuantitativo de tono cardiaco vagal, estaba aumentado con respecto a los HT y se mantenía similar al de los NT, indicando un predominio vagal. En cuanto al poder espectral de la presión arterial en la media frecuencia, que está mediada fundamentalmente por mecanismos alfa adrenérgicos⁽¹⁶⁰⁾ aunque también hay algún componente no neural involucrado⁽²⁸⁹⁾, fue significativamente menor en los HA que en los HT y tampoco difería de los NT, sugiriendo que la actividad simpática no está aumentada en pacientes con hiperaldosteronismo primario. En este sentido Miyayima et al han demostrado que la actividad simpática en estos pacientes está disminuida, usando microneurografía en el nervio tibial⁽²⁹⁰⁾.

Resumiendo, parece que la explicación a los niveles normales de SBR en estos pacientes se debe a una combinación de tono vagal aumentado y tono simpático disminuido.

En el aspecto neurohumoral y metabólico, se ha publicado que la angiotensina II es modulador importante de las propiedades barorreflejas⁽²⁹¹⁾. La angiotensina II disminuye la SBR⁽²⁹²⁾ y el bloqueo del sistema renina-angotensina la potencia^(292;293). Además, se ha visto que la hipokaliemia disminuye el pulso aumentando la influencia vagal sobre el nodo sinusal⁽²⁹⁴⁾. Por lo tanto, dado que lo característico del perfil de la hipertensión debida a

exceso de mineralcorticoides es una angiotensina disminuida y un potasio plasmático bajo, ésta puede ser una explicación para el mantenimiento de la SBR normal a pesar de la hipertensión.

En nuestro trabajo, tras tres meses de tratamiento con espironolactona y habiendo conseguido presiones arteriales normales, encontramos que la sensibilidad de los barorreceptores se mantiene en parámetros de normalidad, no habiendo diferencias significativas con respecto a los normotensos. Parece lógico que al no estar afectado este parámetro por la enfermedad no haya cambios sustanciales tras el tratamiento.

Aunque en el trabajo de munakata et al⁽²⁸⁴⁾ encuentran una disminución en la SBR de un 43% en la alta frecuencia y de 38% en la media, tras 4 semanas de cirugía del adenoma que provocaba el hiperaldosteronismo de sus pacientes. Esta disminución se correlacionaba inversamente con la disminución de la presión arterial sistólica sugiriendo que la reducción en la ganancia de los barorreceptores que sigue a la adrenalectomía se opone a la bajada de la presión arterial. Estos resultados dan a entender que el mecanismo barorreflejo puede interactuar retrasando la normalización de la presión arterial, al menos de manera temporal, tras adrenalectomía, aunque 4 semanas parece poco tiempo para poder sacar estas conclusiones.

Damos este ejemplo de tratamiento del hiperaldosteronismo porque no hemos sido capaces de encontrar ninguna referencia en la literatura de tratamiento con espironolactona y su efecto en la SBR. Existen trabajos en los que aportando este fármaco intracerebroventricular e intraperitoneal en ratas con fallo cardíaco se disminuye la actividad simpática y aumenta la SBR⁽²⁹⁵⁾, datos que concuerdan con otros trabajos en humanos con insuficiencia cardíaca en tratamiento de base al que se añade espironolactona y también disminuye la actividad simpática⁽²⁹⁶⁾. Aunque estos trabajos no son extrapolables al nuestro dado que en el modelo de fallo cardíaco existe un ambiente de hiperactividad simpática del que carece el hiperaldosteronismo primario.

Por lo tanto, somos los primeros en demostrar que la SBR se mantiene en rangos de normalidad tras el tratamiento a tres meses con espironolactona.

5.6 TRATAMIENTO CON ALFA BLOQUEANTES

Los alfa bloqueantes son un grupo farmacológico integrado fundamentalmente por la doxazosina y la prazosina, ambas son derivados quinazolínicos con estructura similar y mecanismo de acción también parecido, bloqueando los receptores postsinápticos alfa⁽²⁹⁷⁻³⁰⁰⁾. Disminuyen la presión arterial disminuyendo las resistencias vasculares periféricas^(301;302). La doxazosina es equiselectiva a la prazosina en el sentido de que lo único que las diferencia es su vida media que es bastante mayor para la doxazosina^(298;303;304).

El quinto informe del Joint National Committee (JNC) añadió a los alfabloqueantes como fármacos de primera línea para el tratamiento de la hipertensión⁽³⁰⁵⁾. La doxazosina se ha encontrado que es tan efectiva, disminuyendo la presión arterial, como los otros fármacos de primera línea en pacientes con hipertensión estadio I no complicada^(306;307).

En nuestro trabajo hemos objetivado disminución de la presión arterial tras tres meses de tratamiento tanto sistólica como diastólica significativa. Aunque nuestra impresión es que en la clínica diaria no son un grupo farmacológico tan efectivo como los bloqueantes del sistema renina-angiotensina. En este sentido se han publicado eficacias antihipertensivas a 3 y 4 meses⁽³⁰⁶⁻³⁰⁸⁾ de tratamiento, el 60% con monoterapia incrementando las dosis hasta 8 y 16 mg/día respectivamente, teniendo que añadir otro fármaco para el control completo de la hipertensión. Aquellos pacientes quienes se controlan con monoterapia solamente, se les denomina respondedores.

En cuanto a la frecuencia cardíaca no hemos objetivado cambios significativos tras tres meses de tratamiento. En este sentido no hay mucho acuerdo en la literatura, en un trabajo de Wilner⁽³⁰⁴⁾ se encuentra un pulso elevado en fase aguda de tratamiento con doxazosina que sin embargo no se vuelve a objetivar tras 6 semanas, algo parecido a lo que se ha visto con el uso de la prazosina^(309;310). Keith Wilner atribuye este fenómeno adaptativo del pulso a un aumento en el volumen plasmático por descenso en el hematocrito y aumento de peso que se acompaña también de atenuación en la respuesta de la renina al tratamiento. Otros autores atribuyen este fenómeno al posible bloqueo de un subtipo de adrenoceptor alfa1 que participa en los efectos cronotrópicos de la noradrenalina y la adrenalina⁽³⁰⁸⁾. Continuando con los posibles mecanismos, se ha propuesto que el hecho de no encontrar taquicardia refleja se puede atribuir a la interrupción del efecto inhibitorio presináptico que tiene la

noradrenalina sobre la liberación de noradrenalina⁽³¹¹⁾. También se ha sugerido que puede ocurrir un antagonismo alfa a nivel central⁽³¹²⁾. En el trabajo de Jacobs et al⁽³¹³⁾ en el que encuentran los mismos resultados en el pulso atribuyéndolo a que la vasodilatación periférica inducida por el bloqueo alfa 1 no eleva la actividad simpática de manera refleja porque el umbral de los barorreceptores arteriales se recoloca a niveles normales.

Cuando medimos la sensibilidad de los barorreceptores en nuestros pacientes tratados con alfabloqueantes vemos que son el grupo farmacológico que más los aumenta de todos los que hemos utilizado. Para nosotros este efecto sobre la SBR indica que el bloqueo alfa1 es muy efectivo disminuyendo la actividad simpática que existe en los hipertensos esenciales, siendo éste el efecto más beneficioso de estos fármacos, mejor que el propio descenso de la presión arterial para disminuir el riesgo cardiovascular, teniendo en cuenta que siempre se puede asociar otro fármaco antihipertensivo para alcanzar los objetivos de normotensión.

En este sentido en el artículo de Kawano et al⁽³¹⁴⁾ tras tratamiento con doxazosina durante 6 semanas obtienen valores con el análisis espectral de la variabilidad del pulso ambulatorio de 24h, disminuidos con respecto a placebo indicando una actividad simpática disminuida y además indican que este fármaco también es efectivo disminuyendo el incremento de presión arterial que se objetiva en las primeras horas de la mañana.

No hemos encontrado referencias directas a la SBR en el tratamiento con alfa bloqueantes así que parece que somos el primer grupo en describir este aumento beneficioso tras su uso. La mayor parte de las referencias de la literatura son sobre los efectos neurohumorales de estos fármacos sobre la noradrenalina, la adrenalina y la actividad de renina plasmática, o en experimentación en la rata⁽³¹⁵⁾.

En este sentido no hay acuerdo, el grupo de Lee⁽³⁰⁸⁾ halla valores elevados tanto de noradrenalina como de adrenalina tras 4 meses de tratamiento que atribuye al posible antagonismo presináptico alfa 2, aunque esta explicación no parece ser muy sólida dado que la afección por este receptor de la doxazosina comparado con la del alfa1 es de 1:500⁽³¹⁶⁾, otra explicación que dan es que puede estar disminuido el aclaramiento renal o hepático de noradrenalina, pero otras investigaciones previas han revelado que no hay cambios en este sentido^(304;317;318). Es de destacar que en este trabajo analizando los resultados se puede

observar que el aumento en la noradrenalina plasmática sufre una tendencia a disminuir del 111% al las 4 semanas hasta el 75% a las 16.

En el trabajo de Wilner⁽³⁰⁴⁾ no se objetivan diferencias significativas en la noradrenalina ni en la actividad de la renina plasmática tras 6 semanas de tratamiento con doxazosina, aunque sí ven una ligera tendencia a aumentarla, que atribuyen al propio descenso de la presión arterial que actuaría como estímulo reflejo para la liberación de noradrenalina y ésta a su vez haría que aumentara la liberación de renina como mecanismo compensatorio.

Jacob et al⁽³¹³⁾ encuentran un aumento en los niveles plasmáticos de noradrenalina, también objetivados en el antebrazo y un aumento en el excedente (spillover) de noradrenalina que atribuyen a diferentes posibles mecanismos como un aumento del tráfico simpático. Un descenso en la captación (uptake) neuronal de noradrenalina o a la inhibición de la liberación de noradrenalina por los adrenoceptores presinápticos alfa2. Analizando sus resultados nos damos cuenta de que el aumento de la noradrenalina es de tan solo un 20%, que el excedente (spillover) total del cuerpo no se ve afectado por el tratamiento con doxazosina y que la adrenalina plasmática tiene una tendencia a disminuir, ellos atribuyen estos cambios a que se aumenta la actividad simpática neuronal pero no la adrenomedular.

Como se comenta en otros apartados, nosotros no damos gran valor a las cifras de catecolaminas circulantes dado que son muy erráticas, que en la literatura siempre causan controversia y que además no expresan un valor directo de ningún área específica y que ya se ha visto que con valores elevados de noradrenalina plasmática se pueden encontrar valores disminuidos intracardiacos⁽³¹⁹⁾ que son los que se ajustan más para dar posibles explicaciones a los cambios en el intervalo RR (del ECG), su poder espectral y también de la sensibilidad de los barorreceptores.

5.7. TRATAMIENTO CON BETA BLOQUEANTES

Los fármacos betabloqueantes son ampliamente usados en clínica habitual como antihipertensivos.

Una de las hipótesis que se ha propuesto para explicar su efecto antihipertensivo es, que aumentan la sensibilidad de los barorreflejos arteriales⁽¹⁶³⁾. Esta hipótesis ha tenido mucho respaldo sólo en experimentación animal⁽³²⁰⁾, mientras que en estudios en humanos existe todavía gran controversia por lo divergente de los resultados^(199;200;321-325).

Por otro lado en estudios en los que se usan bloqueantes del sistema autónomo⁽³²⁶⁾, y en los que miden variabilidades del pulso^(198;252;327;328) y la sensibilidad de los barorreceptores^(329;330) han demostrado una actividad vagal cardíaca disminuida en pacientes con hipertensión arterial. Se ha publicado que el uso de betabloqueantes aumenta la SBR y los índices parasimpáticos de la variabilidad del pulso^(200;331;332).

En nuestro trabajo el uso de este tipo de fármacos a largo plazo durante 3 meses ha demostrado reducir la TA medida tanto con esfigmomanómetro como con Finapres significativamente, dando a entender que los betabloqueantes tienen un buen efecto antihipertensivo.

En un trabajo de Vesalainen et al⁽³³³⁾ en el que se medía la presión arterial de manera ambulatoria se asocia la disminución de la TA con un incremento en el análisis espectral de la señal de pulso de la frecuencia alta del intervalo de pulso y una prolongación del intervalo de pulso medio en pacientes hipertensos tratados con metoprolol, sugiriendo que este efecto vagotónico puede contribuir al propio efecto antihipertensivo del metoprolol.

Es de destacar que este efecto antihipertensivo, en nuestro trabajo se acompaña de una disminución en el pulso también estadísticamente significativa que habla a favor de su predominancia sobre el sistema parasimpático.

Hay estudios con bloqueantes beta 1 selectivos como atenolol^(198;331;332;334) y metoprolol⁽³³⁴⁾ donde se encuentran índices vagales aumentados de la variabilidad del pulso tanto en sanos^(331;332;334) como en hipertensos⁽¹⁹⁸⁾ incluso con tiempos de tratamientos cortos de 2

semanas. En la publicación de Vesalainen⁽³³³⁾ este efecto persiste tras 4 semanas de tratamiento, aunque no afecta a la baja frecuencia de las oscilaciones del pulso indicando que no hay efecto sobre el control simpático, dado que este tipo de oscilaciones del pulso están fundamentalmente bajo el control simpático^(159;335) aunque la modulación del parasimpático^(159;335) y el control barorreflejo^(332;335;336) también las afectan.

En cuanto a la SBR observamos una tendencia al incremento en sus cifras que aunque no es estadísticamente significativo tras tres meses de tratamiento demuestra su efecto beneficioso y/o no deletéreo sobre el sistema nervioso autónomo

Es lógico pensar que un fármaco que actúa directamente sobre el SNA debe tener tal efecto beneficioso pero en la literatura hay gran controversia al respecto. En algunos trabajos se expone que el metoprolol no tiene efecto sobre la SBR en el tratamiento a largo plazo de hipertensos⁽²⁰⁰⁾. Sin embargo, encontramos más apoyando nuestros resultados, como con el uso de atenolol de forma crónica⁽¹⁵²⁾ y con el uso del propanolol, un betabloqueante no cardioselectivo, de manera tanto aguda como crónica^(200;321;322) mostrando aumentos en la SBR tras tratamiento en hipertensos esenciales.

La reducción del pulso y del gasto cardiaco por sí solas no explican el efecto antihipertensivo de los betabloqueantes, es más, sabemos que la reducción del gasto cardiaco ocurre inmediatamente después del bloqueo de los adrenoceptores beta y que la disminución de la presión arterial típicamente ocurre después⁽³³⁷⁾. Se ha postulado, para explicar este retraso, que hay una sensibilización o un reajuste del sistema barorreflejo⁽³³⁸⁾. Varios antagonistas de los receptores beta, como el propanolol^(199;339;340), el beta 1 selectivo atenolol⁽³³⁹⁾ y el carvedilol alfa adrenérgico y antagonista beta 1 selectivo⁽³⁴⁰⁾, han demostrado reajustar el umbral barorreflejo para operar a niveles de presión arterial menores. Este reajuste parece ser mediado, al menos en parte, vía sistema parasimpático, dado que el bloqueo del colinoreceptor muscarínico con atropina abole este fenómeno en un modelo animal de perro⁽³⁴¹⁾.

Cuando se mide la SBR durante 24h tras tratamiento con betabloqueantes también se objetiva una mejoría analizándola tanto con el método secuencial como con el de dominio de frecuencias⁽¹⁴⁷⁾. Este aumento de la SBR es homogéneo tanto de día como de noche.

Parece entreverse, que el descenso de la PA media de 24h inducida por los betabloqueantes no está en relación directa con el grado de potenciación de los barorreceptores concomitante^(147;200;323). Por lo tanto, esta potenciación puede no estar en relación con el efecto antihipertensivo de esta clase de fármacos.

En hipertensos existe una relación inversa entre la SBR y la PA medida hora por hora y además hay una relación directa entre la SBR y la variabilidad del intervalo de pulso⁽¹⁴⁷⁾. Tras el tratamiento con betabloqueantes del tipo acebutolol y labetalol la relación con la PA se mantiene pero la existente entre la SBR y el intervalo de pulso ya no es evidente. Esto implica que la acción amortiguadora del barorreflejo está preservada bajo este tratamiento, aunque la estabilización de la PA se consigue de una forma menor vía mecanismos cardiacos reflejos y más vía modulación refleja de las resistencias vasculares periféricas que con respecto al estado basal hipertensivo⁽¹⁴⁷⁾. Este trabajo de Parati⁽¹⁴⁷⁾ en el que se utilizan dos métodos de análisis de la SBR de manera dinámica sirve también para objetivar que tanto el coeficiente alfa (dominio de frecuencias) como el método secuencial (dominio de tiempo) proporcionan valores absolutos similares de la SBR de 24h y por lo tanto pueden ser usados intercambiabilmente según las necesidades de cada laboratorio (como es nuestro caso).

En cuanto a las limitaciones de nuestro estudio, hay que tener en cuenta que se analizan resultados obtenidos con varios betabloqueantes, como un grupo, aunque somos conscientes de que existen diferencias intragrupo. En este estudio el 80% ha sido tratado con nebivolol y el resto con atenolol.

5.8. TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE LA ENZIMA DE CONVERSION DE LA ANGIOTENINA (IECAS)

El sistema simpático y la angiotensina están muy relacionados. Es conocido que en aquellas enfermedades en las que hay implícita una sobreactividad simpática, como la insuficiencia cardíaca, el uso de fármacos que inhiben la enzima de conversión de la Angiotensina II (IECAS), tienen un efecto protector y son capaces de reducirla mejorando la supervivencia⁽³⁴²⁻³⁴⁵⁾. Este efecto beneficioso se ha atribuido en parte a la modulación del sistema nervioso autónomo⁽³⁴⁶⁻³⁴⁸⁾. En la fisiopatología de la hipertensión arterial es conocido, que también existe flujo neural simpático aumentado, tanto en estudios con microneurografía periférica^(349;350), como con el uso de noradrenalina tritiada⁽³⁵¹⁾. También se ha documentado un aumento de la activación del sistema nervioso simpático cardíaco usando análisis espectral⁽¹⁹⁸⁾ y la escintigrafía cardíaca con MIBG⁽³⁵²⁾.

En nuestro trabajo observamos que el uso de IECAs a largo plazo disminuye las medidas de PAS y PAD significativamente sin afectar al pulso; por lo tanto se deduce que son fármacos eficaces como antihipertensivos.

En cuanto a su capacidad para mejorar la SBR, observamos una tendencia al alza en los valores comparados con los basales, por lo tanto este grupo farmacológico es eficaz también a la hora de modular la actividad simpática y el sistema barorreflejo es capaz de reajustarse y/o no se produce un efecto deletéreo sobre su funcionamiento.

Hay duda sobre si esto puede ser un efecto únicamente debido a la propia disminución de la TA, sobre todo de la diastólica, pero nosotros no creemos que sea así porque con otros fármacos antihipertensivos también se consiguen disminuciones en la TA y sin embargo empeoran^(191;293;353;354).

Tanto en animales como en humanos, la administración de bloqueantes de los receptores de la angiotensina II (ARAI) ha demostrado reducir la capacidad barorrefleja para ralentizar el pulso, producir vasodilatación y disminuir el tráfico simpático^(292;355;356). Cuando los niveles de angiotensina II (AII) circulante y tisular están lo suficientemente altos, esta hormona puede oponerse, de manera central, a la integración de las influencias de los barorreceptores^(357;358) y/o contraer directamente el músculo liso tisular en los vasos donde están situados los

barorreceptores, y por lo tanto causar una rigidez que comprometa la capacidad de estiramiento de los receptores y por lo tanto la señal que se emite tras la distensión arterial en respuesta a los cambios de presión intraarterial^(163;343;359).

Es también conocido que la capacidad para modular el nodo sinusal está afectada en los hipertensos^(163;359;360).

Los efectos beneficiosos sobre la actividad simpática y la SBR pueden ser atribuidos tanto a mecanismos centrales como periféricos. Se han publicado múltiples trabajos intentando dar explicación a este efecto que se pueden intentar resumir de la siguiente manera:

- a) Disminución de los efectos de la ATII sobre la secreción de noradrenalina desde los terminales presinápticos^(342;361;362).
- b) Aumento del efecto por la acumulación bradikinina que se encarga de disminuir la liberación de noradrenalina mediante la formación de prostaglandinas^(363;364).
- c) Disminución de los efectos potenciadores de la ATII sobre la respuesta de los receptores adrenérgicos a estímulos fisiológicos^(342;343).
- d) Disminución del flujo simpático central que se activa por la ATII mediante su unión a sitios específicos del tallo cerebral⁽³⁶⁵⁾.

En general, los trabajos que se encuentran en la literatura sobre tratamiento con IECAS y su interacción con el sistema simpático hacen referencia al fallo cardíaco^(343;344;346;347;366) aunque también existen sobre hipertensión esencial (HTA)^(352;367-372).

En el trabajo de Grassi de 1998⁽³⁷³⁾ en el que comparaba lisinopril contra placebo encuentra que tras 2 meses de tratamiento la actividad simpática medida a través de MSNA, Nap y SBR no cambia de manera significativa, algo curioso que él atribuye a que la hiperactividad simpática en la HTA no es suficiente para que se objetiven cambios tras tratamiento en comparación con el modelo de insuficiencia cardíaca. Pero si analizamos más en profundidad el trabajo se objetiva que hay una tendencia en la MSNA a disminuir tras lisinopril que aunque no es significativa, si se ampliara la muestra o el tiempo de tratamiento quizá fuera más objetivable estadísticamente. En cuanto a la SBR donde tampoco halla grandes cambios, en realidad hace un análisis dinámico con rampas presoras e hipotensoras que objetiva un

desplazamiento de la curva hacia la izquierda que indica que existe una readaptación del sistema barorreflejo tras el tratamiento. En cuanto a que no haya cambios en la noradrenalina plasmática ya se comenta en otros apartados que esto no es muy indicativo ya que hay estudios con escintigrafía cardiaca en los que se comprueba que en hipertensos tras tratamiento con enalapril se disminuye la hiperactividad simpática cardiaca sin cambios sistémicos en la NA⁽³⁵²⁾.

Hay trabajos en los que se sugiere que la mejora en los marcadores autónomos por los IECAS puede ser debido a la supresión local central de los efectos de la AAI que se desencadenan vía receptores AT1 en el núcleo del tracto solitario⁽³⁷⁴⁾. De hecho los IECAS actuales son capaces de afectar a la formación local de AAI en localizaciones centrales, incluyendo a los componentes del arco barorreflejo⁽³⁷⁵⁾.

Son varias las limitaciones que se pueden atribuir a nuestro trabajo, el hecho de que tratemos a los IECAs como grupo cuando ya conocemos las variaciones intragrupo, aunque en nuestra muestra el 80% pertenecen a cilazapril o ramipril.

Las diferencias que encontramos tras el tratamiento aunque parecen menores de lo que cabría esperar, esto es atribuible quizás al tiempo de tratamiento de tan solo 3 meses, dado que en otros estudios que hemos realizado a mayor plazo encontramos mayores diferencias.

5.9. TRATAMIENTO CON ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA AGIOTENSINA II (ARA II)

La relación existente entre el SNS y el Sistema Renina Angiotensina (SRA) puede hacer que interactúen en la fisiopatología de la HTA esencial. Estudios recientes sugieren que la sobreactividad del SRA puede estimular la actividad neuronal simpática sobre la musculatura del árbol vascular y causar HTA en pacientes con insuficiencia renal (³⁷⁶).

Se ha postulado que en la hipertensión podría existir un estado de preponderancia de ATII que desvía el umbral del barorreflejo a niveles tensionales más altos independientemente del incremento de la presión arterial(³⁷⁷) y que además facilita la liberación de NA de las terminaciones nerviosas simpáticas(^{342;362}).

Por lo tanto, en este tipo de pacientes, en los que hay hiperactividad simpática, la HTA puede ser tratada con éxito mediante IECAS o antagonistas de los receptores AT1 de la angiotensina II (ARAII)(^{378;379}).

En nuestro trabajo observamos que el uso de AAI durante 3 meses es efectivo a la hora de reducir la HTA a rangos de normalidad. Por lo tanto se puede concluir que son fármacos efectivos como antihipertensivos.

En cuanto a su efecto sobre el sistema autónomo, observamos una elevación claramente significativa de la sensibilidad de los barorreceptores con respecto a los niveles basales. Esto se puede interpretar como un efecto beneficioso del fármaco independientemente de su capacidad para reducir la TA, dado que otros grupos farmacéuticos con buen efecto hipotensor no son capaces de elevar la SBR de una manera tan significativa como los IECAS o incluso de empeorarla, como es el caso de los Calcioantagonistas(^{380;381}).

Dado que la regulación del flujo de salida simpático que controla el sistema barorreflejo depende del SRA a través sus centros reguladores de presión arterial en el sistema central(²⁹¹) y que se ha demostrado repetidamente, en animales, la angiotensina II (AAII) central modula la función de los centros barorreflejos en la medulla oblongata(³⁸²); es lógico pensar que si bloqueamos sus efectos la SBR mejore. Como ocurre en animales, en los que se ha aportado un bloqueante de la AAI vía central se observa que hay un cambio en el umbral de iniciación

de las respuestas contrarreguladoras del pulso y la actividad simpática a los cambios de presión arterial a niveles de presión menores⁽³⁸³⁻³⁸⁵⁾. Este mismo efecto se ha observado en hipertensos ⁽³⁷³⁾ y, en pacientes con insuficiencia renal crónica⁽³⁷⁶⁾ cuando se tratan con ARA II.

Los receptores AT1 centrales que modulan la función del arco barorreflejo se han encontrado tanto fuera de la barrera hematoencefálica (región circunventricular) como dentro (algunos componentes del propio arco barorreflejo y el núcleo hipotalámico paraventricular)⁽³⁸⁶⁾. Esto tiene importancia porque aquellos ARAII que atraviesen la barrera hematoencefálica tendrán un mayor efecto central, como son el losartan⁽³⁸⁷⁻³⁸⁹⁾, candersartan⁽³⁹⁰⁾ o el irbersartan⁽³⁹¹⁾.

En un trabajo de Struck et al⁽³⁹²⁾ se observa que incluso con un tratamiento a corto plazo con valsartan mejora la actividad simpática medida mediante MSNA en comparación con placebo y con amlodipino demostrando que los ARAII son capaces de cambiar la relación entre la presión arterial y el flujo simpático, resituando el umbral a niveles inferiores de TA. Ellos atribuyen este efecto beneficioso tanto al bloqueo de los efectos deletéreos de la AAI central como a los efectos periféricos del ARAII sobre el sistema vascular y cardiaco.

El efecto periférico puede ser atribuido a la capacidad de estos fármacos para mejorar la hipertrofia ventricular izquierda que existe en hipertensos de larga evolución en los que es conocida la hiperactividad simpática dirigida a la musculatura del árbol vascular⁽³⁹³⁾ y la alteración de la función barorrefleja⁽³⁹⁴⁾. Dado que la AAI es una sustancia clave en la patogénesis del desarrollo de hipertrofia cardíaca y disfunción diastólica⁽³⁹⁵⁾, su bloqueo debe contribuir a la normalización de la función barorrefleja incluso con una semana de tratamiento con Valsartan.

Es posible encontrar en la literatura trabajos en los que el tratamiento con ARAII no mejora completamente la actividad simpática. En una publicación de Heusser et al⁽³⁷⁵⁾ se utiliza el eprosartan a corto plazo, durante 7 días comparándolo contra placebo. En él se objetiva la capacidad del eprosartan para disminuir la variabilidad del pulso pero sin embargo la ganancia de los barorreceptores disminuye también, algo completamente discordante con los demás trabajos comentados. Desde nuestro punto de vista el hecho de que el trabajo se realizara en sanos, en los que no existe hiperactividad simpática, puede influir. Aunque en este sentido en

un trabajo de Rontgen et al⁽³⁹⁶⁾ se utiliza losartan en sanos jóvenes no se observan cambios en la ganancia de barorreceptores ni en la variabilidad de pulso.

En cuanto a la diferencia entre ARAII e IECAS, desde nuestro punto de vista la diferencia bioquímica entre ambos grupos también se hace patente en su acción farmacológica.

Los IECAS no actúan solamente específicamente sobre el SRA si no que también afectan a la degradación de la bradikinina⁽³⁹⁷⁾, este efecto se ha visto que tiene importancia a la hora de disminuir la presión arterial⁽³⁹⁸⁾. La bradikinina se ha visto que es capaz de modular las funciones simpáticas a través de un mecanismo central nervioso⁽³⁹⁹⁾.

Cuando se realiza una inhibición de la enzima de conversión siguen existiendo otras vías a través de las cuales se forma AAPII. Unas transformando la AAI en AAPII como son la vía de la CAGE: enzima generadora de angiotensina sensible a cimostatina; la de EDPAE: enzima activadora de la prorenina derivada del endotelio y otras enzimas como la cimasa cardiaca, la quimostatina y la catepsina G. Y otras transformando directamente el angiotensinógeno en AAPII como la calicreína, la tonina y t-PA.

Esta diferencia de efectos no se hace solo patente sobre el SNS también ha sido observada en trabajos sobre mecánica vascular en los que se objetiva mayor distensibilidad periférica, C2, con el tratamiento con ARAII, demostrando una mayor capacidad vasodilatadora⁽⁴⁰⁰⁾. Aunque si la finalidad es solamente la cifra de tensión arterial, las diferencias no son tan grandes, como se vio en el estudio ELITE-II⁽⁴⁰¹⁾.

Como en los demás apartados las limitaciones inherentes a nuestro trabajo corresponden al hecho de considerar los efectos farmacológicos como grupo aún sabiendo las variaciones intragrupo de las diferentes variedades de ARAII. En este estudio el 60% fue tratado con Irbesartan, un 20% con Eprosartan y otro 20% con Telmisartan.

5.10. TRATAMIENTO CON ANTAGONISTAS DEL CALCIO

El uso de los calcioantagonistas (CaA) en la práctica clínica está muy difundido para el tratamiento de la hipertensión.

En nuestro trabajo hemos usado amlodipino del tipo dihidropiridínicos (DHP) de última generación, bloqueantes de los canales N, con efecto a largo plazo sin bajadas bruscas de la tensión arterial.

Como ya se ha comentado en apartados anteriores la sensibilidad de los barorreceptores en hipertensos esenciales está disminuida, esto es, que la capacidad de amortiguar los cambios de TA está afectada.

Por lo tanto, se parte de pacientes hipertensos con unos valores disminuidos de SBR y tras tres meses de tratamiento con estos fármacos objetivamos los siguientes resultados:

- a) Se confirma que los CaA DHP tienen un buen efecto antihipertensivo. Las medidas clínicas de PAS, PAD y con Finapres así lo demuestran con disminuciones significativas.
- b) Este efecto hipotensor se acompaña de un aumento en el pulso.
- c) En cuanto a la SBR encontramos disminuciones estadísticamente significativas que quieren decir que hay un empeoramiento en su función.

Desde nuestro punto de vista esto puede ser debido al efecto deletéreo de los calcioantagonistas dihidropiridínicos sobre la actividad simpática⁽³⁹²⁾, incluso siendo de efecto prolongado, probablemente por su efecto vasodilatador y el reflejo de incremento que ello produce en el sistema simpático⁽⁴⁰²⁾, cuya activación prolongada afecta a la SBR. Este efecto es ya ampliamente conocido en los CaA de acción corta

En este sentido no hay acuerdo en la literatura sobre la capacidad de estos fármacos para actuar sobre los indicadores de actividad simpática como el análisis espectral, la variabilidad cardiaca del pulso, la relación LF/HF, los niveles plasmáticos de Noradrenalina, e incluso sobre los niveles de MIBG cardiacos^(319;403-405).

En condiciones de descanso, el sistema barorreflejo mantiene la presión arterial en un rango constante que se puede definir como umbral (set point). Los cambios en la presión arterial inducen cambios contrarreguladores en el flujo de salida simpático y parasimpático hacia el corazón y en la actividad simpática a la musculatura del árbol vascular⁽¹⁷⁷⁾. El efecto estimulante del amlodipino sobre el pulso, la NA p y el MSNA se puede explicar por la activación del arco barorreflejo resultante de un flujo simpático aumentado hacia el corazón y hacia la musculatura del árbol vascular^(380;402). El hecho de que encontremos también una elevación del pulso tras el tratamiento sugiere que la activación de ambas ramas simpáticas está inducida por un único mecanismo que probablemente esté estimulado por un mecanismo periférico, como el descenso de la presión arterial y no parece que sea por un efecto central del fármaco sobre el sistema nervioso autónomo⁽³⁹²⁾.

En cuanto a la SBR hay varios trabajos los que no se encuentran diferencias en los valores después de tratamiento con amlodipino⁽⁴⁰⁴⁾ y manidipino⁽⁴⁰⁵⁾ y otros en los que se encuentra una discreta mejoría⁽⁴⁰³⁾ aunque en este último hay una elevación de la actividad simpática objetivada por aumento en la relación LF/HF y en los valores séricos de noradrenalina que no se dan con verapamilo por su efecto predominante sobre el parasimpático. En este trabajo la duración del tratamiento es menor que en el nuestro y a ello se podría atribuir la diferencia, dado que es esperable que con valores elevados de actividad simpática encontremos afectada la SBR.

Como se sabe, la SBR tiene una correlación inversa con la actividad simpática^(147;191;253;406;407) y que la SBR se emplea para medir de una manera indirecta la actividad simpática^(191;284). El estudio del análisis espectral para medir la frecuencia alta (parasimpático) y la frecuencia baja (simpático) es otro sistema para valorar la actividad simpática⁽¹⁴⁶⁾. Otra forma de valorar la actividad simpática es la cuantificación de las catecolaminas^(319;408).

En el ámbito del balance simpátovagal tampoco hay consenso. De Champlain et al encontraron que amlodipino incrementaba el pulso y los niveles plasmáticos de NA en un 50% tras 6 sem de terapia⁽⁴⁰⁹⁾. Por el contrario Hamada et al publicaron que ellos no encontraban ningún cambio en el pulso, niveles urinarios de NA e incluso disminución en los plasmáticos de NA y la relación LF/HF tras 4 sem de tratamiento con amlodipino en comparación con nifedipino y nifedipino de liberación retardada⁽³⁸¹⁾. Aunque en este trabajo de observan grandes diferencias en los valores basales de NA urinaria y en pulso entre grupos que eran pequeños (N=16).

El hecho de utilizar la medición de noradrenalina plasmática como referente de actividad simpática puede llevar a confusiones si nos estamos refiriendo al ámbito cardiovascular, dado que la noradrenalina plasmática es más un referente sistémico. En este sentido Sakata⁽³¹⁹⁾ publica un trabajo muy interesante en el que analiza estudios escintigráficos de MIBG (un análogo de la noradrenalina) cardiacos, tanto la integración como el lavado, que en hipertensos esenciales están afectados demostrando la hiperactividad simpática de la siguiente manera: aumento en la tasa de lavado y disminución en la de integración^(352;410). Lo más revelador de este estudio es que, aun cuando el tratamiento con amlodipino no varía los niveles plasmáticos de noradrenalina en el estudio con MIBG se objetiva una disminución en la fase de lavado pero sin afectar al periodo de integración que indica que el fármaco no suprime la hiperactividad simpática cardiaca presente en los hipertensos de manera efectiva; todo ello sin expresión sistémica.

Por lo tanto revisando la literatura hay una gran controversia sobre la activación o no del sistema simpático con el uso de CaA dihidropiridínicos, especialmente el amlodipino. Encontramos trabajos apoyando el hecho de que no hay activación^(381;411;412), y por otro lado encontramos estudios en los que hay un aumento en la actividad simpática reflejado por una elevación en la NA p⁽⁴⁰⁸⁾ y en el pulso⁽⁴⁰⁹⁾ y también en la MSNA⁽³⁹²⁾ en hipertensos esenciales apoyando nuestros resultados.

Las limitaciones del presente trabajo se pueden atribuir a una muestra suficiente pero con una discreta dispersión.

También el hecho de tratar a los CaA DHP como un grupo homogéneo aun cuando ya sabemos que existen diferencias de acción intragrupo, de todas formas el grueso de la muestra lo forma el amlodipino.

Las diferencias con otros trabajos también pueden ser debidas a la variabilidad interindividual ya conocida y comentada en otros trabajos⁽⁴¹³⁾.

CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

- 1) La sensibilidad de los barorreceptores se encuentra en valores por encima de la normalidad en hipertensos de bata blanca.
- 2) La sensibilidad de los barorreceptores está en rangos de normalidad en hipertensos por hiperaldosteronismo primario.
- 3) La sensibilidad de los barorreceptores está disminuida en la hipertensión esencial
- 4) La sensibilidad de los barorreceptores está muy disminuida en los hipertensos por síndrome de apnea del sueño indicando la relación con el sistema simpático del individuo estudiado.
- 5) La sensibilidad de los barorreceptores se mantiene inalterada, en rangos de normalidad, tras el tratamiento con espironolactona de los hipertensos por hiperaldosteronismo primario
- 6) La sensibilidad de los barorreceptores se normaliza tras el tratamiento con CPAP de los hipertensos por síndrome de apnea del sueño
- 7) La sensibilidad de los barorreceptores se normaliza tras el tratamiento empírico en general de los hipertensos esenciales indicando la capacidad de reajuste de los barorreceptores y su utilidad en el seguimiento terapéutico de los pacientes hipertensos.
- 8) El grupo farmacológico que mejora en mayor cuantía la sensibilidad de los barorreceptores en el tratamiento de la hipertensión esencial son los alfa bloqueantes.
- 9) La sensibilidad de los barorreceptores se normaliza con el tratamiento con betabloqueantes, antagonistas de los receptores de la angiotensina II e inhibidores de la enzima de conversión.
- 10) El único grupo farmacológico que empeora la sensibilidad de los barorreceptores son los antagonistas del calcio dihidropiridínicos
- 11) La sensibilidad de los barorreceptores tiene gran relevancia en aquellas situaciones en la que predomina la actividad simpática.

BIBLIOGRAFÍA

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Appenzeller D. The Autonomic Nervous System. An Introduction to Basic and Clinical Concepts . 3 ed. Amsterdam: Elsevier Biomedical Press, 1982.
2. Snell RS. Clinical Anatomy for Medical Students. 5 ed. Boston: Little Brown, 1995.
3. Mitchell GAG. Anatomy of the Autonomic Nervous System. Edinburgh: Livingstone, 1953.
4. Mitchell GAG. Cardiovascular Innervation. Edinburgh: Livingstone, 1953.
5. Pick J. The Autonomic Nervous System: Morphological, Comparative, Clinical and Surgical Aspects. Philadelphia: Lippincott, 1970.
6. Snell RS and Smith MS. Clinical Anatomy for Emergency Medicine. St. Louis: Mosby, 1993.
7. Westfall TC. Evidence that noradrenergic transmitter release is regulated by presynaptic receptors. *Fed Proc.* 1984;43:1352.
8. Fitzgerald GA. Peripheral presynaptic adrenoreceptor regulation of norepinephrine release in humans. *Fed Proc.* 1984;43:1379.
9. Craig CR and Stitzel RE. Modern Pharmacology. 4 ed. Boston: Little Brown, 1994.
10. Mei N. Recent studies on intestinal vagal afferent innervation. Functional implications. *J Auton Nerv Syst.* 1983;9:199.
11. Loewy AD. Central autonomic pathway. In: Loewy AD SKe, editor. Central Regulation of Autonomic Function. New York: Oxford University Press, 1990: 88-103.
12. Reis DJ, Morrison SE, Ruggiero DA. The Cl area of the rostral ventrolateral medulla oblongata: a critical brainstem region for control of resting and reflex integration of arterial pressure. *Am J Hypertens.* 1989;2:363s-374s.
13. Brodal A. The reticular formation of the brain stem. Anatomical aspects and functional correlations. Edinburgh: Oliver and Boyd, 1957.
14. Torvik A, Brodal A. the cerebellar projection of the perihypoglossal nuclei in the cat. *J Neuropath exp Neurol.* 1954;13:515-527.
15. Mehler WR, Feferman ME, Nauta WJ. Ascending axon degeneration following anterolateral cordotomy. An experimental study in the monkey. *Brain.* 1960;83:718-750.
16. Schwartz HG, Roulac GE, Lam RL et al. Organization of the fasciculus solitarius in man. *J comp Neurol.* 1951;94:221-237.
17. Kerr FWL. Facial, vagal and glosopharyngeal nerves in the cat. Afferent conections. *Arch neurol psychiat.* 1962;6:281.

18. Morest DK. experimental study of projections of the nucleus of tractus solitarius and the area postrema in the cat. *J comp Neurol.* 1967;130:277-300.
19. Collier J, Buzzard E. the degenerations resulting from lesions of posterior nerve roots and from transverse lesions of the spinal cord in man. 20 cases. *Brain.* 1903;26:591.
20. Angaut P, Brodal A. The projection of vestibulo-cerebellum onto the vestibular nuclei in the cat. *Arch ital biol.* 1967;105:441-479.
21. Crosby EC, Humphrey T, Lower EW. Correlative anatomy of the nervous system. New York: Macmillan, 1962.
22. Jeske I, Reis DJ, Cravo SL et al. Identification of baroreceptor reflex interneurons in the caudal ventrolateral medulla. *Am J Physiol.* 1993;264:169-178.
23. Spyer KM. The central nervous organization of reflex circulatory control. In: Loewy AD SKe, editor. Central Regulation of Autonomic Function. New York, NY: Oxford University Press; 1990: 168-188.
24. Guyenet PG. The role of the ventrolateral medulla in blood pressure regulation. In: Loewy AD SK, editor. Central Regulation of Autonomic Function. New York, NY: Oxford University Press, 1990: 145-167.
25. Sun MK, Reis DJ. Hypoxia selectively and directly excites vasomotor neurons of rostral ventrolateral medulla in rat. *Am J Physiol.* 1993.
26. Cechetto DF, Saper CB. Role of the cerebral cortex on autonomic function. In: Loewy AD, Spyer KM, editors. Central Regulation of Autonomic Function. New York, NY: Oxford University Press, 1990: 224-246.
27. Chalmers JP, Kapoor V, Llewellyn-Smith IJ et al. Central control of blood pressure.. *Eur Heart J.* 1992;13(suppl A):2-9.
28. Spyer KM. Neural mechanisms involved in cardiovascular control during affective behavior. *Trends Neurosci.* 1989;12:506-513.
29. Sinclair. Cutaneous sensation. London: Oxford University Press, 1967.
30. Lever JD, Irvine G, Chick W. the vesiculated axons in relation to arteriolar smooth muscle in the pancreas. A fine structural and quantitative study. *J Anat.* 1965;99:299-313.
31. Burnstock G. structure of the smooth muscle and its innervation. In: Bulbring, editor. Smooth muscle. London: Arnold, 1970: 1-69.
32. Lever JD, Spriggs T, Graham J. A formal fluorescence, fine structural and autoradiographic study of the adrenergic innervation of the vascular tree in the intact and sympathectomized pancreas of the cat. *J Anat.* 1968;103:15-34.

33. Gallego A. La contribucion de Fernando De Castro al descubrimiento y estudio de los preso-receptores vasculares y quimio-receptores sanguineos. *Arch Fac Med Madrid*. 1967;11:407.
34. HEYMANS C. Control of heart rate consequent to changes in cephalic blood pressure and in intracranial pressure. *Am J Physiol*. 1928;85:498.
35. HERING H. Der sinus caroticus an der ursprungsstelle der carotis interna als ausgangsort eines hemmenden herzreflexes und eines depressorischen gefassreflexes. *Munch Med Wochen*. 1924;71:701.
36. HERING H. Die sinusreflex von sinus caroticus werden durch einen nerven (sinusnerf) vermittelt, der ein ast des nervus glossopharyngeus ist. *Munch Med Wochen*. 1924;71:1265.
37. Ellenber H, Baum K. Anatomie des hundes. Berlin: Springer, 1891.
38. MEYER.L. Ueber aneurysmatische veränderungen der carotis interna geisteskranker. *Arch Psychiat*. 1876;6:432.
39. Binswanger.O. anatomische untersuchungen uber die ursprungsstelle und den anfangteil der carotis interna. *Arch psychiat*. 1879;9:425.
40. Druner L. Ueber die anatomische unterlagen der sinusreflexe herings. *Deutsche Med Wochen*. 1925;51:1325.
41. DE CASTRO F. Sur la structure et línervation de la glande intercarotidienne (glomus caroticum) de l’homme et des mammiferes, et sur un nouveau systeme d’innervation autonome du nerf glosopharyngien. *Trab Lab Inv Biol Univ Madrid*. 1926;24:367.
42. DE CASTRO F. Technique pour la coloration du systeme nerveux quand il est pourvu de ses etuis oseux et leurs resultats dans les resultats dans les centres nerveux et les terminaisons nerveuses peripheriques. *Trab Lab Inv Biol Univ Madrid*. 1926;23:427.
43. DE CASTRO F. Técnica para la coloración del sistema nervioso cuando está provisto de sus estuches oseos. *Bol Soc Esp Biol*. 1926;11:179.
44. DE CASTRO F. Sur la structure et l’innervation du sinus carotidien de l’homme et des mammiferes. Nouveaux faits sur l’innervation et la fonction du glomus caroticum. *Trab Lab Inv Biol Univ Madrid*. 1928;25:331.
45. Cajal S, DE CASTRO F. Elementos de técnica micrográfica del sistema nervioso. Madrid: Tipografía artística, 1972.
46. MURATORI.G. Connessioni da tessuto paragangliare e zona recenttrici aortiche in vari mammifiri. *Mon Zool Ital*. 1935;45:300.
47. NONIDEZ.J. The aortic (depressor) nerve and its associated epithelioid body , the glomus caroticum. *Am J Anat*. 1935;57:259.

48. NONIDEZ J. The presence of depressor nerves in the aorta and carotid of birds. *Anat Rec.* 1935;62:417.
49. SUNDER-PLASSMANN P. Untersuchungen über den bulbus carotidis bei mensch und tier. *Z Anat Entwickl.* 1930;93:567.
50. MURATORI.G. Zona recettrice aortica e tessuto paragangliare. *Boll Soc Ital Biol Sper.* 1934;9:1041.
51. Ask-Upmark.E. The carotid sinus and the cerebral circulation. *Arch neurol psychiat.* 1935;suppl VI.
52. Dowds D. The carotid body-carotid sinus complex in monotremes. *Acta Anat.* 1966;65:353.
53. MEIJLING H. Bau und innervation von glomus caroticum und sinus caroticos. Eine unter benutzung spezifischer nerverfarbunsmethoden. *N Acte's Neerl Morphol.* 1938;1:193.
54. Weddell G, Zander E. A critical evaluation of methods used to demonstrate tissue neural elements, illustrated by reference to the cornea. *J Anat.* 1950;84:168.
55. REES.P. Distribution of biogenic amines in the carotid bifurcation region. *J Physiol.* 1967;193:245.
56. PETERSON.L. The mecanical properties of the blood vessels and hypertension. THE PATHOGENESIS OF ESSENTIAL HYPERTENSION. Oxford: Pergamon Press, 1962.
57. PETERSON L. Properties and behaviour of living vascular wall. *Physiol Rev.* 1962;42(Suppl. 5):309.
58. LOEWENSTEIN W. Biological transducers. *N Scient Am.* 1960;203:98.
59. Hauss W, Kreuziger H, Asteroth H. Über die reizung der pressorezeptoren in sinus caroticus beim hund. *Z Kreislauforsch.* 1949;38:28.
60. HEYMANS C, NEIL E. Reflexonic areas of the cardiovascular system. Boston: Little Brown and Co., 1958.
61. REES.P. Observations on the fine structure and distribution of presumptive baroreceptor nerves at the carotid sinus. *J Comp Neurol* 131:51 7. 1967;131:517.
62. Kezdi P. Control by the superior cervical ganglion of the state of contraction and pulsatile expansion of the carotid sinus arterial wall. *Circ Res.* 1954;2:367.
63. Landgren S. The barorreceptor activity in the carotid sinus nerve and the distensibility of the sinus wall. *Acta Physiol Scand.* 1952;26:35.

64. REES.P, Jepson P. Measurement of arterial geometry and composition in the carotid sinus baroreceptor area. *Circ Res.* 1970;26:461.
65. DE CASTRO F. Nuevas observaciones sobre la region carotidea. Los quimio y presorreceptores. *Trab Lab Inv Biol Univ Madrid.* 1940;32:297.
66. Taylor AA, Mitchell JR. Laboratory evaluation of autonomic nervous system function. In: Laragh JH BB, editor. Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. New York: Raven press, 1985: 1461-1478.
67. Komer Pl. . Central nervous control of autonomic in the control of autonomic cardiovascular function. In: Berne RM SNe, editor. Handbook of Physiology. The Cardiovascular System. Bethesda, Md: American Physiological Society, 1979: 691-739.
68. Scherrer U, Pryor SL, Bertocci LA et al. Arterial baroreflex buffering of sympathetic activation during exercise-induced elevations in arterial pressure. *J Clin Invest.* 1990;86:1855-1861.
69. Abboud FM. Integration of reflex responses in the control of blood pressure and vascular resistance. *Am J Cardiol.* 1979;44:903-911.
70. Lye M, Vargas E, Faragher EB et al. Haemodynamic and neurohumoral responses in elderly patients with postural hypotension. *Eur J Clin Invest.* 1990;20:90-96.
71. Bannister R. Autonomic Failure: A Textbook of Clinical Disorders of the Autonomic Nervous System. New York: Oxford University Press, 1992.
72. Erwing DJ, Martyn Cn, Young RJ et al. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years of experience in diabetes. *Diabetes Care.* 1985;8:491-498.
73. Manolis AS, Linzer M, Salem D et al. Syncope: current diagnostic evaluation and management. *Ann Intern Med.* 1990;112:850-863.
74. Almqvist A, Gomick C, Benson W. Carotid sinus hypersensitivity: evaluation of the vasodepressor component. *Circulation.* 1985;71:927-936.
75. Schellack j, Fulenwider JT, Olson RA et al. The carotid sinus syndrome: a frequently overlooked cause of syncope in the elderly. *J Vasc Surg.* 1986;4:376-383.
76. Shepherd J. Increased systemic vascular resistance and primary hypertension: the expanding complexity. *J Hypertens.* 1990;8 (supp 7):S15-S27.
77. Julius S. Changing role of the autonomic nervous system in human hypertension. *J Hypertens.* 1990;9 (suppl 7):S59-S65.
78. Korner P, Shaw J, Uther J et al. Autonomic and non-autonomic circulatory components in essential hypertension in man. *Circulation.* 1973;48:107-117.

79. Esler M, Jennings G, Lambert G et al. Overflow of catecholamine neurotransmitters to the circulation: source, fate and functions. *Physiol Rev.* 1990;70:963-985.
80. Goldstein D, Kopin I. The autonomic nervous system and catecholamines in normal blood pressure control and in hypertension. In: Laragh JH BB, editor. Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. New York: Raven press, 1990: 711-747.
81. Mark AL. Regulation of sympathetic nerve activity in mild human hypertension. *J Hypertens Suppl.* 1990;8:S67-S75.
82. Folkow B. Physiological aspects of primary hypertension. *Physiol Rev.* 1982;62:347-504.
83. Goldstein D, Grossman E, Listwak S et al. Sympathetic reactivity during a yohimbine challenge test in essential hypertension. *Hypertension.* 1991;18 (supp III):40-48.
84. Pickering TG, James GD, Boddie C et al. How common is white coat hypertension? *JAMA.* 1988;259:225-228.
85. Pickering TG, Coats A, Mallion JM et al. Blood Pressure Monitoring. Task force V: White-coat hypertension. *Blood Press Monit.* 1999;4:333-341.
86. Sega R, Trocino G, Lanzarotti A et al. Alterations of cardiac structure in patients with isolated office, ambulatory or home hypertension. Data from the general PAMELA population. *Circulation.* 2001;104:1385-1392.
87. Wing LMH, Brown MA, Beilin LJ et al. Reverse white coat hypertension in older hypertensives. *J Hypertens.* 2002;20:639-644.
88. Liu JE, Román MJ, Pini R et al. Cardiac and arterial target organ damage in adults with elevated ambulatory and normal office blood pressure. *Ann Intern Med.* 1999;131:564-572.
89. López-Vidriero E, López Agreda J, Fiestas R et al. Hipertensión y síndrome de apnea del sueño. In: López-Vidriero E, editor. Lecciones sobre hipertensión. Madrid: Edicomplet, 1995: 117-135.
90. Buda AJ, Schroeder JS, Guilleminault C. Abnormalities of pulmonary artery wedge pressures in sleep-induced apnea. *Int J Cardiol.* 1981;1:67-74.
91. López-Vidriero Tejedor E, Rodriguez F, López-Vidriero Abelló E. Diurnal hemodynamic changes in obstructive sleep apnea syndrome without arterial hypertension. *J Hypertens.* 2001;19:S111 (P2.19).
92. Escourrou P, Jirani A, Nedelcoux H et al. Systemic hypertension in sleep apnea syndrome. Relationship with the architecture and breathing abnormalities. *Chest.* 1990;98:1262-1365.

93. Tilkian AG, Guilleminault C, Schroeder JS et al. Hemodynamics in sleep-induced apnea. Studies during wakefulness and sleep. *Ann Intern Med.* 1976;85:714-719.
94. Begasse F, Chamontin B, Fonquernie L et al. [Should arterial hypertension in sleep apnea syndrome be stressed?]. *Arch Mal Coeur Vais.* 1991;84:1133-1136.
95. BONVALLET M, HUGELIN A, DELL P. [Comparative sensitivity of the ascending activator reticular system and of the respiratory center to blood gas and to adrenalin]. *J Physiol (Paris).* 1955;47:651-654.
96. Brooks H, Carrol J. A clinical study of the effects of sleep and rest on blood pressure. *Arch Int Med.* 1997;1012-1021.
97. Brouillette RT, Thach BT. Control of genioglossus muscle inspiratory activity. *J Appl Physiol.* 1980;49:801-808.
98. Davies RJ, Belt PJ, Roberts SJ et al. Arterial blood pressure responses to graded transient arousal from sleep in normal humans. *J Appl Physiol.* 1993;74:1123-1130.
99. Solin P, Kaye DM, Little PJ et al. Impact of sleep apnea on sympathetic nervous system activity in heart failure. *Chest.* 2003;123:1119-1126.
100. Phillips BG, Somers VK. Neural and humoral mechanisms mediating cardiovascular responses to obstructive sleep apnea. *Respir Physiol.* 2000;119:181-187.
101. Somers VK, Dyken ME, Mark AL et al. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med.* 1993;328:303-307.
102. Somers VK, Dyken ME, Clary MP et al. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest.* 1995;96:1897-1904.
103. Hedner J, Eijnell H, Sellgren J et al. Is high and fluctuating muscle nerve sympathetic activity in the sleep apnoea syndrome of pathogenetic importance for the development of hypertension? *J Hypertens Suppl.* 1988;6:S529-S531.
104. Anch AM, Remmers JE, Bunce H, III. Supraglottic airway resistance in normal subjects and patients with occlusive sleep apnea. *J Appl Physiol.* 1982;53:1158-1163.
105. Young T, Palta M, Dempsey J et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med.* 1993;328:1230-1235.
106. Clarke JM, Hamer J, Shelton JR et al. The rhythm of the normal human heart. *Lancet.* 1976;1:508-512.
107. Belssenbrugge A, Dempsey I, Skatruld J. Hypoxic versus hypocapnic effects on periodic breathing during sleep. In: West J, Lahiri S, editors. High altitud and man. Bethesda, Maryland: American Physiological Society, 1984: 115-127.

108. Block AJ, Wynne JW, Boysen PG. Sleep-disordered breathing and nocturnal oxygen desaturation in postmenopausal women. *Am J Med.* 1980;69:75-79.
109. CONN JW. Primary aldosteronism: a new clinical syndrome. *J Lab Clin Med.* 1955;45:661-664.
110. TAIT JF, SIMPSON SA, GRUNDY HM. The effect of adrenal extract on mineral metabolism. *Lancet.* 1952;1:122-124.
111. Simpson S, Tait J. Diestitution des aldosteron. *Hei Chim Acta.* 1954;37:1200.
112. Kaplan N. Primary aldosteronism. In: Kaplan N, editor. Clinical hypertension. Baltimore: Williams and Wilkins, 1994: 389-408.
113. Tucker RM, Labarthe DR. Frequency of surgical treatment for hypertension in adults at the Mayo Clinic from 1973 through 1975. *Mayo Clin Proc.* 1977;52:549-5.
114. Lim PO, Rodgers P, Cardale K et al. Potentially high prevalence of primary aldosteronism in a primary-care population. *Lancet.* 1999;353:40.
115. López-Vidriero E, Larrad A, Rodriguez FJ. Nuevos aspectos clínicos y diagnósticos del hiperaldosteronismo. In: López-Vidriero E, Rodriguez FJ, editors. Lecciones sobre hipertensión. Madrid: Saned, 1988: 123-131.
116. Gordon RD, Stowasser M, Tunny TJ et al. High incidence of primary aldosteronism in 199 patients referred with hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1994;21:315-318.
117. Sutherland DJ, Ruse JL, Laidlaw JC. Hypertension, increased aldosterone secretion and low plasma renin activity relieved by dexamethasone. *Can Med Assoc J.* 1966;95:1109-1119.
118. Gorgon R, Tunny T. One third aldosterone producing adenoma are angiotensin responsive. *Fith European Meeting on Hypertension.* 2004.
119. López-Vidriero Abelló E, Larrad A, López-Vidriero Tejedor E et al. Feocromocitoma e hiperaldosteronismo. In: Hergueta G, editor. Guía de hipertensión arterial. Madrid: Norma Capitel, 2002: 103.
120. Diagnosis and treatment of hyperaldosteronism and hypoaldosteronism. In: De Groot, editor. Endocrinology. New York: Grune and Stratton, 1997.
121. Blumenfeld JD, Sealey JE, Schluskel Y et al. Diagnosis and treatment of primary hyperaldosteronism. *Ann Intern Med.* 1994;121:877-885.
122. Shenker Y. Medical treatment of low renin aldosteronism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1989;18:415.
123. Bravo E. Aspectos clínicos de la hipertensión endocrina. *clínicas endocrinológicas de norteamérica.* 1986;953.

124. Melby JC. Primary aldosteronism. *Kidney Int.* 1984;26:769-778.
125. Nielsen I. the postural plasma renin activity response in essential hypertension and primary aldosteronism. *Acta Med Scand.* 1969;186:265.
126. Griffing GT, McIntosh T, Berelowitz B et al. Plasma beta-endorphin levels in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985;60:315-319.
127. Lyons DF, Kem DC, Brown RD et al. Single dose captopril as a diagnostic test for primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983;57:892-896.
128. Massien-Simon C, Guyene T. Adrenal venous sampling in primary aldosteronism: safety, feasibility, indications and diagnostic value. *8th European Meeting on Hypertension.* 1997;S109 P3.75.
129. Corvol P, Claire M, Oblin ME et al. Mechanism of the antimineralocorticoid effects of spiro lactones. *Kidney Int.* 1981;20:1-6.
130. Fakunding JL, Chow R, Catt KJ. The role of calcium in the stimulation of aldosterone production by adrenocorticotropin, angiotensin II, and potassium in isolated glomerulosa cells. *Endocrinology.* 1979;105:327-333.
131. Larrad A, López-Vidriero E. Cirugía de la hipertensión endocrina: Bases terapéuticas. In: Hergueta G, editor. Hipertensión arterial. Madrid: Norma-Capitel, 1995: 327-351.
132. Scherperrel P, Lefebvre J. Anestesia Reanimación y Endocrinología. 1991.
133. Wesseling K, Settels J. Baromodulation explains short-term BP variability. In: Orlebeke J, editor. Psychophysiology of cardiovascular control. New York, London: Plenum Press, 1984: 69-97.
134. Wesseling KH, Settels JJ, de Wit B. The measurement of continuous finger arterial pressure noninvasively in stationary subjects. In: Schmidt T, Dembroski, editors. Biological and psychological factors in cardiovascular disease. Heidelberg: Springer-Verlag, 1986: 355-375.
135. Boehmer RD. Continuous, real-time, noninvasive monitor of blood pressure: Penaz methodology applied to the finger. *J Clin Monit.* 1987;3:282-287.
136. Langewouters GJ, Zwart A, Busse R et al. Pressure-diameter relationships of segments of human finger arteries. *Clin Phys Physiol Meas.* 1986;7:43-56.
137. Hirai M, Nielsen SL, Lassen NA. Blood pressure measurement of all five fingers by strain gauge plethysmography. *Scand J Clin Lab Invest.* 1976;36:627-632.
138. Manning DM, Kuchirka C, Kaminski J. Miscuffing: inappropriate blood pressure cuff application. *Circulation.* 1983;68:763-766.

139. Kurki T, Smith NT, Head N et al. Noninvasive continuous blood pressure measurement from the finger: factors affecting the measurement. *Anesthesiology*. 1986;65:A134.
140. Molhoek GP, Wesseling KH, Settels JJ et al. Evaluation of the Penaz servo-plethysmometer for the continuous, non-invasive measurement of finger blood pressure. *Basic Res Cardiol*. 1984;79:598-609.
141. Smith NT, Wesseling KH, de Wit B. Evaluation of two prototype devices producing noninvasive, pulsatile, calibrated blood pressure measurement from a finger. *J Clin Monit*. 1985;1:17-29.
142. Wesseling KH, Settels JJ, van der Hoeven GM et al. Effects of peripheral vasoconstriction on the measurement of blood pressure in a finger. *Cardiovasc Res*. 1985;19:139-145.
143. van Egmond J, Hasenbos M, Crul JF. Invasive v. non-invasive measurement of arterial pressure. Comparison of two automatic methods and simultaneously measured direct intra-arterial pressure. *Br J Anaesth*. 1985;57:434-444.
144. Gravenstein JS, Paulus DA, Feldman J et al. Tissue hypoxia distal to a Penaz finger blood pressure cuff. *J Clin Monit*. 1985;1:120-125.
145. Parati G, Di Rienzo M, Bertinieri G et al. Evaluation of the baroreceptor-heart rate reflex by 24-hour intra-arterial blood pressure monitoring in humans. *Hypertension*. 1988;12:214-222.
146. Watkins LL, Grossman P, Sherwood A. Noninvasive assessment of baroreflex control in borderline hypertension. Comparison with the phenylephrine method. *Hypertension*. 1996;28:238-243.
147. Parati G, Mutti E, Frattola A et al. Beta-adrenergic blocking treatment and 24-hour baroreflex sensitivity in essential hypertensive patients. *Hypertension*. 1994;23:992-996.
148. Omboni S, Parati G, Mancia G. Spectral and sequence analysis of finger blood pressure variability. Comparison with analysis of intra-arterial recordings. *Hypertension*. 1993;22:26-33.
149. Elghozi JL, Laude D. Clonidine reduces blood pressure and heart rate oscillations in hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1990;17:935-940.
150. Pagani M, Pizzinelli P. Effects of chronic cilazapril treatment on cardiovascular control: a spectral analytical approach. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1992;19:s110-s116.
151. Ramallo V, Louro F, López-Vidriero Abelló E. Evaluation of hemodynamic changes in hypertensive patients by means of non invasive procedure. *Eur J Int Med*. 1993;8:109.

152. Lucini D, Pagani M, Mela GS et al. Sympathetic restraint of baroreflex control of heart period in normotensive and hypertensive subjects. *Clin Sci (Lond)*. 1994;86:547-556.
153. Di Rienzo M, Parati G, Castiglioni P et al. Role of sinoaortic afferents in modulating BP and pulse-interval spectral characteristics in unanesthetized cats. *Am J Physiol*. 1991;261:H1811-H1818.
154. Cerutti C, Barres C, Paultre C. Baroreflex modulation of blood pressure and heart rate variabilities in rats: assessment by spectral analysis. *Am J Physiol*. 1994;266:H1993-H2000.
155. Japundzic N, Grichois ML, Zitoun P et al. Spectral analysis of blood pressure and heart rate in conscious rats: effects of autonomic blockers. *J Auton Nerv Syst*. 1990;30:91-100.
156. deBoer RW, Karemaker JM, Strackee J. Hemodynamic fluctuations and baroreflex sensitivity in humans: a beat-to-beat model. *Am J Physiol*. 1987;253:H680-H689.
157. Pagani M, Somers V, Furlan R et al. Changes in autonomic regulation induced by physical training in mild hypertension. *Hypertension*. 1988;12:600-610.
158. Koisumi K, Terui N, Kollai M. Relationship between vagal and sympathetic activities in rhythmic fluctuations. In: Miyakawa K, editor. Mechanism of blood pressure waves. Tokyo/Berlin: Japan Science Society Press/ Springer Verlag, 1984: 43-56.
159. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res*. 1986;59:178-193.
160. Malliani A, Pagani M, Lombardi F et al. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation*. 1991;84:482-492.
161. Baselli G, Cerutti S, Civardi S et al. Cardiovascular variability signals: towards the identification of a closed-loop model of the neural control mechanisms. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1988;35:1033-1046.
162. Cerutti C, Baselli G, Civardi S. Spectral analysis of heart rate and arterial blood pressure variability signals for physiological and clinical purposes. *Computers in cardiology*. Silver Springs: IEEE Computer Society Press, 1987: 435-438.
163. Mancia G, Mark AL. Arterial baroreflexes in humans. In: Shepherd JT, Abboud FM, editors. Handbook of hypertension. The cardiovascular system, IV. Washington, DC: American Physiology Society, 1983: 759-794.
164. Baselli G, Cerutti C. Parameter extraction from heart rate and arterial blood pressure variability signal in dogs for the validation of a physiological model. *Comput Biol Med*. 1988;18:1-16.

165. Malliani A, Pagani M, Lombardi F. Positive feedback reflexes. In: Zanchetti A, Tarazi R, editors. Handbook of hypertension: Pathophysiology. Amsterdam: Elsevier Science, 1986: 69-81.
166. Smyth HS, Sleight P, Pickering GW. Reflex regulation of arterial pressure during sleep in man. A quantitative method of assessing baroreflex sensitivity. *Circ Res.* 1969;24:109-121.
167. Sleight P. Methodology of baroreflex testing. *G Ital Cardiol.* 1992;22:493-499.
168. Herpin D, Ragot S. Mid- and long-term reproducibility of noninvasive measurements of spontaneous arterial baroreflex sensitivity in healthy volunteers. *Am J Hypertens.* 1997;10:790-797.
169. Robbe HW, Mulder LJ, Ruddel H et al. Assessment of baroreceptor reflex sensitivity by means of spectral analysis. *Hypertension.* 1987;10:538-543.
170. Hartikainen JE, Tahvanainen KU, Mantysaari MJ et al. Simultaneous invasive and noninvasive evaluations of baroreflex sensitivity with bolus phenylephrine technique. *Am Heart J.* 1995;130:296-301.
171. Parlow J, Viale JP, Annat G et al. Spontaneous cardiac baroreflex in humans. Comparison with drug-induced responses. *Hypertension.* 1995;25:1058-1068.
172. Pardini BJ, Lund DD, Schmid PG. Contrasting preganglionic and postganglionic effects of phenylephrine on parasympathetic control of heart rate. *Am J Physiol.* 1991;260:H118-H122.
173. McGrattan PA, Brown JH, Brown OM. Parasympathetic effects on in vivo rat heart can be regulated through an alpha 1-adrenergic receptor. *Circ Res.* 1987;60:465-471.
174. Conway J, Boon N, Jones JV et al. Involvement of the baroreceptor reflexes in the changes in blood pressure with sleep and mental arousal. *Hypertension.* 1983;5:746-748.
175. Steptoe A, Sawada Y. Assessment of baroreceptor reflex function during mental stress and relaxation. *Psychophysiology.* 1989;26:140-147.
176. Parati G, Saul JP, Di Rienzo M et al. Spectral analysis of blood pressure and heart rate variability in evaluating cardiovascular regulation. A critical appraisal. *Hypertension.* 1995;25:1276-1286.
177. Eckberg DL, Sleight P. Human baroreflexes in health and disease. Oxford: Clarendon Press, 1992.
178. De Ferrari GM, Landolina M, Mantica M et al. Baroreflex sensitivity, but not heart rate variability, is reduced in patients with life-threatening ventricular arrhythmias long after myocardial infarction. *Am Heart J.* 1995;130:473-480.

179. Hohnloser SH, Klingenhoben T. [Stratification of patients at risk for sudden cardiac death with special reference to the autonomic nervous system]. *Z Kardiol.* 1996;85 Suppl 6:35-43.
180. Frattola A, Parati G, Gamba P et al. Time and frequency domain estimates of spontaneous baroreflex sensitivity provide early detection of autonomic dysfunction in diabetes mellitus. *Diabetologia.* 1997;40:1470-1475.
181. Weston PJ, James MA, Panerai R et al. Abnormal baroreceptor-cardiac reflex sensitivity is not detected by conventional tests of autonomic function in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Clin Sci (Lond).* 1996;91:59-64.
182. Pagani M, Somers V, Furlan R et al. Changes in autonomic regulation induced by physical training in mild hypertension. *Hypertension.* 1988;12:600-610.
183. Bertinieri G, Di Rienzo M, Cavallazzi A et al. Evaluation of baroreceptor reflex by blood pressure monitoring in unanesthetized cats. *Am J Physiol.* 1988;254:H377-H383.
184. Karemaker JM, Wieling W, Dunning A. Aging and the baroreflex. *Handbook of hypertension.* 1989: 24-38.
185. Hughson RL, Quintin L, Annat G et al. Spontaneous baroreflex by sequence and power spectral methods in humans. *Clin Physiol.* 1993;13:663-676.
186. Kim SY, Euler DE. Baroreflex sensitivity assessed by complex demodulation of cardiovascular variability. *Hypertension.* 1997;29:1119-1125.
187. Borst C, Karemaker JM. Measurement of baroreflex sensitivity in hypertension research. In: Sleight P, editor. *Arterial baroreceptors and hypertension.* Oxford, NY, Toronto: Oxford University Press, 1980: 454-460.
188. Linden D, Diehl RR. Estimation of baroreflex sensitivity using transfer function analysis: normal values and theoretical considerations. *Clin Auton Res.* 1996;6:157-161.
189. Panerai RB, James MA, Potter JF. Impulse response analysis of baroreceptor sensitivity. *Am J Physiol.* 1997;272:H1866-H1875.
190. Tank J, Baevski RM, Fender A et al. Reference values of indices of spontaneous baroreceptor reflex sensitivity. *Am J Hypertens.* 2000;13:268-275.
191. López-Vidriero Abelló E, López-Vidriero Tejedor E, Rodríguez FJ. Alteración de la sensibilidad de los baroreceptores en diferentes etiologías de la hipertensión. *Revista Clínica Española.* 2000;200:125.
192. Parati G, Frattola A, Di Rienzo M et al. Effects of aging on 24-h dynamic baroreceptor control of heart rate in ambulant subjects. *Am J Physiol.* 1995;268:H1606-H1612.

193. La Rovere MT, Bigger JT, Jr., Marcus FI et al. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet*. 1998;351:478-484.
194. Roman MJ, Saba PS, Pini R et al. Parallel cardiac and vascular adaptation in hypertension. *Circulation*. 1992;86:1909-1918.
195. Chapleau MW, Hajduczuk G, Abboud FM. Suppression of baroreceptor discharge by endothelin at high carotid sinus pressure. *Am J Physiol*. 1992;263:R103-R108.
196. Parmer RJ, Cervenka JH, Stone RA. Baroreflex sensitivity and heredity in essential hypertension. *Circulation*. 1992;85:497-503.
197. Gribbin B, Pickering TG, Sleight P et al. Effect of age and high blood pressure on baroreflex sensitivity in man. *Circ Res*. 1971;29:424-431.
198. Guzzetti S, Piccaluga E, Casati R et al. Sympathetic predominance in essential hypertension: a study employing spectral analysis of heart rate variability. *J Hypertens*. 1988;6:711-717.
199. Eckberg DL, Abboud FM, Mark AL. Modulation of carotid baroreflex responsiveness in man: effects of posture and propranolol. *J Appl Physiol*. 1976;41:383-387.
200. Floras JS, Jones JV, Hassan MO et al. Effects of acute and chronic beta-adrenoceptor blockade on baroreflex sensitivity in humans. *J Auton Nerv Syst*. 1988;25:87-94.
201. Pagani M, Rimoldi O, Pizzinelli P et al. Assessment of the neural control of the circulation during psychological stress. *J Auton Nerv Syst*. 1991;35:33-41.
202. Pagani M, Pizzinelli P, Bergamaschi M et al. A positive feedback sympathetic pressor reflex during stretch of the thoracic aorta in conscious dogs. *Circ Res*. 1982;50:125-132.
203. Gnechchi RT, Lombardi F, Malfatto G et al. Attenuation of baroreceptive mechanisms by cardiovascular sympathetic afferent fibers. *Am J Physiol*. 1987;253:H787-H791.
204. Ferrari AU, Daffonchio A, Franzelli C et al. Potentiation of the baroreceptor-heart rate reflex by sympathectomy in conscious rats. *Hypertension*. 1991;18:230-235.
205. Borst C, Karemaker JM. Respiratory modulation of reflex bradycardia evoked by brief carotid sinus nerve stimulation: additive rather than gating mechanism. In: Sleight P, editor. Arterial baroreceptors and hypertension. Oxford, NY, Toronto: Oxford University Press, 1980: 276-281.
206. Polosa C. Rhythms in the activity of the autonomic nervous system: their role in the generation of systemic arterial pressure waves. In: Miyakawa K, editor. Mechanisms of BP waves. Tokyo: Springer Verlag, 1984: 27-41.

207. Lown B, Verrier RL. Neural activity and ventricular fibrillation. *N Engl J Med.* 1976;294:1165-1170.
208. Bigger JT, Jr., Schwartz PJ. Markers of vagal activity and the prediction of cardiac death after myocardial infarction. In: Levy M, Schwartz PJ, editors. Vagal control of the heart: experimental basis and clinical implications. ,NArmonkY: Futura Publishing, 1994: 481-508.
209. Billman GE, Schwartz PJ, Stone HL. Baroreceptor reflex control of heart rate: a predictor of sudden cardiac death. *Circulation.* 1982;66:874-880.
210. Schwartz PJ, Vanoli E, Stramba-Badiale M et al. Autonomic mechanisms and sudden death. New insights from analysis of baroreceptor reflexes in conscious dogs with and without a myocardial infarction. *Circulation.* 1988;78:969-979.
211. Bigger JT, Jr., Schwartz PJ. Vagal control of the heart: experimental basis and clinical implications. Armonk,NY: Futura Publishing, 1994.
212. La Rovere MT, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1995;6:761-774.
213. Schwartz PJ, Billman GE, Stone HL. Autonomic mechanisms in ventricular fibrillation induced by myocardial ischemia during exercise in dogs with healed myocardial infarction. An experimental preparation for sudden cardiac death. *Circulation.* 1984;69:790-800.
214. De Ferrari GM, Vanoli E, Stramba-Badiale M et al. Vagal reflexes and survival during acute myocardial ischemia in conscious dogs with healed myocardial infarction. *Am J Physiol.* 1991;261:H63-H69.
215. Eckberg DL, Dravinsky. Defective cardiac parasympathetic control in patients with heart disease. *N Engl J Med.* 1971;285:877.
216. La Rovere MT, Specchia G, Mortara A et al. Baroreflex sensitivity, clinical correlates, and cardiovascular mortality among patients with a first myocardial infarction. A prospective study. *Circulation.* 1988;78:816-824.
217. Farrell TG, Odemuyiwa O, Bashir Y et al. Prognostic value of baroreflex sensitivity testing after acute myocardial infarction. *Br Heart J.* 1992;67:129-137.
218. Schwartz PJ, Priori S. Sympathetic nervous system and cardiac arrhythmias. In: Zipes D, Jalife J, editors. Cardiac electrophysiology from cell to bedside. Philadelphia: WB Saunders Co, 1990: 330-343.

219. Middeke M, Lemmer B. Office hypertension: abnormal blood pressure regulation and increased sympathetic activity compared with normotension. *Blood Press Monit.* 1996;1:403-407.
220. Mansoor GA, White WB. Is white-coat hypertension innocent or detrimental? *Blood Press Monit.* 1999;4:241-247.
221. Pickering TG, Coats A, Mallion JM et al. Task Force V. White-coat hypertension. *Blood Press Monit.* 1999;4:333-341.
222. Verdecchia P. White-coat hypertension in adults and children. *Blood Press Monit.* 1999;4:175-179.
223. Pickering T, James GD, Boddie C et al. How common is white coat hypertension? *JAMA.* 1988;259:225-228.
224. Pierdomenico SD, Mezzetti A, Lapenna D et al. 'White-coat' hypertension in patients with newly diagnosed hypertension: evaluation of prevalence by ambulatory monitoring and impact on cost of health care. *Eur Heart J.* 1995;16:692-697.
225. Folkow B. Physiological aspects of primary hypertension. *Physiol Rev.* 1982;62:347-504.
226. Julius S, Nesbitt S. Sympathetic overactivity in hypertension. A moving target. *Am J Hypertens.* 1996;9:113S-120S.
227. Julius S. Effect of sympathetic overactivity on cardiovascular prognosis in hypertension. *Eur Heart J.* 1998;19 Suppl F:F14-F18.
228. Mancia G, Grassi G, Giannattasio C et al. Sympathetic activation in the pathogenesis of hypertension and progression of organ damage. *Hypertension.* 1999;34:724-728.
229. Palatini P, Dorigatti F, Roman E et al. White-coat hypertension: a selection bias? Harvest Study Investigators. Hypertension and Ambulatory Recording Venetia Study. *J Hypertens.* 1998;16:977-984.
230. Palatini P, Mormino P, Santonastaso M et al. Target-organ damage in stage I hypertensive subjects with white coat and sustained hypertension: results from the HARVEST study. *Hypertension.* 1998;31:57-63.
231. Owens PE, Lyons SP, Rodriguez SA et al. Is elevation of clinic blood pressure in patients with white coat hypertension who have normal ambulatory blood pressure associated with target organ changes? *J Hum Hypertens.* 1998;12:743-748.
232. Glen SK, Elliott HL, Curzio JL et al. White-coat hypertension as a cause of cardiovascular dysfunction. *Lancet.* 1996;348:654-657.
233. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C et al. White-coat hypertension: not guilty when correctly defined. *Blood Press Monit.* 1998;3:147-152.

234. Pierdomenico SD, Lapenna D, Guglielmi MD et al. Target organ status and serum lipids in patients with white coat hypertension. *Hypertension*. 1995;26:801-807.
235. Gosse P, Promax H, Durandet P et al. 'White coat' hypertension. No harm for the heart. *Hypertension*. 1993;22:766-770.
236. Cavallini MC, Roman MJ, Pickering TG et al. Is white coat hypertension associated with arterial disease or left ventricular hypertrophy? *Hypertension*. 1995;26:413-419.
237. White WB, Schulman P, McCabe EJ et al. Average daily blood pressure, not office blood pressure, determines cardiac function in patients with hypertension. *JAMA*. 1989;261:873-877.
238. Martinez MA, Garcia-Puig J, Martin JC et al. Frequency and determinants of white coat hypertension in mild to moderate hypertension: a primary care-based study. Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial (MAPA)-Area 5 Working Group. *Am J Hypertens*. 1999;12:251-259.
239. Julius S, Mejia A, Jones K et al. "White coat" versus "sustained" borderline hypertension in Tecumseh, Michigan. *Hypertension*. 1990;16:617-623.
240. Hoegholm A, Kristensen KS, Bang LE et al. Left ventricular mass and geometry in patients with established hypertension and white coat hypertension. *Am J Hypertens*. 1993;6:282-286.
241. Marchesi E, Perani G, Falaschi F et al. Metabolic risk factors in white coat hypertensives. *J Hum Hypertens*. 1994;8:475-479.
242. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G et al. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension*. 1994;24:793-801.
243. Khatrar RS, Senior R, Lahiri A. Cardiovascular outcome in white-coat versus sustained mild hypertension: a 10-year follow-up study. *Circulation*. 1998;98:1892-1897.
244. Cardillo C, De Felice F, Campia U et al. Psychophysiological reactivity and cardiac end-organ changes in white coat hypertension. *Hypertension*. 1993;21:836-844.
245. Kuwajima I, Suzuki Y, Fujisawa A et al. Is white coat hypertension innocent? Structure and function of the heart in the elderly. *Hypertension*. 1993;22:826-831.
246. Weber MA, Neutel JM, Smith DH et al. Diagnosis of mild hypertension by ambulatory blood pressure monitoring. *Circulation*. 1994;90:2291-2298.
247. Hoegholm A, Bang LE, Kristensen KS et al. Microalbuminuria in 411 untreated individuals with established hypertension, white coat hypertension, and normotension. *Hypertension*. 1994;24:101-105.

248. Zakopoulos N, Papamichael C, Papaconstantinou H et al. Isolated clinic hypertension is not an innocent phenomenon: effect on the carotid artery structure. *Am J Hypertens.* 1999;12:245-250.
249. Siegel WC, Blumenthal JA, Divine GW. Physiological, psychological, and behavioral factors and white coat hypertension. *Hypertension.* 1990;16:140-146.
250. Pickering TG. Clinic measurement of blood pressure and white coat hypertension. In: Pickering TG, editor. Ambulatory monitoring and blood pressure variability. London: Science Press, 1991: 7.1-7.14.
251. Grassi G. Role of the sympathetic nervous system in human hypertension. *J Hypertens.* 1998;16:1979-1987.
252. Langewitz W, Ruddle H, Schachinger H. Reduced parasympathetic cardiac control in patients with hypertension at rest and under mental stress. *Am Heart J.* 1994;127:122-128.
253. Pierdomenico SD, Bucci A, Costantini F et al. Twenty-four-hour autonomic nervous function in sustained and "white coat" hypertension. *Am Heart J.* 2000;140:672-677.
254. Smith PA, Graham LN, Mackintosh AF et al. Sympathetic neural mechanisms in white-coat hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:126-132.
255. Chang NC, Lai ZY, Chan P et al. Left ventricular filling profiles in young white-coat hypertensive patients without hypertrophy. *Hypertension.* 1997;30:746-752.
256. Greenwood JP, Stoker JB, Mary DA. Single-unit sympathetic discharge : quantitative assessment in human hypertensive disease. *Circulation.* 1999;100:1305-1310.
257. Macefield VG, Wallin BG, Vallbo AB. The discharge behaviour of single vasoconstrictor motoneurons in human muscle nerves. *J Physiol.* 1994;481 (Pt 3):799-809.
258. Grassi G, Turri C, Vailati S et al. Muscle and skin sympathetic nerve traffic during the "white-coat" effect. *Circulation.* 1999;100:222-225.
259. BROD J, FENCL V, HEJL Z et al. Circulatory changes underlying blood pressure elevation during acute emotional stress (mental arithmetic) in normotensive and hypertensive subjects. *Clin Sci.* 1959;18:269-279.
260. Linde B, Hjemdahl P, Freyschuss U et al. Adipose tissue and skeletal muscle blood flow during mental stress. *Am J Physiol.* 1989;256:E12-E18.
261. Adams DB, Baccelli G, Mancia G et al. Cardiovascular changes during preparation for fighting behaviour in the cat. *Nature.* 1968;220:1239-1240.

262. Folkow B. Physiology of behaviour and blood pressure regulation in animals. In: Julius S, Basset DR, editors. Handbook of Hypertension: behavioural factors. Amsterdam: Elsevier Science, 1987: 1-18.
263. Shepherd JT, Mancia G. Reflex control of the human cardiovascular system. *Rev Physiol Biochem Pharmacol.* 1986;105:1-99.
264. Parati G, Omboni S, Frattola A et al. Dynamic evaluation of the baroreflex in ambulant subjects. In: Zanchetti, editor. Blood pressure and heart rate variability. Amsterdam: IOS Press, 1992: 123-137.
265. Parati G, Di Rienzo M, Bonsignore MR et al. Autonomic cardiac regulation in obstructive sleep apnea syndrome: evidence from spontaneous baroreflex analysis during sleep. *J Hypertens.* 1997;15:1621-1626.
266. Podszuz T, Becker H, Figura M et al. The influence of nCPAP therapy on pulmonary arterial pressure in patients with sleep apnea syndrome. *sleep Res.* 1988;7:234.
267. Stott F.D, Teny V.G, Hornour A.J. Factors determining the design and construction of portable pressure transducer system. *Postgrad Med.* 1976;52:97-99.
268. Mortara A, La Rovere MT, Pinna GD et al. Arterial baroreflex modulation of heart rate in chronic heart failure: clinical and hemodynamic correlates and prognostic implications. *Circulation.* 1997;96:3450-3458.
269. Peter J. Sleep apnea and cardiovascular diseases. In: Guilleminault C, Partinen M, editors. Obstructive sleep apnea syndrome: clinical research and treatment. New York: Raven Press, 1990: 81-98.
270. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Montano N et al. Contribution of tonic chemoreflex activation to sympathetic activity and blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation.* 1998;97:943-945.
271. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Cooley RL et al. Sympathetic activity in obese subjects with and without obstructive sleep apnea. *Circulation.* 1998;98:772-776.
272. Carlson JT, Hedner JA, Sellgren J et al. Depressed baroreflex sensitivity in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154:1490-1496.
273. Narkiewicz K, Pesek CA, Kato M et al. Baroreflex control of sympathetic nerve activity and heart rate in obstructive sleep apnea. *Hypertension.* 1998;32:1039-1043.
274. Louro F, Lopez Agreda J, Ortiz P et al. Baroreceptors implication in hypertensive patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). *Eur J Int Med.* 1997;8:115.
275. Ziegler MG, Nelesen RA, Mills PJ et al. The effect of hypoxia on baroreflexes and pressor sensitivity in sleep apnea and hypertension. *Sleep.* 1995;18:859-865.

276. Nakagawa M, Takahashi N, Ooie T et al. Development of a new method for assessing the cardiac baroreflex: response to downward tilting in patients with diabetes mellitus. *Heart*. 2001;86:643-648.
277. Sforza E, Parchi P, Contin M et al. Do autonomic cardiovascular reflexes predict the nocturnal rise in blood pressure in obstructive sleep apnea syndrome? *Blood Press*. 1994;3:295-302.
278. Carlson JT, Hedner J, Elam M et al. Augmented resting sympathetic activity in awake patients with obstructive sleep apnea. *Chest*. 1993;103:1763-1768.
279. Voogel AJ, van Steenwijk RP, Karemaker JM et al. Effects of treatment of obstructive sleep apnea on circadian hemodynamics. *J Auton Nerv Syst*. 1999;77:177-183.
280. Kaye DM, Mansfield D, Aggarwal A et al. Acute effects of continuous positive airway pressure on cardiac sympathetic tone in congestive heart failure. *Circulation*. 2001;103:2336-2338.
281. Narkiewicz K, Kato M, Phillips BG et al. Nocturnal continuous positive airway pressure decreases daytime sympathetic traffic in obstructive sleep apnea. *Circulation*. 1999;100:2332-2335.
282. Bonsignore MR, Parati G, Insalaco G et al. Continuous positive airway pressure treatment improves baroreflex control of heart rate during sleep in severe obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:279-286.
283. Head GA. Cardiac baroreflexes and hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1994;21:791-802.
284. Munakata M, Aihara A, Imai Y et al. Increased gain in baroreceptor-heart rate reflex in patients with primary aldosteronism. *J Hypertens*. 1995;13:1648-1653.
285. Parati G, Pomidossi G, Albini F et al. Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target-organ damage in hypertension. *J Hypertens*. 1987;5:93-98.
286. Takeshita A, Tanaka S, Kuroiwa A et al. Reduced baroreceptor sensitivity in borderline hypertension. *Circulation*. 1975;51:738-742.
287. Pickering TG, Gribbin B, Oliver DO. Baroreflex sensitivity in patients on long-term haemodialysis. *Clin Sci*. 1972;43:645-657.
288. Wang W. Chronic administration of aldosterone depresses baroreceptor reflex function in the dog. *Hypertension*. 1994;24:571-575.
289. Mancina G, Grassi G, Parati G et al. Evaluating sympathetic activity in human hypertension. *J Hypertens Suppl*. 1993;11 Suppl 5:S13-S19.

290. Miyajima E, Yamada Y, Yoshida Y et al. Muscle sympathetic nerve activity in renovascular hypertension and primary aldosteronism. *Hypertension*. 1991;17:1057-1062.
291. Reid IA. Interactions between ANGII, sympathetic nervous system and baroreceptor reflexes in regulation of blood pressure. *Am J Physiol*. 1992;262:E763.
292. Guo GB, Abboud FM. Angiotensin II attenuates baroreflex control of heart rate and sympathetic activity. *Am J Physiol*. 1984;246:H80-H89.
293. López-Vidriero Tejedor E, López-Vidriero Abelló E, Rodríguez FJ. Effect of different antihypertensive drugs on baroreflex sensitivity. *Journal of hypertension*. 2003;21:s27-s28.
294. Surawicz B. Role of electrolytes in etiology and management of cardiac arrhythmias. *Prog Cardiovasc Dis*. 1966;8:364-386.
295. Francis J, Weiss RM, Wei SG et al. Central mineralocorticoid receptor blockade improves volume regulation and reduces sympathetic drive in heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001;281:H2241-H2251.
296. Kasama S, Toyama T, Kumakura H et al. Spironolactone improves cardiac sympathetic nerve activity and symptoms in patients with congestive heart failure. *J Nucl Med*. 2002;43:1279-1285.
297. Timmermans PB, Kwa HY, Ali FK et al. Prazosin and its analogues UK-18,596 and UK-33,274: a comparative study on cardiovascular effects and alpha-adrenoceptor blocking activities. *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 1980;245:218-235.
298. Vincent J, Elliott HL, Meredith PA et al. Doxazosin, an alpha 1-adrenoceptor antagonist: pharmacokinetics and concentration-effect relationships in man. *Br J Clin Pharmacol*. 1983;15:719-725.
299. Cambridge D, Davey MJ, Massingham R. Prazosin, a selective antagonist of post-synaptic alpha-adrenoceptors [proceedings]. *Br J Pharmacol*. 1977;59:514P-515P.
300. Dubcovich ML. Pharmacological differences between the alpha pre-synaptic adrenoceptors in the peripheral and central nervous system. In: Langer SZ, editor. *Presynaptic receptors*. New York: Raven Press, 1979: 29-36.
301. Young RA, Brogden RN. Doxazosin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in mild or moderate hypertension. *Drugs*. 1988;35:525-541.
302. Lund-Johansen P, Omvik P, Haugland H. Acute and chronic haemodynamic effects of doxazosin in hypertension at rest and during exercise. *Br J Clin Pharmacol*. 1986;21 Suppl 1:45S-54S.

303. Elliott HL, Meredith PA, Sumner DJ et al. A pharmacodynamic and pharmacokinetic assessment of a new alpha-adrenoceptor antagonist, doxazosin (UK33274) in normotensive subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 1982;13:699-703.
304. Wilner KD, Ziegler MG. Effects of alpha 1 inhibition on renal blood flow and sympathetic nervous activity in systemic hypertension. *Am J Cardiol.* 1987;59:82G-86G.
305. The fifth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC V). *Arch Intern Med.* 1993;153:154-183.
306. The treatment of mild hypertension study. A randomized, placebo-controlled trial of a nutritional-hygienic regimen along with various drug monotherapies. The Treatment of Mild Hypertension Research Group. *Arch Intern Med.* 1991;151:1413-1423.
307. Neaton JD, Grimm RH, Jr., Prineas RJ et al. Treatment of Mild Hypertension Study. Final results. Treatment of Mild Hypertension Study Research Group. *JAMA.* 1993;270:713-724.
308. Lee D, Lu Z, DeQuattro V. Neural mechanisms in primary hypertension. Efficacy of alpha-blockade with doxazosin during stress. *AJH.* 1995;9:47-53.
309. Mulvihill-Wilson J, Gaffney FA, Pettinger WA et al. Hemodynamic and neuroendocrine responses to acute and chronic alpha-adrenergic blockade with prazosin and phenoxybenzamine. *Circulation.* 1983;67:383-393.
310. Guthrie GP, Jr., Koenig SH, Kotchen TA. Prazosin as initial antihypertensive therapy: correlates of sympathetic function. *Am J Cardiol.* 1984;53:29A-31A.
311. Reid JL, Rubin PC. catecholamines and blood pressure. In: Trendelenburg U, editor. Catecholamines II. Berlin: Springer-Verlag, 1989: 319-356.
312. Ramage AG. A comparison of the effects of doxazosin and alfuzosin with those of urapidil on preganglionic sympathetic nerve activity in anaesthetised cats. *Eur J Pharmacol.* 1986;129:307-314.
313. Jacobs MC, Lenders JW, Willemsen JJ et al. Chronic alpha-1-adrenergic blockade increases sympathoneural but not adrenomedullary activity in patients with essential hypertension. *J Hypertens.* 1995;13:1837-1841.
314. Kawano Y, Tochikubo O, Watanabe M. Doxazosin suppresses the morning increase in blood pressure and sympathetic nervous activity un patients with essential hypertension. *Hypertens Res.* 1997;20:149.
315. Chris W, Bratteli M, Stephen P.Glasser. Effect of Doxazosin on Arterial Elasticity:Functional versus Structural Changes. , 2002;42:1105-1108. *Journal of Clinical Pharmacology.* 2002;42:1105-1108.

316. Singleton W, Saxton CA, Hernandez J et al. Postjunctional selectivity of alpha-blockade with prazosin, trimazosin, and UK-33,274 in man. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1982;4 Suppl 1:S145-S151.
317. de Leeuw PW, van Es PN, De Bos R et al. Acute renal effects of doxazosin in man. *Br J Clin Pharmacol.* 1986;21 Suppl 1:41S-43S.
318. Shionoiri H, Yasuda G, Yoshimura H et al. Antihypertensive effects and pharmacokinetics of single and consecutive administration of doxazosin in patients with mild to moderate essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1987;10:90-95.
319. Sakata K, Shirotani M, Yoshida H et al. Effects of amlodipine and cilnidipine on cardiac sympathetic nervous system and neurohormonal status in essential hypertension. *Hypertension.* 1999;33:1447-1452.
320. Korner PI, Anderson WP, Blombery PA et al. Action of propranolol on arterial pressure and on cardiovascular reflexes. *Drugs.* 1976;11 SUPPL 1:143-150.
321. Pickering TG, Gribbin B, Petersen ES et al. Effects of autonomic blockade on the baroreflex in man at rest and during exercise. *Circ Res.* 1972;30:177-185.
322. Takeshita A, Tanaka S, Nakamura M. Effects of propranolol on baroreflex sensitivity in borderline hypertension. *Cardiovasc Res.* 1978;12:148-151.
323. Watson RD, Stallard TJ, Littler WA. Effects of beta-adrenoreceptor antagonists on sino-aortic baroreflex sensitivity and blood pressure in hypertensive man. *Clin Sci (Lond).* 1979;57:241-247.
324. Simon G, Kiowski W, Julius S. Effect of beta adrenoceptor antagonists on baroreceptor reflex sensitivity in hypertension. *Clin Pharmacol Ther.* 1977;22:293-298.
325. Parati G, Pomidossi G, Grassi G et al. Mechanisms of antihypertensive action of beta-adrenergic blocking drugs: evidence against potentiation of baroreflexes. *Eur Heart J.* 1983;4 Suppl D:19-25.
326. Julius S, Pascual AV, London R. Role of parasympathetic inhibition in the hyperkinetic type of borderline hypertension. *Circulation.* 1971;44:413-418.
327. Furlan R, Guzzetti S, Crivellaro W et al. Continuous 24-hour assessment of the neural regulation of systemic arterial pressure and RR variabilities in ambulant subjects. *Circulation.* 1990;81:537-547.
328. Chakko S, Mulingtapang RF, Huikuri HV et al. Alterations in heart rate variability and its circadian rhythm in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy free of coronary artery disease. *Am Heart J.* 1993;126:1364-1372.

329. Bristow JD, Honour AJ, Pickering GW et al. Diminished baroreflex sensitivity in high blood pressure. *Circulation*. 1969;39:48-54.
330. Eckberg DL. Carotid baroreflex function in young men with borderline blood pressure elevation. *Circulation*. 1979;59:632-636.
331. Coker R, Koziell A, Oliver C et al. Does the sympathetic nervous system influence sinus arrhythmia in man? Evidence from combined autonomic blockade. *J Physiol*. 1984;356:459-464.
332. Cook JR, Bigger JT, Jr., Kleiger RE et al. Effect of atenolol and diltiazem on heart period variability in normal persons. *J Am Coll Cardiol*. 1991;17:480-484.
333. Vesalainen RK, Kantola IM, Airaksinen KE et al. Vagal cardiac activity in essential hypertension: the effects of metoprolol and ramipril. *Am J Hypertens*. 1998;11:649-658.
334. Bittiner SB, Smith SE. Beta-adrenoceptor antagonists increase sinus arrhythmia, a vagotonic effect. *Br J Clin Pharmacol*. 1986;22:691-695.
335. Pomeranz B, Macaulay RJ, Caudill MA et al. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol*. 1985;248:H151-H153.
336. Akselrod S, Gordon D, Madwed JB et al. Hemodynamic regulation: investigation by spectral analysis. *Am J Physiol*. 1985;249:H867-H875.
337. Tarazi RC, Dustan HP. Beta adrenergic blockade in hypertension. Practical and theoretical implications of long-term hemodynamic variations. *Am J Cardiol*. 1972;29:633-640.
338. Cruikshank J, Prichard B. Baroreflex resetting. In: Cruikshank J, Prichard B, editors. Beta-blockers in clinical practice. London: Churchill Livingstone, 1988: 296-297.
339. Deering AH, Harron DW, Riddell JG et al. Effect of acute administration of propranolol and atenolol on baroreflex function in normal man. *Eur J Clin Pharmacol*. 1988;35:607-612.
340. Krediet RT, Dunning AJ. Baroreflex sensitivity in hypertension during beta-adrenergic blockade. *Br Heart J*. 1979;41:106-110.
341. Yoshino H, Curran-Everett DC, Hong SK et al. Altered heart rate-arterial pressure relation during head-out water immersion in conscious dog. *Am J Physiol*. 1988;254:R595-R601.
342. Zimmerman BG, Sybertz EJ, Wong PC. Interaction between sympathetic and renin-angiotensin system. *J Hypertens*. 1984;2:581-587.

343. Mancia G, Saino A, Grassi G. Interactions between the sympathetic nervous system and the renin-angiotensin system. In: Laragh J, Brenner B, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. New York: Raven Press, 1995: 399-407.
344. Grassi G, Cattaneo BM, Seravalle G et al. Effects of chronic ACE inhibition on sympathetic nerve traffic and baroreflex control of circulation in heart failure. *Circulation*. 1997;96:1173-1179.
345. Takeishi Y, Atsumi H, Fujiwara S et al. ACE inhibition reduces cardiac iodine-123-MIBG release in heart failure. *J Nucl Med*. 1997;38:1085-1089.
346. Osterziel KJ, Rohrig N, Dietz R et al. Influence of captopril on the arterial baroreceptor reflex in patients with heart failure. *Eur Heart J*. 1988;9:1137-1145.
347. Osterziel KJ, Dietz R, Schmid PG. ACE inhibition improves vagal reactivity in patients with heart failure. *Am Heart J*. 1990;120:1120-1129.
348. Binkley P, Hass G, Starling R et al. Sustained augmentation of parasympathetic tone with angiotensin converting enzyme inhibition in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1993;21:655-661.
349. Anderson EA, Sinkey CA, Lawton WJ et al. Elevated sympathetic nerve activity in borderline hypertensive humans. Evidence from direct intraneural recordings. *Hypertension*. 1989;14:177-183.
350. Yamada Y, Miyajima E, Tochikubo O et al. Age-related changes in muscle sympathetic nerve activity in essential hypertension. *Hypertension*. 1989;13:870-877.
351. Esler M, Jennings G, Lambert G. Noradrenaline release and the pathophysiology of primary human hypertension. *Am J Hypertens*. 1989;2:140S-146S.
352. Sakata K, Shirotani M, Yoshida H et al. Comparison of effects of enalapril and nitrendipine on cardiac sympathetic nervous system in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:438-443.
353. López-Vidriero Tejedor E, Rodríguez FJ, López-Vidriero Abelló E. Evaluation of the Hemodynamic changes in 150 hypertensive patients by means of non invasive procedures. *European Journal of Clinical Investigation*. 2001;31:6.
354. López-Vidriero Abelló E, López-Vidriero Tejedor E, Rodríguez FJ. Efecto del tratamiento hipotensor con calcioantagonistas dihidropiridínicos, inhibidores de la ECA, betabloqueantes, antagonistas de la angiotensina II, alfabloqueantes en la sensibilidad de los barorreceptores. *Hipertensión*. 2003;20:104-147.

355. Matsukawa T, Gotoh E, Minamisawa K et al. Effects of intravenous infusions of angiotensin II on muscle sympathetic nerve activity in humans. *Am J Physiol.* 1991;261:R690-R696.
356. Matsukawa T, Gotoh E, Miyajima E et al. Angiotensin II inhibits baroreflex control of muscle sympathetic nerve activity and the heart rate in patients with essential hypertension. *J Hypertens Suppl.* 1988;6:S501-S504.
357. Reid IA. Actions of angiotensin II on the brain: mechanisms and physiologic role. *Am J Physiol.* 1984;246:F533-F543.
358. Stein RD, Stephenson RB, Weaver LC. Central actions of angiotensin II oppose baroreceptor-induced sympathoinhibition. *Am J Physiol.* 1984;246:R13-R19.
359. Grassi G, Mancia G. Arterial baroreflexes and other cardiovascular reflexes in hypertension. In: Swales J, editor. Textbook of hypertension. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1994: 394-408.
360. Grassi G, Cattaneo BM, Seravalle G et al. Baroreflex control of sympathetic nerve activity in essential and secondary hypertension. *Hypertension.* 1998;31:68-72.
361. Zimmerman BG, Gomer SK, Liao JC. Action of angiotensin on vascular adrenergic nerve endings: facilitation of norepinephrine release. *Fed Proc.* 1972;31:1344-1350.
362. Story DF, Ziogas J. Interaction of angiotensin with noradrenergic neuroeffector transmission. *Trends Pharmacol Sci.* 1987;8:269-271.
363. Lewis GP, Reit E. The action of angiotensin and bradykinin on the superior cervical ganglion of the cat. *J Physiol.* 1965;179:538-553.
364. Zusman RM. Renin- and non-renin-mediated antihypertensive actions of converting enzyme inhibitors. *Kidney Int.* 1984;25:969-983.
365. Gruber KA, Callahan MF, Eskridge-Sloop SL. Central administration of angiotensin II receptor antagonists and arterial pressure regulation: a note of caution. *Life Sci.* 1992;50:1497-1502.
366. Grassi G, Seravalle G, Cattaneo BM et al. Sympathetic activation and loss of reflex sympathetic control in mild congestive heart failure. *Circulation.* 1995;92:3206-3211.
367. Degli Espositi E, Chiarini C, Masi A et al. The effects of captopril on blood pressure in essential hypertensive patients with low or normal renin activity. *Clin Exp Hypertens.* 1981;3:439-454.
368. Weinberger MH. Role of sympathetic nervous system activity in the blood pressure response to long-term captopril therapy in severely hypertensive patients. *Am J Cardiol.* 1982;49:1542-1543.

369. Morioka S, Simon G, Cohn JN. Cardiac and hormonal effects of enalapril in hypertension. *Clin Pharmacol Ther.* 1983;34:583-589.
370. Mitchell HC, Pettinger WA, Gianotti L et al. Further studies on the hypernoradrenergic state of treated hypertensives: effect of captopril. *Clin Exp Hypertens A.* 1983;5:1611-1627.
371. Valles P, Matas S, Bronsoks A et al. ACE-inhibition effects on adrenergic parameters in moderate essential hypertension. *Kidney Int.* 1996;12 (supp55):S104-S106.
372. Morganti A, Grassi G, Giannattasio C et al. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition on cardiovascular regulation during reflex sympathetic activation in sodium-replete patients with essential hypertension. *J Hypertens.* 1989;7:825-835.
373. Grassi G, Turri C, Dell'Oro R et al. Effect of chronic angiotensin converting enzyme inhibition on sympathetic nerve traffic and baroreflex control of the circulation in essential hypertension. *J Hypertens.* 1998;16:1789-1796.
374. Matsumura K, Averill DB, Ferrario CM. Angiotensin II acts at AT1 receptors in the nucleus of the solitary tract to attenuate the baroreceptor reflex. *Am J Physiol.* 1998;275:R1611-R1619.
375. Heusser K, Vitkovsky J, Schmieder RE et al. AT1 antagonism by eprosartan lowers heart rate variability and baroreflex gain. *Auton Neurosci.* 2003;107:45-51.
376. Ligtenberg G, Blankestijn PJ, Oey PL et al. Reduction of sympathetic hyperactivity by enalapril in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med.* 1999;340:1321-1328.
377. Brooks VL. Chronic infusion of angiotensin II resets baroreflex control of heart rate by an arterial pressure-independent mechanism. *Hypertension.* 1995;26:420-424.
378. Klein H, Oey PL, Ligtenberg G et al. Enalapril and losartan are equally effective in reducing sympathetic hyperactivity in chronic renal failure. *J Hypertens.* 2000;18:S89.
379. Goodfriend TL, Elliott ME, Catt KJ. Angiotensin receptors and their antagonists. *N Engl J Med.* 1996;334:1649-1654.
380. Lindqvist M, Kahan T, Melcher A et al. Acute and chronic calcium antagonist treatment elevates sympathetic activity in primary hypertension. *Hypertension.* 1994;24:287-296.
381. Hamada T, Watanabe M, Kaneda T et al. Evaluation of changes in sympathetic nerve activity and heart rate in essential hypertensive patients induced by amlodipine and nifedipine. *J Hypertens.* 1998;16:111-118.
382. Averill DB, Diz D. Angiotensin peptides and baroreflex control of sympathetic outflow: pathways and mechanisms of the medulla oblongata. *Brain Res Bull.* 2000;51:119-128.

383. Heesch CM, Crandall ME, Turbek JA. Converting enzyme inhibitors cause pressure-independent resetting of baroreflex control of sympathetic outflow. *Am J Physiol.* 1996;270:R728-R737.
384. Xu L, Brooks VL. Sodium intake, angiotensin II receptor blockade, and baroreflex function in conscious rats. *Hypertension.* 1997;29:450-457.
385. Gaudet E, Godwin SJ, Head GA. Effects of central infusion of ANG II and losartan on the cardiac baroreflex in rabbits. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2000;278:H558-H566.
386. Allen AM, MacGregor DP, McKinley MJ et al. Angiotensin II receptors in the human brain. *Regul Pept.* 1999;79:1-7.
387. Marshall FH, Clark SA, Michel AD et al. Binding of angiotensin antagonists to rat liver and brain membranes measured ex vivo. *Br J Pharmacol.* 1993;109:760-764.
388. Zhuo J, Song K, Abdelrahman A et al. Blockade by intravenous losartan of AT1 angiotensin II receptors in rat brain, kidney and adrenals demonstrated by in vitro autoradiography. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1994;21:557-567.
389. Takai S, Song K, Tanaka T et al. Antinociceptive effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and an angiotensin II receptor antagonist in mice. *Life Sci.* 1996;59:L331-L336.
390. Nishimura Y, Ito T, Hoe K et al. Chronic peripheral administration of the angiotensin II AT(1) receptor antagonist candesartan blocks brain AT(1) receptors. *Brain Res.* 2000;871:29-38.
391. Polidori C, Ciccocioppo R, Nisato D et al. Evaluation of the ability of irbesartan to cross the blood-brain barrier following acute intragastric treatment. *Eur J Pharmacol.* 1998;352:15-21.
392. Struck J, Muck P, Trubger D et al. Effects of selective angiotensin II receptor blockade on sympathetic nerve activity in primary hypertensive subjects. *J Hypertens.* 2002;20:1143-1149.
393. Greenwood JP, Scott EM, Stoker JB et al. Hypertensive left ventricular hypertrophy: relation to peripheral sympathetic drive. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:1711-1717.
394. Izzo JL, Jr., Taylor AA. The sympathetic nervous system and baroreflexes in hypertension and hypotension. *Curr Hypertens Rep.* 1999;1:254-263.
395. Baker KM, Booz GW, Dostal DE. Cardiac actions of angiotensin II: Role of an intracardiac renin-angiotensin system. *Annu Rev Physiol.* 1992;54:227-241.
396. Rongen GA, Brooks S, Ando S. Neural and hypotensive effects of angiotensin II receptor blockade. *Hypertension.* 1998;31:378-383.

397. Erdos EG. The angiotensin I converting enzyme. *Fed Proc.* 1977;36:1760-1765.
398. Gainer JV, Morrow JD, Loveland A et al. Effect of bradykinin-receptor blockade on the response to angiotensin-converting-enzyme inhibitor in normotensive and hypertensive subjects. *N Engl J Med.* 1998;339:1285-1292.
399. Quadri F, Baurle L, Heuser W et al. Centrally bradykinin B2-receptor-induced hypertensive and positive chronotropic effects are mediated via activation of the sympathetic nervous system. *J Hypertens.* 1999;17:1265-1271.
400. López-Vidriero Abelló E, López-Vidriero Tejedor E, Rodríguez FJ. Diferencia de los I.E.C.A.S y los bloqueantes de los receptores de la angiotensina II en la distensibilidad central (C1) y periférica (C2). *Hipertensión.* 2002;19:159-160.
401. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial--the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet.* 2000;355:1582-1587.
402. Abernethy DR, Schwartz JB. Calcium-antagonist drugs. *N Engl J Med.* 1999;341:1447-1457.
403. Lefrandt JD, Heitmann J, Sevre K et al. The effects of dihydropyridine and phenylalkylamine calcium antagonist classes on autonomic function in hypertension: the VAMPHYRE study. *Am J Hypertens.* 2001;14:1083-1089.
404. Siche JP, Baguet JP, Fagret D et al. Effects of amlodipine on baroreflex and sympathetic nervous system activity in mild-to-moderate hypertension. *Am J Hypertens.* 2001;14:424-428.
405. Tomiyama H, Kimura Y, Sakuma Y et al. Effects of an ACE inhibitor and a calcium channel blocker on cardiovascular autonomic nervous system and carotid distensibility in patients with mild to moderate hypertension. *Am J Hypertens.* 1998;11:682-689.
406. Pagani M, Montano N, Porta A et al. Relationship between spectral components of cardiovascular variabilities and direct measures of muscle sympathetic nerve activity in humans. *Circulation.* 1997;95:1441-1448.
407. van de BP, Montano N, Zimmerman B et al. Relationship between repeated measures of hemodynamics, muscle sympathetic nerve activity, and their spectral oscillations. *Circulation.* 1997;96:4326-4332.
408. Spence JD, Munoz C, Huff MW et al. Effect of amlodipine on hemodynamic and endocrine responses to mental stress. *Am J Hypertens.* 2000;13:518-522.

409. de Champlain J, Karas M, Nguyen P et al. Different effects of nifedipine and amlodipine on circulating catecholamine levels in essential hypertensive patients. *J Hypertens.* 1998;16:1357-1369.
410. Kuwahara T, Hamada M, Hiwada K. Direct evidence of impaired cardiac sympathetic innervation in essential hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *J Nucl Med.* 1998;39:1486-1491.
411. Minami J, Ishimitsu T, Kawano Y et al. Effects of amlodipine and nifedipine retard on autonomic nerve activity in hypertensive patients. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1998;25:572-576.
412. Sasaguri M, Matsumoto N, Noda K et al. Amlodipine lowers blood pressure without increasing sympathetic activity or activating the renin-angiotensin system in patients with essential hypertension. *Eur J Clin Pharmacol.* 1997;53:197-201.
413. Goldsmith SR. Effect of amlodipine on norepinephrine kinetics and baroreflex function in patients with congestive heart failure. *Am Heart J.* 1997;134:13-19.

BARORREFLEJO EN LA HIPERTENSION ARTERIAL. BASES ANATOMOFUNCIONALES Y APLICACIÓN CLINICA

Se realiza una detallada descripción anatómica tanto micro como macroscópica del arco barorreflejo de alta presión desde su comienzo en el seno carotídeo, sus aferencias vagosofaríngeas al núcleo del tracto solitario bulbar y las eferencias correspondientes tanto cardíacas como vasculares. También se detalla la fisiología del barorreflejo y su fisiopatología profundizando en lo concerniente a la hipertensión arterial. Además se describen los diferentes modelos de hipertensión que se eligieron para el estudio clínico, que corresponden a la hipertensión de bata blanca (BB), hipertensión por hiperaldosteronismo primario (HA), hipertensión esencial (HE) y el síndrome de apnea del sueño (SAOS). Se analizan los diversos métodos que se emplean en la medida de la sensibilidad de los barorreceptores (SBR) haciendo una descripción detallada del sistema atraumático que se empleó (índice alfa, por análisis espectral de la onda de presión arterial con Finapres). Se realizaron dos estudios retrospectivos pareados para edad, sexo y masa corporal. En el primero se analizan los diferentes tipos de hipertensión y su tratamiento en general a 3 meses y un grupo de sanos como control: 23 sanos, 28 BB (no se tratan), 11 SAOS tratados con presión positiva continua de aire nocturna (CPAP), 43 HA tratados con espironolactona (ES) y 144 HE grados I-II tratados con cualquier antihipertensivo en general (TT). Y el segundo, en el que se profundiza en el tratamiento de la HE con los diferentes fármacos disponibles en el mercado a 3 meses: 214 HE tratados con: antagonistas del calcio 28 (AC), con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECAS) 99, con beta bloqueantes (bB) 38, con alfa bloqueantes (aB) 14 y con antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARAI) 35. Como resultados obtuvimos que la SBR en la BB está aumentada vs sanos, en SAOS vs sanos se encuentra muy disminuida normalizándose tras tratamiento con CPAP, en HE vs sanos está disminuida y se normaliza con su tratamiento general, todos ello de manera significativa y que en HA vs sanos se encuentra en rangos de normalidad y se mantiene así tras su tratamiento con espironolactona. Profundizando en el tratamiento de la HE los aB son los que más aumentan la SBR significativamente, tanto los bB como los IECAS la aumentan pero no significativamente y el único grupo que la empeora son los AC. Como conclusión general podemos afirmar que la SBR tiene gran relevancia en aquellas situaciones en las que está implicada la actividad simpática

PALABRAS CLAVE: hipertensión, barorreflejo, síndrome de apnea del sueño (SAOS)

BAROREFLEX IN ARTERIAL HYPERTENSION. ANATOMOFUNCTIONAL BASES AND CLINIC APPLICATION

A detailed macro and microscopic anatomic description of the high pressure baroreflex arch is done from its beginning in sinus caroticum, its vagoglosopharyngeal afferences to the nuclei of tractus solitarius in medulla oblonga and the efferences to the cardiac and vascular system. Moreover, physiology and pathophysiology of baroreflex is detailed specifically in that related to hypertension. The different models of hypertension that were chosen for the clinic study are also detailed, corresponding to white coat hypertension (WC), hypertension due to primary hyperaldosteronism (HA), essential hypertension (EH) and sleep apnoea syndrome (SAOS). Different methods used to measure baroreflex sensitivity are described, focusing in that non invasive we used (alpha index, by spectral analysis of blood pressure wave with Finapres). Two retrospective studies were developed, matched for age, gender and body mass. First, different models of hypertension are analyzed together with their treatment after 3 months and controlled with healthy normotensive volunteers (NT): 23 NT, 28 WC (non treated), 11 SAOS treated with nocturnal continuous positive air pressure (CPAP), 43 HA treated with spironolactone (SP) y 144 EH stage I-II treated with any antihypertensive drug (TT). And the second, focusing in the different antihypertensive drugs available after 3 months of treatment: 214 EH treated with: calcium antagonist 28 (CA), with angiotensin conversion enzyme inhibitors (ACEI) 99, with beta blockers (bB) 38, with alpha blockers (aB) 14 and with angiotensin II receptor blockers (ARB) 35. Our results were that BRS is increased in WC vs NT, in SAOS vs NT is very decreased and normalize after treatment with CPAP, in EH vs NT is decreased and normalize with the general treatment TT, all differences were significant, and in HA vs NT, BRS is on normal ranges and it doesn't vary after SP. Focusing in EH treatment, aB were the drugs which achieved a greater significant increase in BRS, bB and ACEI increased it non significantly and the only group which worsened it were the CA. As a general conclusion we are able to assert that BRS has a great relevance in those situations where sympathetic activity is involved.

KEY WORDS: hypertension, baroreflex, sleep apnea syndrome (OSAS)