

**RELACION ENTRE MARCADORES DE ACTIVIDAD SIMPÁTICA Y  
PARASIMPÁTICA EN EL REGISTRO HOLTER DE 24 HORAS Y PATRONES DE  
COMPORTAMIENTO DE PRESIÓN EN EL REGISTRO AMBULATORIO DE LA  
PRESIÓN ARTERIAL SIMULTÁNEO**

**JUAN RAMÓN BETANCOURT**

**FACULTAD DE MEDICINA  
ESCUELA DE POSTGRADOS CLÍNICOS MEDICINA**

**MEDELLÍN**

**2013**

**RELACIÓN ENTRE MARCADORES DE ACTIVIDAD SIMPÁTICA Y  
PARASIMPÁTICA EN EL REGISTRO HOLTER DE 24 HORAS Y PATRONES DE  
COMPORTAMIENTO DE PRESIÓN EN EL REGISTRO AMBULATORIO DE LA  
PRESIÓN ARTERIAL SIMULTÁNEO**

**JUAN RAMÓN BETANCOURT MARADIAGA**

**ASESOR**

**DR MAURICIO DUQUE RAMÍREZ  
CARDIÓLOGO ELECTROFISIÓLOGO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD CES óESCUELA DE POSTGRADOS CLÍNICOS MEDICINA**

**Trabajo de grado para optar el título de Cardiólogo Clínico**

**MEDELLÍN**

**2013**

## **AGRADECIMIENTOS**

**A mis Padres**

**A Kalinka y Violeta**

**A mis profesores y maestros de Cardiología**

## **CONTENIDO**

	<b>pág.</b>	
<b>GLOSARIO</b>	<b>1</b>	
<b>RESUMEN</b>	<b>2</b>	
<b>1. JUSTIFICACIÓN</b>	<b>4</b>	
<b>2. HIPÓTESIS</b>	<b>7</b>	
<b>3. OBJETIVOS</b>	<b>7</b>	
<b>3.1. OBJETIVOS GENERALES</b>		<b>7</b>
<b>3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b>	<b>7</b>	
<b>4. MARCO TEÓRICO</b>	<b>8</b>	
<b>5. METODOLOGÍA</b>	<b>24</b>	
<b>5.1. Tipo de estudio</b>	<b>24</b>	
<b>5.2. Población</b>	<b>24</b>	
<b>5.3. Diseño muestral</b>	<b>24</b>	
<b>5.4. Descripción de las variables</b>	<b>25</b>	
<b>5.4.1. Diagrama de las variables</b>	<b>25-27</b>	
<b>5.4.2. Tabla de variables</b>	<b>27</b>	
<b>5.5 Fuentes de Información</b>	<b>27</b>	
<b>5.51 Instrumento de Recolección de Información</b>	<b>27</b>	
<b>5.52 Proceso de obtención de la Información</b>	<b>27</b>	
<b>5.6 Prueba Piloto</b>	<b>28</b>	
<b>5.7 Control de errores y sesgos</b>	<b>28</b>	
<b>5.8 Técnicas de Procesamiento y Análisis de los datos</b>	<b>28</b>	
<b>6. CONSIDERACIONES ÉTICAS</b>	<b>29</b>	
<b>7. RESULTADOS</b>	<b>30</b>	
<b>8. DISCUSIÓN</b>	<b>50</b>	
<b>9. CONCLUSIONES</b>	<b>53</b>	
<b>10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>55</b>	
<b>11. ANEXOS</b>	<b>59</b>	

## LISTA DE TABLAS

<b>TABLA</b>	<b>pág.</b>
<b>Tabla 1. Medidas estadísticas en el dominio de tiempo</b>	<b>13</b>
<b>Tabla 2. Medidas estadísticas en el dominio de Frecuencia</b>	<b>13</b>
<b>Tabla 3. Clasificación HTA en monitoria MAPA</b>	<b>16</b>
<b>Tabla 4. Medidas dominio de Tiempo</b>	<b>26</b>
<b>Tabla 5. Medidas de Análisis Espectral</b>	<b>26</b>
<b>Tabla 6. Tabla de Variables</b>	<b>26-27</b>
<b>Tabla 7. Estadísticas descriptivas</b>	<b>31-32</b>
<b>Tabla 8. Análisis Univariado Variables Categóricas HOLTER</b>	<b>32-33</b>
<b>Tabla 9. Análisis Univariado Variables Categóricas MAPA.</b>	<b>34</b>
<b>Tabla 10. Análisis Bivariado Efecto Dipper.</b>	<b>42</b>
<b>Tabla 10.1 Análisis Bivariado Efecto Dipper.</b>	<b>42-43</b>
<b>Tabla 11. Análisis Bivariado Efecto Bata blanca.</b>	<b>44</b>
<b>Tabla 11.1 Análisis Bivariado Efecto Bata blanca.</b>	<b>44-45</b>
<b>Tabla 12. Análisis Bivariado Efecto Pico Matutino.</b>	<b>46</b>
<b>Tabla 12.1 Análisis Bivariado Efecto Pico Matutino.</b>	<b>46-47</b>
<b>Tabla 13. Análisis Regresión Múltiple Efecto Dipper.</b>	<b>48</b>
<b>Tabla 14. Análisis Multivariado Efecto Bata blanca.</b>	<b>49</b>
<b>Tabla 15. Análisis Multivariado Efecto Pico Matutino.</b>	<b>50</b>

## **LISTA DE ANEXOS**

<b>Anexo</b>	<b>pág.</b>
<b>Anexo A. Formato de recolección de información</b>	<b>59</b>

## **GLOSARIO**

MAPA	Monitoria ambulatoria de la presión arterial
Test de Holter o Holter	Monitoria electrocardiográfica ambulatoria de 24 horas
TAS	Presión arterial sistólica
TAD	Presión arterial diastólica
TAM	Presión arterial media
PP	Presión de pulso: la diferencia entre la presión sistólica y diastólica
FC	Frecuencia Cardiaca
MACCE	Eventos cerebrales y cardiovasculares mayores (infarto fatal y no fatal, evento cerebrovascular)
ECV	Evento cerebrovascular
IAM	Infarto agudo de Miocardio
HTA	Hipertensión arterial
RAAS	Sistema renina angiotensina aldosterona
SNA	Sistema nervioso autónomo

## **RESUMEN**

La utilización de las medidas de actividad autonómica en el Holter ha sido tema de múltiples discusiones; en ciertas situaciones clínicas demuestra una clara relación con desenlaces clínicos importantes, lo que nos lleva a pensar si existen relaciones entre los diferentes índices de actividad simpática y parasimpática en los dominios de tiempo y frecuencia y los distintos patrones de comportamiento de la presión arterial. Este estudio buscó establecer una relación entre los índices de actividad simpática y parasimpática en el dominio de tiempo y de frecuencia derivados del análisis del Holter, con los patrones de comportamiento tensional evaluados en la monitoria ambulatoria de presión arterial MAPA.

Se llevó a cabo un estudio observacional analítico de tipo transversal a partir del registro de las variables de monitoreo simultáneo de la presión arterial (MAPA) y monitoria ambulatoria electrocardiográfica de 24 horas (Holter) en el servicio de cardiología no invasiva CES de 124 pacientes en el período comprendido entre junio 2011 y de abril de 2012.

Resultados: Se encontró una relación estadísticamente significativa entre el patrón SDNN ( $P: <0,05$ ) normal y la probabilidad de tener un comportamiento Dipper en el MAPA. La variable alta frecuencia HF presentó relación estadísticamente significativa ( $P: >0,05$ ) con el comportamiento de bata blanca y con la presencia de pico matutino. La relación LF/HF demostró relación estadísticamente significativa con la presencia de pico matutino. Este estudio permite mostrar cómo el uso de los índices de variabilidad de la FC sirve para evaluar patrones de riesgo de presión arterial en MAPA.

**Palabras clave:** Holter, MAPA, Patrón no Dipper, Patrón Dipper, Hipertensión arterial, balance simpático-vagal, pico matutino, comportamiento de bata blanca.

## **ABSTRACT**

Autonomic measurements in Holter and its clinical use have been the object of many dissertations.

Clear relations in clinical situations and outcomes leads us to wonder if there is a specific connection between sympathetic and parasympathetic activity given in terms of frequency and time domains (HRV: heart rate variability) from the holter monitoring, with patterns in the ambulatory blood pressure monitoring (ABPM).

This study is an attempt to establish these relations.

We conducted a cross sectional observational study using data from the patients of the non invasive cardiology service of CES cardiology department.

The object of the study was the period from June 2011 to April 2012, using data from simultaneous 24 h Holter and ABPM in 124 patients.

### **Results:**

We found an statistical significant relation between the SDNN normal pattern ( $p < 0,05$ ) and the chance to have a Dipper status in ABPM.

High frequency had a statistical significant relation with white coat pattern and the Morning Surge ( $p < 0,05$ ).

Morning Surge had a clinical significant relation with LF/HF ratio.

This study shows how some HRV index are related to specific ABPM patterns and its probable relations with cardiovascular risk.

**Key words. HOLTER monitoring, ambulatory blood pressure monitoring ABPM, heart rate variability HRV, dipper status, morning surge, white coat pattern.**

## **I. JUSTIFICACIÓN: Formulación del Problema**

### **1.1. Planteamiento del problema**

La presión arterial está controlada por varios sistemas reguladores, algunos se han considerado responsables del control crónico como el sistema renina angiotensina aldosterona (RAAS), pero cada vez es más claro que el sistema nervioso autónomo (SNA) es parte integral de esta respuesta y no sólo tiene importancia en la regulación a corto plazo(11,13,15) sino también a largo plazo. Estos planteamientos justifican intervenciones clínicas cada día más frecuentes, como la denervación renal simpática endovascular. Las intervenciones clínicas se definen en un contexto dado por la ausencia de control de marcadores como la presión arterial en el consultorio y en la monitoria ambulatoria de presión (MAPA)(43); el MAPA como tal, es una herramienta día a día mas importante en la evaluación clínica de los pacientes y permite describir ciertos patrones de riesgo relacionados con desenlaces cardiovasculares mayores, especialmente con ECV(20,21,22), pero no nos brinda la oportunidad de evaluar patrones de respuesta del sistema nervioso autónomo; en este contexto tenemos modelos invasivos de medición de actividad autonómica (no usados en la práctica clínica) (22,24) y métodos no invasivos derivados del análisis de la variabilidad de la FC a lo largo de distintos periodos de tiempo (cortos < 5 min y largos hasta las 24h), estos registros están disponibles de forma económica, rápida, automatizada y frecuente en la práctica diaria al realizar monitorias Holter de 24 horas. Los resultados del análisis autonómico muchas veces son ignorados por parte de los clínicos, conduciendo a una situación en la que nuevamente se obtiene mucha información, sin tener claridad para su utilización. Uno de los interrogantes que surge es si podemos realizar mediciones y análisis en periodos predefinidos de tiempo y reconocer patrones de relación entre los mismos.

## 1.2. Justificación del problema

En la práctica diaria de la cardiología son muchos los elementos que utilizamos para evaluar al paciente. De forma ordenada iniciamos el estudio de las condiciones específicas de salud y enfermedad, cuantificamos y calificamos diferentes variables biológicas (pulso, FC, presión arterial, etcí ) este análisis nos da condiciones no fisiológicas del paciente, pues no son usuales en el día a día del paciente, por lo tanto dichas respuestas algunas veces no son fidedignas.

Con el desarrollo tecnológico (telemetría, portabilidad, automatización, análisis computarizado) en la década de los 70s se logró obtener registro de señales biológicas de forma ambulatoria fuera del laboratorio de fisiología, este desarrollo permitió avances importantísimos en electrofisiología clínica y en el estudio de la presión arterial; actualmente las dos técnicas se encuentran bastante depuradas y existen guías para su aplicación por parte de las sociedades de medicina cardiovascular a nivel mundial y local (40,37,46). Uno de los elementos de gran valor en el análisis de estas variables tiene que ver con la evaluación del sistema nervioso autónomo. Obtenemos valores numéricos e índices en distintos dominios, buscando expresarlos como incrementos de la actividad simpática o pérdidas de su balance con el parasimpático; esta información nos permite definir patrones de riesgo en IAM, ICC, neuropatía diabética, etc.

Por los estudios de laboratorio y los grandes registros poblacionales sabemos que existe una clara relación entre la actividad autonómica y el control de la presión arterial(2,3, 6,20,21,22,24), además que el continuo que representa la presión arterial puede descomponerse en distintos periodos de tiempo y relacionarse de forma independiente con desenlaces cardiovasculares(46,43,17). No se utiliza de forma rutinaria un análisis comparativo de los marcadores de actividad autonómica y los resultados obtenidos en el MAPA. Vale la pena preguntarse si tendría algún valor su utilización.

Existen algunos estudios clínicos en los que se han evaluado los patrones de actividad simpática con la medición de TA en el consultorio, mediciones ecocardiográficas. Poca es

la evidencia respecto a registros simultáneos de MAPA y Holter. ¿Cómo pueden relacionarse los marcadores de actividad simpática-parasimpática con los diferentes patrones analizados en el registro MAPA? Este trabajo se propuso describir la existencia de relaciones entre los índices de actividad autonómica derivados del análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca y los fenómenos encontrados en el registro MAPA; pues estos están determinados por un mismo fenómeno: el balance simpático-vagal; proponiendo así una manera práctica, no invasiva y relativamente sencilla de obtener esta información en la práctica clínica diaria.

La importancia de este estudio es, en primer lugar, ayudarnos a definir patrones que cambien ciertas conductas terapéuticas: utilización de beta bloqueadores o su retiro, evaluar poblaciones que podrían beneficiarse de ablación renal simpática percutánea de forma temprana, estudiar la relación de estos marcadores con el síndrome de apnea hipo apnea del sueño (SAHOS), así como con obesidad y otros estados tempranos de hiperactividad simpática como la resistencia a la insulina y realizar seguimiento de la terapéutica simpaticolítica en hipertensión y de los pacientes desnervados de forma endovascular. En pocas palabras la combinación de dos técnicas ampliamente difundidas y utilizadas en la evaluación cardiovascular podría generar, al analizarse en conjunto, todo un nuevo panorama de respuestas fisiológicas y clínicas, diferentes a su evaluación individual. El estudio busca analizar estas relaciones tomando en cuenta un único periodo de tiempo de 24 horas, considerando que las situaciones y la respuesta ambiental pueden diferir si se tuvieran en cuenta dos periodos diferentes de evaluación; sin embargo, esto limita el tipo de pacientes evaluados, ya que la población terminó definiéndose por la situación de ser sometida al registro dual y no por indicaciones clínicas.

### **1.3. Pregunta de investigación.**

¿Existe alguna relación entre los distintos índices de actividad simpática y parasimpática en la monitoria Holter de 24 horas y los diferentes patrones de TA evaluados en el MAPA?

### 2.1. Hipótesis

Los índices de actividad simpática, parasimpática y los índices del balance simpático vagal en el Holter tienen una relación positiva con los patrones de presión arterial asociados con eventos cardiovasculares mayores (MACCE) patrón no Dipper, pico matutino (morning surge) y patrón de bata blanca.

## 3. Objetivos

### 3.1. Objetivo general

Establecer una relación entre los índices de actividad simpática y parasimpática en el dominio de tiempo y de frecuencia, así como del balance simpático-parasimpático derivados del análisis del Holter de 24 horas con los patrones de comportamiento tensional evaluados en la monitoria ambulatoria de presión arterial MAPA.

### 3.2. Objetivos específicos

- 3.2.1. Identificar los índices de actividad simpática en el dominio de tiempo y frecuencia que se relacionan con los patrones Dipper, no dipper y dipper reverso en la monitoria MAPA.
- 3.2.2. Identificar los índices de actividad simpática en el dominio de tiempo y frecuencia que se relacionan con el patrón de bata blanca en la monitoria MAPA.
- 3.2.3. Identificar los índices de actividad simpática en el dominio de tiempo y frecuencia que se relacionan con el pico matutino de la presión arterial (morning surge) en la monitoria MAPA.
- 3.2.4. Establecer la relación entre la medición de la relación LF/HF del monitoreo HOLTER y los patrones Dipper, no Dipper y Dipper reverso en la monitoria MAPA.
- 3.2.5. Establecer la relación entre la medición de la relación LF/HF del monitoreo

Holter y las cargas de presión arterial en la monitoria MAPA.

3.2.6. Establecer la relación entre la medición de la relación LF/HF del monitoreo Holter y el patrón de bata blanca en la monitoria MAPA.

3.2.7. Establecer la relación entre la medición de la relación LF/HF del monitoreo Holter y el pico matutino de presión arterial (morning surge) en la monitoria MAPA.

#### **4. MARCO TEÓRICO**

##### **4.1. Introducción**

La curiosidad respecto a cómo se perfunden los órganos y cómo es regulado este proceso ha llevado a saltos gigantes del conocimiento fisiológico y clínico. Ya desde Harvey se definen elementos fundamentales en el control y la regulación de la circulación humana. Varios siglos fueron necesarios para acercarse a la evaluación de la presión arterial y empezar a entender las entrañables relaciones entre el corazón y los vasos sanguíneos. Posteriormente se descubriría la relación entre hipertensión y eventos cardiovasculares mayores. Con la llegada de la monitoria de presión arterial ambulatoria (MAPA) y su difusión clínica se definen ciertos patrones importantes y de un mayor riesgo fuera de la definición simplista de ser o no ser hipertenso; estos patrones aparecen previamente al desarrollo de condiciones clínicas, y determinan un desbalance importante de la regulación normal de la presión.

El sistema nervioso autónomo especialmente el simpático es fundamental en estos procesos de regulación a corto y largo plazo. Si bien las técnicas de estudio de actividad simpática están claramente definidas desde los 70s, su aplicación clínica sería dispendiosa y poco práctica, (pues sólo permite la evaluación de la actividad del sistema nervioso simpático y no de sus índices de relación con el sistema parasimpático), además de no estar claramente relacionada con eventos clínicos. Surge entonces el interrogante acerca de cómo enfrentarnos la determinación de marcadores de la actividad autonómica. La respuesta lógica sería la utilización de un método no invasivo, asequible, frecuente y económico,

todos estos elementos los encontramos a través de la monitoria Holter 24 horas, por medio del análisis de la variabilidad de la FC. Otro elemento, igualmente valioso, sería la impedanciometría torácica, con la desventaja de ser mediciones separadas en el tiempo, de periodos cortos de duración, ser más costosa y tener una menor disponibilidad en el medio. Esta observación generó la pregunta respecto a las mediciones simultáneas y su posible aplicación para reconocer subpoblaciones de riesgo; así que se define evaluar múltiples índices de actividad autonómica y relacionarlos con patrones de presión arterial en una población que por distintas razones era sometida al registro dual o simultáneo.

#### 4.2. Papel del sistema nervioso autónomo en la regulación de la presión arterial.

La actividad simpática produce un incremento de los niveles de tensión arterial al estimular la vasculatura periférica, el corazón y los riñones; además el desbalance autonómico (alto tono simpático con bajo tono parasimpático), se relaciona con múltiples efectos metabólicos, neurológicos y hemodinámicos. Esta relación se encuentra justificada por la evidencia experimental, así como por estudios poblacionales (4,11,30,37).

Son múltiples los elementos que determinan el nivel de presión arterial en los seres humanos, y no es posible reducir su entendimiento a un sólo elemento, a pesar de la complejidad del mismo. La evidencia respecto al papel del SNA en la regulación de la presión arterial se ha estudiado en el contexto de enfermedad. Estas observaciones y su correlación con medidas directas de actividad simpática (recambio de norepinefrina) han permitido en parte elucidar el papel del balance simpático/parasimpático como regulador de las respuestas presoras en el hombre (11,13,15,8). Así al incrementarse el tono simpático se produce vasoconstricción (estimulación arterial periférica), incremento del gasto cardiaco (efecto cronotrópico e inotrópico positivo) y retención de líquidos (estimulación renal). Pero fuera de la simple respuesta agonista se evidencia una disminución de la actividad parasimpática, lo que revela las intrincadas relaciones regulatorias del sistema nervioso autónomo; ¿Cómo se producen estos cambios? Parece fundamental un deterioro o recalibración de los baroreceptores y una hiperactividad de los quimiorreceptores

arteriales (respuesta exagerada hipertensiva en enfermos vs sanos ante la infusión renal de fentolamina).

#### 4.3. Teoría neuro adrenérgica de la hipertensión arterial primaria.

Desde la década de los 70s se vienen identificando los posibles modelos de hipertensión arterial primaria; lográndose demostraciones importantes como la determinación de niveles elevados de recambio de norepinefrina en un 30-40% de los pacientes hipertensos esenciales al compararse con controles sanos de las mismas características. Se obtiene información adicional del estudio de la rata espontáneamente hipertensa, (tal vez el modelo animal más parecido al de la hipertensión humana), en la que al ser sometida a denervación simpática renal mejoran sus niveles de presión arterial (2,24,26), o al realizársele ablación del núcleo del tracto solitario se incrementa de forma inmediata la presión arterial (Abboud 1979; Folkow 1982 y Korner 2007). No se puede, sin embargo, reducir la expresión simpática de esta forma, pues las respuestas y el tipo de señales son heterogéneas; encontrándose entre ellas: 1. Alteraciones del ritmo respiratorio que llevan a periodos de hipoxemia recurrente y activación de quimiorreceptores; 2. Estimulación simpática mediada por el sistema renina angiotensina aldosterona (RASS); 3. Incremento de la osmolaridad plasmática con activación de los receptores de vasopresina en el tallo cerebral. 4. Inflamación vascular a nivel del tallo cerebral y 5. Pérdida del control regulador de natriuresis a nivel renal. Todos estos elementos dejan claro el espectro multifactorial del balance autonómico en el control de la tensión arterial (3,8,11,13,18,27).

#### 4.4. Evaluación de la función simpática.

Diversas son las metodologías disponibles para estudiar la actividad simpática y parasimpática. Existen métodos muy útiles en investigación como la determinación de niveles de recambio de norepinefrina, el uso de micro neurografía post ganglionar y las técnicas de radio inmunoensayo; (su aplicación clínica es más compleja y no hace parte de la batería diagnóstica usual disponible en las instituciones de nuestro país). Por lo tanto

podemos considerar otro tipo de métodos más asequibles y sencillos, no invasivos, para realizar este estudio.

#### 4.4.1. Técnicas de medición de actividad simpática.

La evaluación invasiva resulta ser el método gold estándar para evaluar la función autonómica. Si bien se puede realizar micro neurografía y niveles de recambio de norepinefrina a pesar de las extensas revisiones de literatura al respecto, su utilización más allá del laboratorio de fisiología cardiovascular es casi nula; pues, no sólo por tratarse de métodos invasivos y costosos, su relación con desenlaces clínicos en la práctica diaria es pobre y sólo evidente en ciertos grupos de edad (hombres mayores de 40 años y mujeres post menopáusicas) (11,13,15,27 y 29). Todos estos elementos parecen justificar la utilización de otras técnicas para evaluar el sistema nervioso autónomo en la práctica diaria, en la que dos técnicas toman cada día más vigencia: la utilización de registro de impedanciometría torácica y el registro Holter de 24 horas.

Uno de los elementos más importantes y complejos que representa la evaluación del sistema nervioso autónomo es correlacionar las medidas no invasivas de su actividad con desenlaces clínicos; no obstante distintos autores han explorado el valor de estas mediciones en poblaciones con patología estructural: IAM, neuropatía diabética, enfermedad de alzheimer, ICC, son pocos, desafortunadamente, los que en la práctica diaria se utilizan; el más conocido de todos el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC).

#### 4.4.2. Variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC).

El latido cardiaco presenta unas características únicas que lo diferencian de la activación muscular en otros órganos; el disponer de automaticidad es la primera de ellas, y una importante red de eferentes y aferentes simpáticos y parasimpáticos; así es posible adaptar el latido cardiaco a las diferentes condiciones ambientales. Por ejemplo, podemos hablar que al necesitarse un incremento del gasto cardiaco ante una situación de peligro se incrementa la frecuencia cardiaca, se incrementa la presión arterial y mejora la conducción

a través del nodo AV; todo esto relacionado con un descenso de la actividad parasimpática (vagal) generando un cambio en el balance autonómico (41).

La VFC es la medida de la variación de un ciclo cardíaco normal y el siguiente latido normal. Esta medición consiste básicamente en el uso de algoritmos de detección de ondas R para definir el intervalo entre un latido normal y otro, de una manera sencilla, automatizada y fácilmente cuantificable, y evaluar la variación inmediata entre ellos. No debe ser confundida con la frecuencia cardíaca media u otras medidas del registro ambulatorio electrocardiográfico.

Hay múltiples métodos diagnósticos que nos permiten el estudio de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, entendiendo dicho fenómeno como el resultado del balance simpático/parasimpático sobre la actividad cardíaca. La utilización de métodos no invasivos es fácil, económica y, por supuesto, menos exigente en cuanto a las condiciones técnicas de realización al compararse con los métodos invasivos, lo que la convierte en un método bastante atractivo para aproximarse al estudio del sistema nervioso autónomo.

El desarrollo de los registros de estado sólido en Holter ha permitido mejorar y agilizar el estudio de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, pudiéndose realizar análisis en el dominio de tiempo, en el dominio de frecuencia, en dominio geométrico (análisis triangular poincare e histogramas) y análisis no lineales basados en el caos (42,41); los análisis del dominio de tiempo (resultados en unidades de tiempo(ms) pueden ser de tipo geométrico o estadístico, siendo estos últimos más populares en la práctica diaria, ya que permiten una evaluación rápida y estandarizada de la respuesta autonómica.

#### 4.4.3. Métodos estadísticos del dominio de tiempo para análisis de la VFC.

Con este método se determinan en un momento del tiempo los intervalos entre latidos sucesivos normales o la frecuencia cardíaca instantánea. En un registro continuo de ECG, se detecta cada complejo y los intervalos NN(37,41). Hay diferentes medidas estadísticas en el dominio de tiempo (Tabla1):

**Tabla1: Medidas estadísticas en el dominio de tiempo**

SDNN	Desviación estándar de todos los intervalos RR normales(sinusales), hace referencia a la variabilidad general (24h) de la FC
SDANN	Desviación estándar de la media de los intervalos RR, medidos cada 5 min durante todo el registro. Hace referencia y estima los componentes de larga duración de la VFC
RMSSD	Raíz cuadrada de la media de la suma de las diferencias entre intervalos RR elevados al cuadrado. Hace referencia a los componentes de corta duración de la VFC
SDDNi	Media de las desviaciones estándar de todos los intervalos RR en todos los segmentos de 5 min durante el registro
NN50	Número de pares de intervalos RR adyacentes con diferencias inferiores a 50 ms en registro entero. Tres variantes son posibles contando todos los intervalos RR en parejas o sólo los pares en los cuales el primer o segundo intervalo es más largo
pNN50	NN50 dividido por el número total de intervalos RR

#### 4.4.4. Métodos de análisis espectral de la VFC ó dominio de frecuencia.

Cualquier señal biológica periódica puede ser analizada y descompuesta en series de componentes oscilatorios de diferente frecuencia y amplitud; la evaluación en periodos cortos de tiempo está compuesta por señales de 3 espectros de frecuencia (ver tabla 2).

El análisis espectral puede también ser usado para analizar la secuencia de los intervalos NN durante un período de 24 h. El resultado entonces incluye un componente de frecuencia ultra baja (ULF), además de los componentes de VLF, LF y HF. Este registro representa hasta el 90% del poder total del registro Holter de 24 horas.

ULF: ultra baja frecuencia (msec) < Modulado por el sistema renina angiotensina aldosterona 0,003 Hz es una medida solo obtenida en registros de 24 horas.

**Tabla2: Medidas estadísticas en el dominio de frecuencia**

<b>HF alta frecuencia banda</b>	<b>Banda 0.15 a 0.40 Hz, esta asociado con los variaciones de la FC asociadas al ciclo respiratorio y moduladas por el sistema nerviosos parasimpático (es una medida de actividad parasimpática)</b>
<b>LF baja frecuencia</b>	banda 0,04-0,15 Hz que corresponde a la ritmicidad de baja frecuencia de la presión arterial sistólica, evidenciada en situaciones de incremento de activación simpática

<b>VLF</b>	muy baja frecuencia (msec)	banda: 0,04-0,15 Hz	Modulación mixta simpática/parasimpática
------------	----------------------------	---------------------	--

En términos generales podemos hablar de que el registro de alta frecuencia (HF) es un registro del influjo parasimpático, en tanto que las medidas de baja frecuencia (LF) representan más el balance simpático/vagal; siendo para algunos autores el radio LF/HF el más fidedigno marcador de esta relación.

La evaluación en dominios de tiempo y frecuencia (espectral) no es excluyente; son formas complementarias de evaluar un mismo fenómeno, permitiendo realizar una evaluación mas cercana a los complejos fenómenos autonómicos.

#### 4.4.5.Limitaciones en el análisis de la VFC.

Ciertas condiciones técnicas pueden limitar la interpretación de los datos obtenidos: la existencia de extrasistolia mayor al 20% del total de latidos del registro, la presencia de fibrilación auricular, marcapasos implantado, trasplante cardiaco y bloqueo AV; todos ellos invalidan la interpretación en el dominio de tiempo, pues implican mediciones entre intervalos R-R normales, y con una frecuencia tan alta de interpolación se pierde la posibilidad de dicho análisis.

El registro Holter de 24 horas es excelente para la evaluación en el dominio de tiempo; sin embargo, por el período analizado y los filtros utilizados se puede perder parte de la exactitud en el análisis espectral.

En caso de utilizarse equipos de grabación análogos se podría presentar alteración al ser trasladados a la unidad CPU para su análisis.

Queda clara la valiosa información que se obtiene al realizar un registro Holter electrocardiográfico de 24 horas para estudiar el sistema nervioso autónomo.

Para la evaluación de los fenómenos hemodinámicos asociados, si bien podemos realizar diferentes mediciones no invasivas: ecocardiografía, evaluación de la presión arterial en el consultorio, EKG de señal promediada, test de mesa basculante, etc. (17), presenta desventajas desde el punto de vista evaluativo: 1.Someter al paciente a situaciones artificiales 2. Realizar registro en períodos muy cortos de tiempo 3. Estar sometido a la variabilidad interdiaria de las mediciones de variables biológicas. Estos elementos plantean

la gran oportunidad de evaluar con un registro igual de complejo y prolongado las respuestas de la presión arterial simultánea. Este es el contexto de oportunidad en el que se justifica esta investigación: evaluar el comportamiento de una población que simultáneamente fue llevada a un doble registro Holter de 24 horas y Monitoria de TA ambulatoria (MAPA).

#### 4.5. Evaluación de la presión arterial.

En medicina cardiovascular se han definido claramente todo un grupo de factores de riesgo cardiovasculares mayores, algunos son fáciles de evaluar y no requieren análisis especiales (edad, sexo, tabaquismo), otros requieren mediciones muy específicas a nivel bioquímico (perfil de lípidos, glucemia), y datos complementarios del examen físico, específicamente la medición de la presión arterial para definir valores asociados con desenlaces cardiovasculares mayores. Si bien esta determinación se puede considerar técnicamente sencilla (desde los primeros semestres de formación médica se enseña el método auscultatorio de korokofft), e incluso se delega en personal no médico de salud - enfermería, terapia física-), el desarrollo técnico ha permitido distintas formas de aproximarse a este fenómeno: existen los métodos directos invasivos (implante de catéteres arteriales en una arteria central o periférica conectados a un sistema de registro), y a nivel no invasivo contamos con el método auscultatorio y el método oscilatorio, siendo este último el que permite la medición automatizada en la que se fundamenta la monitoria de 24 horas.

Desde que se inició el estudio del pulso y la presión arterial han sido múltiples los avances que han permitido la depuración técnica de la determinación de la presión arterial de forma no invasiva. Ya a finales del siglo XIX, con el invento del esfigmomanómetro de Marey en Alemania, se plantea la posibilidad del estudio simple, rápido y dinámico de las variaciones de la presión arterial (no siempre con éxito). Posteriormente aparece el método clásico de Riva rocciókorokofft; pero sólo hasta 1940 se realizan las primeras mediciones ambulatorias y en 1960 Sokolow, utilizando métodos semiautomáticos, demuestra

presiones ambulatorias elevadas y las relaciona con la aparición de daño de órgano blanco. La idea de la monitoria no invasiva ambulatoria se desarrolla ante la necesidad de evaluar periodos no frecuentemente examinados en la práctica clínica como el sueño, así como al individuo fuera de la situación clínica de la evaluación médica, considerando la presión arterial como un continuo temporal y, por ende, sus efectos sobre los distintos órganos (33,32).

#### 4.5.1. El monitoreo de presión ambulatoria en el estudio de la hipertensión arterial.

El último documento de consenso(40) en primera instancia sugiere las bondades del método no sólo para el diagnóstico, seguimiento y monitoreo del tratamiento de los pacientes hipertensos, sino también por su capacidad de esclarecer fenómenos difíciles de evaluar en el consultorio, como la hipertensión enmascarada y la hipertensión de bata blanca (40,37,43).

Las primeras consideraciones se deben realizar en cuanto a la estandarización de los elementos de registro y sus condiciones técnicas específicas, y el segundo punto a definir es cuales son los valores de corte para definir estado de hipertensión y normo tensión a lo largo de las 24 horas. Tabla 3.

La clasificación actual de acuerdo a la monitoria de TA es la siguiente (40):

**Tabla 3: Clasificación de hipertensión de acuerdo al documento de consenso de monitoría de presión arterial ambulatoria de la sociedad europea de hipertensión.**

<b>Promedio 24 H</b>	<b>&gt;130</b>	<b>&gt;80</b>
<b>Periodo diurno</b>	<b>&gt;135</b>	<b>&gt;85</b>
<b>Periodo nocturno</b>	<b>&gt;120</b>	<b>&gt;70</b>

Sin embargo, esta clasificación sencilla y práctica difiere no solo en sus valores sino también en la ausencia de estatificación de la TA, de la propuesta en los documentos de

consenso americanos (JNC VII), canadienses (guías de la sociedad cardiovascular canadiense) y la de la misma sociedad europea de cardiología(43); así como tampoco hace recomendaciones específicas respecto a poblaciones especiales, como los mayores de 75 años, obesos, pacientes con fibrilación atrial, etc.

Esta diferencia obedece a la utilización de un promedio más que de un valor aislado, y solo busca definir un valor de corte relacionado con valor pronóstico.

#### 4.5.2. Elementos claves para la interpretación de la presión arterial ambulatoria.

Podemos realizar el análisis de la presión arterial a través de sus componentes: un componente sistólico(TAS) y un componente diastólico(TAD); la relación entre las dos es la presión arterial media(TAM), que se obtiene del producto del gasto cardiaco(GC) x la resistencia vascular sistémica(RVS); además, existe un componente pulsátil que corresponde a la presión de pulso (la diferencia entre las presión sistólica y la presión diastólica ) (46,40,17).

Para poder entender mejor las relaciones de estos constituyentes podemos realizar una separación de los mismos, así el objetivo del sistema cardiovascular será mantener la perfusión tisular a partir de cambios en sus distintos componentes. Entonces cada cambio que se presente en uno de sus componentes se refleja en modificaciones de los demás: por ejemplo, al disminuir la FC debe disminuir el volumen latido para mantener la TAM (pues  $GC = \text{volumen latido} \times FC$ ), esto implica un descenso de la TAS, pero además se debe incrementar la TAD para poder mantener un adecuado nivel de TAM(46).

Podemos entender la hipertensión arterial como una pérdida del balance de estos componentes, así por ejemplo en la hipertensión aislada del anciano hay un incremento importante del TAS dado por el incremento de la rigidez de los vasos arteriales, asociada también con un incremento de la presión de pulso; en los jóvenes (menores de 30 años) es frecuente la hipertensión sistólica aislada con RVS normal y con incremento importante del volumen latido.

#### 4.5.3 Más allá de la interpretación de valores fijos de presión arterial.

La utilización de un registro de esta magnitud solo para definir límites de TA implicaría un desperdicio de información importante y valiosa, tanto a nivel diagnóstico como terapéutico; de ahí que el análisis del patrón circadiano sea cada día más relevante y necesario en la práctica clínica diaria (43,46,17).

#### 4.5.4. Periodos de medición y análisis de la presión arterial en el registro ambulatorio de 24 h.

Si bien los períodos día y noche son definitivos para evaluar el comportamiento de la presión arterial y su tratamiento, se pueden definir distintos intervalos de tiempo (ventanas) en los cuales se puede obtener información pronóstica y diagnóstica importante:

Ventana de bata blanca: es el período comprendido entre el inicio del registro y la primera hora del mismo, es fundamental para el diagnóstico de la hipertensión arterial de bata blanca cuando los promedios exceden los 140/90 mmHg y el promedio del MAPA es menor de 135/85.

Ventana Diurna: se trata del período comprendido entre la ventana de bata blanca y las 21:00 horas, se puede definir de forma específica en cada paciente pero en general se definen límites arbitrarios para el mismo; es la ventana más influenciada por las condiciones ambientales (actividades usuales, manejar, ejercicio, estrés emocional, movimiento)

Ventana Vespéral: corresponde al descenso que se presenta normalmente cuando los seres humanos se disponen a descansar en la noche, es variable y se define en general como el periodo comprendido entre las 21:01 y las 00:59.

Ventana Basal: comprendida entre las 01:00 y 06:00 AM, representa el estado de equilibrio, por comprender el período de sueño o por lo menos de menor actividad a lo largo de las 24

horas, por ser la menos influenciada por los estímulos ambientales las mediciones nocturnas son las que mejor se relacionan con desenlaces cardiovasculares, además de las mediciones que más fácilmente pueden reproducirse .

Ventana Matinal: es la ventana inmediatamente siguiente al periodo basal, comprende entre las 06:01 y las 08:00 AM, no se cuenta en el promedio diurno por la variabilidad interpersonal; durante este período el organismo se prepara para la actividad diurna, se presenta un fenómeno importante llamado pico matutino (morning surge), un incremento por encima de los promedios usuales de TA y se relaciona con peores desenlaces cardiovasculares.

#### 4.5.5. Patrones de comportamiento en la evaluación de 24 h.

1. Hipertensión de bata blanca: pacientes con TA en consultorio  $>140/90$  con promedios en la monitoria de 24 horas normales; una condición que erróneamente se ha considerado benigna en el pasado, pero con evidencia creciente de su relación con el desarrollo a largo plazo de HTA (siguientes 8-10 años).
2. Hipertensión enmascarada: el subgrupo de pacientes que tiene TA normal en la evaluación de consultorio, pero en quienes se demuestran promedios elevados de TA (hasta 10% de la población general); tiene el mismo pronóstico que la HTA manifiesta.
3. Hipotensión ambulatoria: condición de importancia creciente, relacionada con el deterioro autonómico, especialmente en pacientes ancianos; la monitoria de 24 horas permite relacionar los síntomas con estos episodios
4. Hipertensión sisto-diastólica diurna: es el patrón más frecuente de HTA
5. Hipertensión sistólica aislada: TAS por encima de 135 mmHg en el día y por encima de 120 mmHg en la noche con presión diastólica normal.
6. Hipertensión diastólica aislada: TAD por encima de 85 mmHg en el día y por encima de 70 mmHg en la noche con presiones sistólicas normales.

7. Patrón Dipper: se refiere al descenso normal que se debe presentar en la presión arterial desde la ventana vespertina y a lo largo de la ventana basal, equivalente al 10% del valor diurno.
8. Patrón no Dipper: La ausencia del descenso normal ( $<10\%$ ) de la presión arterial en la ventana vespertina y basal.
9. Patrón Dipper reverso (rising): implica el incremento de TA durante la ventana vespertal y basal, se relaciona con un incremento de eventos cardiovasculares mayores.
10. Patrón Dipper extremo: descenso de la TA mayor al 20% en la ventana vespertina y basal, relación con eventos CV e isquemia silente menos clara que los fenómenos Dipper.
11. Hipertensión nocturna: la que se presenta en la ventana basal, está claramente asociada con un peor pronóstico cardiovascular.
12. Pico matutino: el incremento de la presión en la madrugada, se asocia con múltiples señales bioquímicas, es este período en el que más eventos cerebrovasculares e infartos de miocardio ocurren a lo largo del día, variaciones superiores a 55mmHg en la presión sistólica se correlacionan con peor pronóstico cardiovascular.

#### 4.5.6. Evidencia clínica de la importancia de la actividad simpática en el control de la TA.

En los años 50s se realizan los primeros procedimientos de denervación simpática quirúrgica, a pesar de no estar tan depurada la técnica se empiezan a obtener reducciones progresivas de la TA (19); este es el mismo caso de los pacientes con insuficiencia renal crónica, que deben de ser llevados a nefrectomía por otra causa y en quienes también se evidencia mejoría de los niveles de TA. La técnica estuvo en vigencia hasta la década de 1980; sin embargo, las respuestas no fueron lo suficientemente alentadoras; además de empezar a incrementarse todo el armamentario terapéutico antihipertensivo, lo que simplificó y optimizó el tratamiento de la hipertension arterial.

Entre 1996 y 2003, con la publicación de diferentes análisis del estudio ARIC (44,45), se estudia la relación entre 3 variables del registro de actividad autonómica medidos en 2 y 6 minutos y el riesgo de desarrollar hipertensión arterial a 9 años, esta relación se estableció como diferencias intercuartiles en los valores de la media de duración de los intervalos RR, SDDN y rMSSD. Así, los pacientes con hipertensión arterial tenían índices menores de variabilidad de la FC y estos se mantenían casi sin cambio a lo largo del tiempo. Sólo en la última década aparece un procedimiento que permite un abordaje sencillo y, al menos, efectivo a mediano plazo (faltan más años de seguimiento en los estudios clínicos): la denervación renal simpática endovascular o ablación simpática de la arterias renales con catéter de radiofrecuencia; demostrando en los casos de hipertensión arterial resistente (hipertensión no controlada con la utilización de 4 medicamentos antihipertensivos incluyendo un diurético a dosis óptimas) y de hipertensión refractaria (hipertensión no controlada con la utilización de 5 medicamentos antihipertensivos incluyendo un diurético a dosis óptimas) descensos iniciales de hasta 30 mmHg de presión arterial sistólica y promedios de 12-15 mmHg de presión arterial sistólica, (estudios simplicity I y II). El criterio de inclusión en los estudios fue puramente clínico, y no se requería de la evaluación de variables de actividad parasimpática y simpática previa a su realización. La posibilidad de reconocer grupos específicos de población con balance autonómico alterado puede mejorar el proceso de selección de pacientes, así como el direccionamiento de la terapia específica en hipertensión.

En los estudios iniciales de denervación simpática renal (SIMPLICITY I Y II HTN) los criterios de inclusión buscaban definir una subpoblación de pacientes con HTA difícil de controlar o resistente, encontramos ciertas falencias metodológicas respecto a la selección de pacientes (la mayoría de los datos vienen de la medición de TA en consultorio, no todos los pacientes fueron evaluados con MAPA, no se definieron subpoblaciones con HTA oculta, ni de bata blanca) así como dificultades en la evaluación de la terapia (evaluación de adherencia al tratamiento), sin evaluación adecuada del estado de activación autonómica basal, ni del seguimiento (solo 10 pts con mediciones de recambio de norepinefrina); entonces, ¿cómo evaluamos un procedimiento que busca mejorar la activación simpática, al evaluar sólo uno de sus resultados finales? Sin ignorar la importancia y potencial de la

evaluación de la respuesta de presión arterial en el consultorio, uno de los retos actuales es poder seleccionar adecuadamente los pacientes que pueden beneficiarse de las nuevas terapias intervencionistas, evitando de esta forma incurrir en riesgos innecesarios, morbilidad al paciente y gastos al sistema de salud. Si bien la terapia de denervación renal abre un campo excitante y prometedor, debemos ser cuidadosos respecto a sus posibles consecuencias e indicaciones. Ya la historia médica reciente ha enseñado suficiente sobre el afán desmedido de utilizar nuevas técnicas intervencionistas de forma indiscriminada (dispositivos de cierre de foramen oval, angioplastia renal). La presión arterial, como se mencionó previamente, es un elemento fácil de evaluar, pero compuesto por múltiples elementos, y la actividad autonómica es probablemente uno de los actores principales en su control a corto y largo plazo. Estas nuevas terapias requerirán evaluarla y seguirla a largo plazo, y es aquí donde otros métodos complementarios abren una nueva puerta al Holter más allá de la evaluación arrítmica, apareciendo como una herramienta útil de medición de la actividad autonómica.

#### **4.6. Antecedentes históricos de la evaluación simultánea de registros MAPA y Holter.**

En la década del 80 Mancia(9) realiza un interesante estudio en el cual se logra automatización parcial la medición de TA de forma invasiva, con un curioso sistema (método de Oxford) que obligaba a la hospitalización del paciente; además, se realizan mediciones y promedios de la FC de forma no invasiva. Al evaluar dichos registros de forma gráfica son claramente similares al registro gráfico actual del MAPA. Si bien se establecieron relaciones con las mediciones promedio de la FC y sus desviaciones estándar, la tecnología del momento no permitía evaluar los índices actuales en los dominios de tiempo y frecuencia, de los que disponemos en el Holter actual. Ya en esta evaluación se encuentra una relación única persistente: la tendencia a disminuir la variabilidad de la FC y la TA en el período de sueño, independiente de que se evaluaran pacientes normotensos o hipertensos; hallazgo que posteriormente se demostró claramente relacionado con daño de órgano blanco y MACCE más que de las variaciones diurnas (9,43).

Otros autores han evaluado el comportamiento hipertensivo y la presencia de daño de órgano blanco expresada en hipertrofia ventricular, y la han relacionado directamente con caídas de los índices de variabilidad (42). En 2010 el grupo del doctor Do ru (17) realiza un cuidadoso trabajo describiendo diferentes grupos de pacientes categorizados de acuerdo a la clasificación de hipertensión de la ESC(43), (mediciones de consultorio), también se hicieron correlaciones con los índices de actividad autonómica del registro Holter, así como con criterios ecocardiográficos de hipertrofia; en este estudio la evaluación de índices en el dominio de frecuencia demostró una correlación positiva entre los grupos de presión elevada y los índices de baja, alta frecuencia, así como en los niveles de la relación HF/LF en el período nocturno; en la búsqueda general en pubmed de artículos relacionados (monitoria simultánea Holter/MAPA) los resultados fueron escasos. Los dos antecedentes citados son los principales referentes históricos, anotando que las metodologías, el diseño y análisis de las medidas difieren y que no se realizaron correlaciones con períodos específicos del MAPA, como se plantea en la actual investigación.

#### **4.7. Posible papel de la medición de la actividad autonómica no invasiva en la evaluación clínica de la presión arterial.**

A continuación se listan un grupo de razones y situaciones en las cuales esta medición podría contribuir:

1. La medición de índices de función autonómica derivados del análisis de variabilidad de la frecuencia cardiaca son un marcador a nivel clínico en la evaluación de pacientes hipertensos al estar estandarizados, ser fáciles de realizar, estar ampliamente difundidos y ser de bajo costo. En el caso de hipertensión arterial resistente con la llegada de la denervación simpática renal se vislumbra la posibilidad de seleccionar los pacientes en los que estos índices definan grupos de pacientes que se beneficien más de dicha técnica.
2. La medición de índices de función autonómica por Holter podría permitir el seguimiento no invasivo, y evaluar los resultados de forma indirecta respecto a la efectividad del procedimiento.

3. Reconocer patrones de comportamiento tensional asociados a los índices de función autonómica podría predecir el riesgo de desarrollar ciertas formas de enfermedad cardiovascular; entendiendo que fenómenos como la respuesta no dipper aparecen previamente al desarrollo de hipertensión arterial.
4. Estudiar en el contexto de las causas secundarias de hipertensión a estos pacientes para evaluar la hiperactividad simpática y ajustar el tipo de manejo farmacológico.
5. Definir por medio de la medición combinada de MAPA y Holter en pacientes en condiciones tales como el síndrome metabólico el riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares mayores.

## **5. METODOLOGÍA**

### **5.1. Tipo de estudio**

Estudio observacional analítico de tipo transversal. Estos diseños epidemiológicos se dirigen primordialmente al estudio de la frecuencia y distribución de eventos de salud y enfermedad (estudios descriptivos), aunque también se utilizan para explorar y generar hipótesis de investigación (estudios analíticos). En este diseño se realiza medición en un tiempo determinado, sin temporalidad ni direccionalidad de la exposición y el evento de interés, en este caso se miden los dos al tiempo.

El estudio de tipo transversal se llevó a cabo a partir del registro de las variables de monitoreo simultáneo de la presión arterial (MAPA) y monitoria ambulatoria electrocardiográfica de 24 horas (Holter) en el servicio de cardiología no invasiva CES, en el período comprendido entre junio 2011 y de abril de 2012.

### **5.2. Población**

La población de este estudio corresponde al grupo de pacientes de cardiología no invasiva, CES sede San Diego, específicamente pacientes que fueron llevados a monitoreo simultáneo de la presión arterial (MAPA) y monitoria ambulatoria

electrocardiográfica de 24 horas (Holter) en el período comprendido entre junio 2011 y de abril de 2012.

### **5.3. Diseño Muestral**

En este caso se realizó una muestra no aleatoria, por conveniencia se escogieron aquellos pacientes en los cuales fue posible la realización de las pruebas simultáneamente (MAPA y Holter). A continuación se explican los criterios de inclusión:

#### **Criterios de inclusión:**

Todos los pacientes que por cualquier razón fueran sometidos a monitoria electrocardiográfica Holter de 24 horas y monitoria ambulatoria de presión de 24 horas (MAPA) simultánea.

#### **Criterios de exclusión:**

Pacientes con una sola prueba, o que tuvieran registros de difícil interpretación; además, que no cumplieran los requisitos técnicos mínimos para su interpretación, tener implante de marcapasos o estar en ritmo de fibrilación auricular.

### **5.4. Descripción de las variables. Tabla 6**

A continuación se describen las variables y rangos de medición de las mismas:

#### **5.4.1. Medidas del dominio de tiempo variabilidad de la FC (tabla 4).**

rMSSD (mseg): Raíz cuadrada de la media de las diferencias entre raíces cuadradas entre intervalos R-R sucesivos

SDDN: Desviación estándar de todos los intervalos R-R normales en el registro de Holter de 24 horas, se relaciona con el poder total (PT) evaluado como una de las medidas del dominio de frecuencia

SDNNi: media de las desviaciones estándar de los segmentos R-R normales en fragmentos de 5 minutos a lo largo de la monitoria de 24 horas.

pNN50 : Porcentaje de las diferencias entre segmentos R-R sucesivos, mayores de 50 msec.

#### 5.4.2. Medidas del dominio de frecuencia. Tabla 5

Poder total: la energía en el período espectral de poder cardíaco comprendido entre los 0 y los 0,40 Hz

Radio LF/HF : radio de baja y alta frecuencia.

HF: alta frecuencia 0.15 a 0.40 Hz, está asociado con las variaciones de la FC asociadas al ciclo respiratorio y moduladas por el sistema nervioso parasimpático (es una medida de actividad parasimpática)

LF: baja frecuencia 0,04 a 0,15 Hz

VLF: muy baja frecuencia (msg) 0,04 a 0,15 Hz modulación mixta simpática/parasimpática

ULF: ultra baja frecuencia (mseg) < Modulado por el sistema renina angiotensina aldosterona 0,003 Hz es una medida solo obtenida en registros de 24 horas

**Tabla 4. Medidas de dominio de tiempo**

VARIABLE	UNIDAD	VALOR NORMAL MEDIA	DESV ESTANDAR
SDNN	MS	141± 39	
SDANN	MS	127 ± 35	
RMSSD	MS	27	
SDDNi	MS	<30 MS	

**Tabla 5. Medidas análisis espectral**

VARIABLE	UNIDAD	VALOR NORMAL
PODER TOTAL	MS2	3466 ±1018
LF	MS2	1170±416
HF	MS2	975±203
LF	UN	54±4
HF	UN	29±3
LF/HF		1,5-2,0

**Tabla 6. Tabla de variables**

	<b>Categorías/ descripción</b>	<b>Rango de medición</b>
<b>Edad</b>	Jóvenes Edad media Ancianos	<30 años 30-60 años >60 años
<b>Sexo</b>	Hombres Mujeres	
<b>TAD</b>	Tensión arterial diastólica	
<b>TAM</b>	Tensión arterial media	
<b>FC normal</b>	Definida entre 60 y 90 LPM para hablar de bradicardia (<60 LPM) o taquicardia (>90 LPM) FC promedio: Valores de TA de acuerdo a las guías de monitoría ambulatoria de la sociedad europea de hipertensión 2013.	Promedio 24 H > 130 Promedio diurno > 135 > 85 Período nocturno >120 >70
<b>Patrón dipper</b>	Se refiere al descenso normal de la TA que debe presentarse durante el sueño, un 10% del valor diurno	
<b>Patrón no dipper</b>	Cuando la reducción de la presión arterial en la noche es menor de 10% de los valores diurnos .	
<b>Patrón extremo dipper</b>	Descenso nocturno de la TA por debajo de 20% respecto al valor diurno	
<b>Patrón dipper reverso (rising)</b>	No se presenta descenso de la TA en la noche y por el contrario hay elevación de los niveles de TA	
<b>Presión de pulso</b>	Es la diferencia de presión que existe entre la presión sistólica y diastólica normalmente es igual o menor a 50 mmHg	
<b>Cargas de presión arterial</b>	Se refiere al porcentaje de tomas de presión arterial que estuvieron por encima del promedio diurno o nocturno. Su valor normal debe ser inferior al 25%	
<b>Pico de presión nocturna</b>	Se refiere a incrementos de presión en la ventana vespertal comprendida entre las 9 PM y las 0,59 AM donde no hay consistencia con el estado de reposo (sueño)	
<b>Pico de presión de la madrugada (morning surge)</b>	Se refiere a la elevación de la TA que se presenta en la madrugada o en el período del despertar se marca el de mayor valor en el período comprendido entre 4:00 am y 7:00 am.	
<b>Comportamiento de bata blanca</b>	La ventana de bata blanca se refiere al período de la primera hora del registro de TA ambulatoria momento en el que la TA esta afectada por el ambiente médico, su valor de corte es el mismo TAS > 135 y TAD >140	

## 5.5. Fuentes de información

Como fuente de información se utilizó el registro de las dos pruebas simultáneas realizadas a los pacientes de la consulta de cardiología del hospital que cumplían los criterios de inclusión.

### 5.5.1. Instrumento de recolección de información:

Holter de 24 horas: se utilizaron grabadoras de estado sólido y los datos fueron analizados en cardiología clínica de CES sede san diego usando Cardioscan Premier DM Software.

Versión 12.4.0054<sup>a</sup>

MAPA de 24 horas: se utilizaron grabadoras de estado sólido y los datos fueron analizados en cardiología clínica de CES sede san diego usando CONTEC ABPM Versión 2.1.

### **5.5.2. Proceso de obtención de la información**

Los responsables del registro y recolección de los datos fueron el investigador Juan Ramón Betancourt y una auxiliar de enfermería, Laura Vallejo. Los registros se obtenían digitalmente y eran tabulados en una base de datos con todas las variables definidas para el estudio. En los casos en que no se tenía la información completa, esta era verificada en la historia clínica, en el registro automático que se guarda en el equipo donde se procesa la información en la sede San diego de cardiología CES, en texto formato PDF. Los pacientes que por razones técnicas no cumplían con la realización de los dos registros quedaban por fuera de la base de datos.

### **5.6. Prueba piloto**

No se realizó una prueba piloto, pues los dos métodos de registro se usan de forma usual y estandarizada en la evaluación clínica cardiológica a nivel mundial.

### **5.7. Control de errores y sesgos**

La interpretación del Holter y el MAPA se realizó basándose en las guías de monitoria ambulatoria de la presión arterial (40,16) y en las guías de monitoria Holter (37).

### **5.8. Técnicas de procesamiento y análisis de los datos**

Se realizó un análisis descriptivo de las variables cuantitativas por medio de medidas de tendencia central (promedio y desviación estándar); se categorizaron de acuerdo a los rangos establecidos y, de igual forma, se realizó análisis univariado por frecuencias, además de análisis bivariado con variables de interés; y se realizaron diagramas de cajas, para establecer la distribución de cada variable de medición del registro Holter. Finalmente se realizó una selección de variables cuyo valor  $p < 0.2$  en las tablas bivariadas para la estimación de un modelo de regresión múltiple con el cual se buscó establecer las

relaciones entre más de dos variables.

## **6. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

El estudio actual no representó intervención terapéutica, y los datos se obtuvieron de la base de datos del servicio del CES, cardiología San Diego. Los nombres de los pacientes y sus datos de identificación se mantienen codificados y no hacen parte de los análisis del trabajo ni se publican en el mismo.

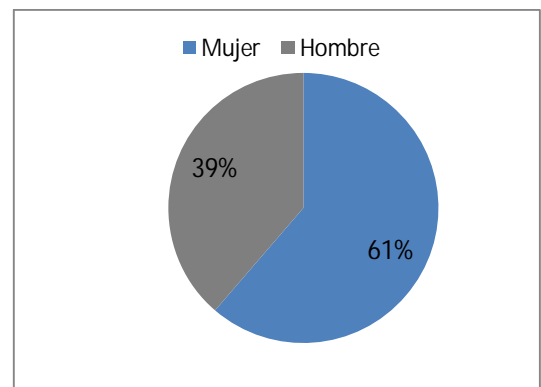
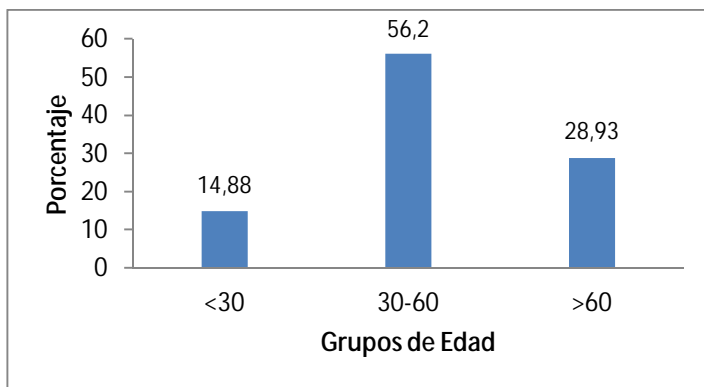
## **7. RESULTADOS**

A continuación se presentan los resultados obtenidos de la investigación en concordancia con los objetivos planteados; se realiza un análisis exploratorio de las variables incluidas, luego un análisis bivariado de los diferentes índices de actividad simpática en el dominio del tiempo y de frecuencia con respecto a algunas variables de interés en la monitoria MAPA; finalmente, con estas últimas como predictores se realizan modelos logísticos múltiples para determinar las variables que se relacionan.

### **7.1. Análisis exploratorio**

De los 124 pacientes que ingresaron al estudio el 56.2% tenían entre 30 y 60 años y el 29% eran mayores de 60 años, la edad promedio fue de 49 años ( $sd=17$ ), la edad máxima de 87 y la edad mínima de 14 años. El 61% eran mujeres.

Gráfica 1. Distribución por rangos de edad y sexo.



Debido a la naturaleza cuantitativa de los datos, primero se analizaron las medidas de tendencia central de las variables tanto en la monitoria MAPA como en el registro Holter. De acuerdo a esto se observa (Tabla 7.) que en variables medidas en monitoria MAPA, como presión arterial sistólica diurna, el promedio que presenta la población bajo estudio (118,4 sd=11,2) está comprendido entre el rango considerado normal (85-135); de igual forma para la presión arterial sistólica nocturna su valor central (107,7 sd=13,1) está dentro del rango que los clasifica como normales, aunque se presentan algunos valores extremos. En cuanto a la presión arterial diastólica diurna promedio esta fue de 70 (sd=9,2), comprendida entre valores normales de la misma manera para presión nocturna promedio igual a 60,8 (sd=9,1). El promedio de la presión de pulso diurna y nocturna fue de 48,4 (sd=8,7) y 46,9 (sd=9,3) respectivamente, lo cual la muestra debajo del límite 50. En cuanto a la frecuencia cardiaca, la diurna muestra que los pacientes presentaron valores promedio igual a 48,4, mientras la nocturna fue inferior 46,4.

En cuanto a los diferentes índices de actividad simpática en el dominio del tiempo y frecuencia el promedio de las desviaciones entre intervalos RR normales fue de 136,7 (sd=41,2), lo cual muestra que en promedio la población tuvo valores contemplados en el rango normal. En cuanto a las desviaciones diurnas el promedio obtenido es igual a 110,2 (sd=37,1), de igual forma las nocturnas presentaron un valor promedio de 102,2, ambas en rango que contempla situaciones normales. En cuanto a baja frecuencia el valor promedio esta en 764 considerado normal, pero con una desviación estándar de más o menos 503,6.

Por otro lado, la alta frecuencia tuvo un promedio de 269,4 por debajo de lo considerado normal. Tabla 7.

Al categorizar las variables de la medición Holter de acuerdo a los rangos establecidos en la literatura se observa que el promedio de las desviaciones estándar de los segmentos R-R normales en fragmentos de 5 minutos (sdnn24h) el 67.7% presentó valores normales, de estos el 33% correspondía a mujeres; para la medición diurna el 50% de los resultados eran normales mientras en la medición nocturna el 57.3% fueron anormales.

**Tabla 7. Estadísticas descriptivas**

Variable	Mean	Std. Dev.	Min	Max
TAS diurno	118,4	11,2	95,0	145,0
TAS nocturno	107,7	13,1	72,0	147,0
TAD diurno	70,0	9,2	45,0	92,0
TAD nocturno	60,8	9,1	35,0	82,0
CARGA S diurna	12,0	15,2	0,0	72,0
CARGA S nocturna	16,8	24,5	0,0	100,0
CARGA D diurna	9,1	14,5	0,0	79,0
CARGA D nocturna	15,9	24,0	0,0	88,0
PP diurna	48,4	8,7	21,0	76,0
PP nocturna	46,9	9,3	34,0	78,0
FC diurna	75,0	10,5	49,0	102,0
FC nocturna	64,3	9,9	44,0	101,0
FC promedio	75,0	10,4	42,0	102,0
SDNN24H	136,7	41,4	54,0	278,0
SDNND	110,2	37,1	8,0	224,0
SDNNN	102,2	37,7	29,0	254,0
SDNNIndice	55,0	17,3	20,0	115,0
PNN50D	7,0	9,6	0,0	78,0
PNN50N	14,4	14,3	0,0	54,0
PNN5024H	8,8	8,6	0,0	34,0
RMMSD24H	29,6	14,0	1,0	64,0
RMMSDD	26,3	12,0	9,0	71,0
RMMSDN	36,1	18,0	10,0	101,0
UF	21,3	20,1	2,7	116,6

VLF	2427,6	2738,6	0,4	27999,7
LF	764,0	503,6	31,7	2293,0
HF	269,4	234,4	12,5	1070,5
LFHF	4,2	3,1	0,7	22,0

El índice muestra que 94.3% de los pacientes presentó valores anormales, en baja frecuencia el 65% tuvo resultados anormales, de igual forma en alta frecuencia el 96% también tuvo resultados anormales. Tabla 8

**Tabla 8 Análisis univariado variables categóricas Holter.**

Variable	Frecuencia	Porcentaje
sdnn24h		
<b>Anormal</b>	40	32.26
<b>Normal</b>	84	67.74
Sdnn diurna		
<b>Anormal</b>	62	50.00
<b>Normal</b>	62	50.00
Sdnn nocturna		
<b>Anormal</b>	71	57.26
<b>Normal</b>	53	42.74
Sdnn indice		
<b>Anormal</b>	117	94.35
<b>Normal</b>	7	5.65
Low frequency		
<b>Anormal</b>	81	65.32
<b>Normal</b>	43	34.68
High frequency		
<b>Anormal</b>	119	95.97
<b>Normal</b>	5	4.03
(LF/HF)		
<b>Anormal</b>	104	83.87
<b>Normal</b>	20	16.13

En el caso de variables de la medición MAPA, el 31.4% de los pacientes no tuvo efecto dipper, mientras el 37.1% presentó efecto bata blanca; respecto a la presión arterial sistólica diurna en el 94% de los pacientes se documentaron valores normales, en la nocturna esto corresponde al 82.2%; en cuanto a presión arterial diastólica diurna el 94% fue normal, para la nocturna esto es del 82%. Para la presión de pulso diurna el 70.2% de los pacientes presentó valores normales. En cuanto a la frecuencia cardíaca diurna el 88% fueron categorizados como normales, esto corresponde al 66.2%. Tabla 9.

**Tabla 9. Análisis univariado variables categóricas MAPA.**

Variable	Frecuencia	Porcentaje
<b>Efecto dipper</b>		
<b>Si</b>	85	68.5
<b>No</b>	39	31.4
<b>Bata blanca</b>		
<b>Si</b>	46	37.1
<b>No</b>	78	62.9
<b>Pico matutino</b>		
<b>Si</b>	96	22.6
<b>No</b>	28	77.4
<b>TAS diurna</b>		
<b>anormal</b>	7	5.65
<b>normal</b>	117	94.35
<b>TAS nocturna</b>		
<b>anormal</b>	22	17.74
<b>normal</b>	102	82.26
<b>TAD diurna</b>		
<b>anormal</b>	116	93.55
<b>normal</b>	8	6.45
<b>TAD nocturna</b>		
<b>anormal</b>	101	81.45
<b>normal</b>	23	18.55
<b>PP diurna</b>		
<b>anormal</b>	37	29.84
<b>normal</b>	87	70.16

PP nocturna		
anormal	34	27.42
normal	90	72.58
FC diurna		
bradicardia	6	4.84
normal	109	87.90
taquicardia	9	7.26
FC nocturna		
bradicardia	41	33.06
normal	82	66.13
taquicardia	1	0.81

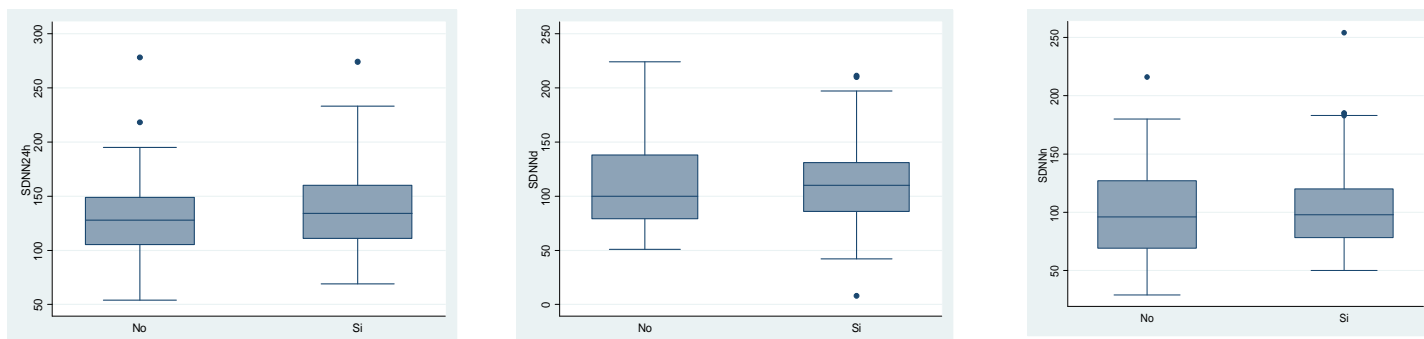
## 7.2. Análisis Bivariado

### 7.2.1. Diagramas de cajas, efecto dipper.

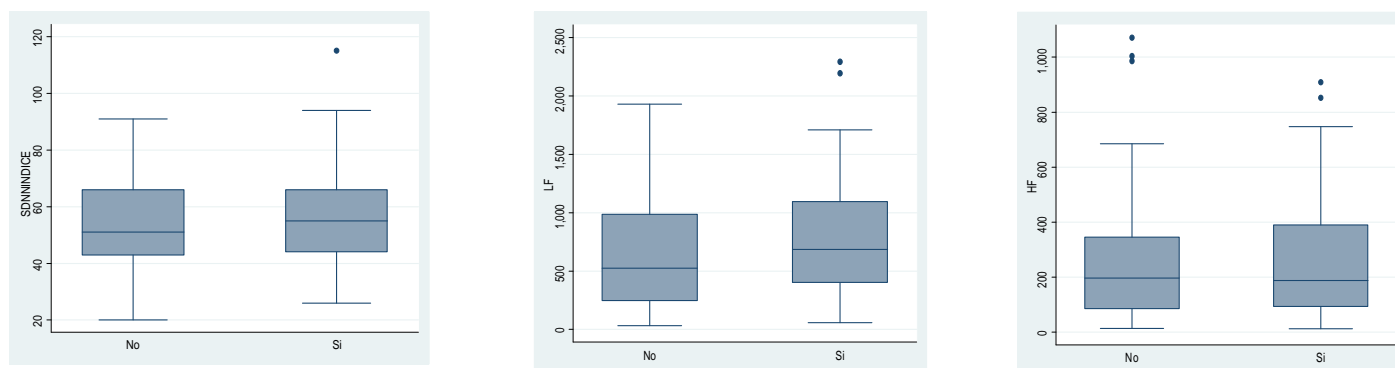
Para determinar la relación entre índices de actividad simpática en el dominio de tiempo y frecuencia, relacionados con patrones dipper, bata blanca y pico matutino se analizó la distribución de cada una de las variables del Holter con estas últimas tres variables de la medición MAPA, mediante diagramas de cajas. Estos muestran, en el caso de patrón dipper, que la distribución para la variable SDNN (desviación estándar de todos los intervalos R-R normales en el registro de HOLTER de 24 horas) es muy similar cuando hay o no efecto dipper, debido a que en cada categoría (Si/No) la distribución de valores se solapa (gráfica 2), esto para tiempo diurno, nocturno o de 24 horas.

En el caso de baja y alta frecuencia (HF y LF) de igual forma se observa que la distribución de efecto dipper o no efecto es muy similar, ya que asumen los mismos valores (gráfica 3). De igual forma, para el porcentaje de las diferencias entre segmentos R-R sucesivos (PNN50 diurno, nocturno y 24h) (gráfica 4), y la raíz cuadrada de la media de las diferencias entre raíces cuadradas entre intervalos R-R sucesivos RMMSD (gráfica 5).

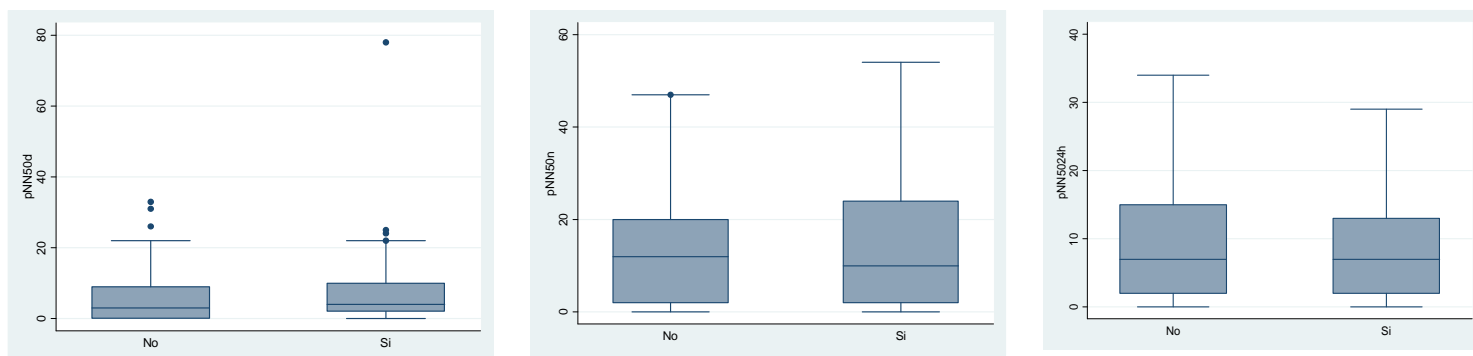
Gráfica 2. Diagramas de cajas SDNN, SDNN diurno, SDNN nocturno.



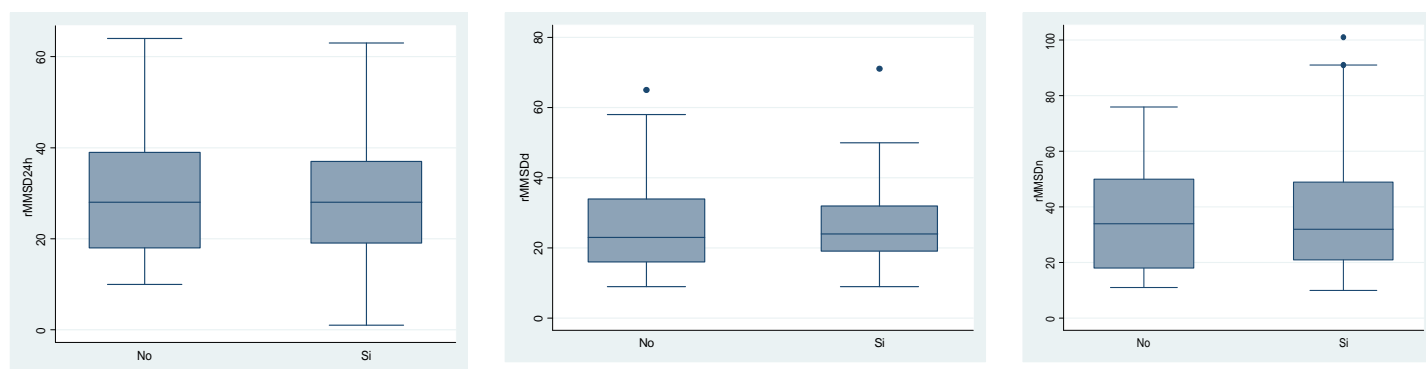
Gráfica 3. Diagramas de Cajas SDNN índice, LF, HF.



Gráfica 4. Diagramas de cajas PNN50 diurno, nocturno, 24h.



Gráfica 5. Diagramas de cajas RMMSD24, diurno, nocturno

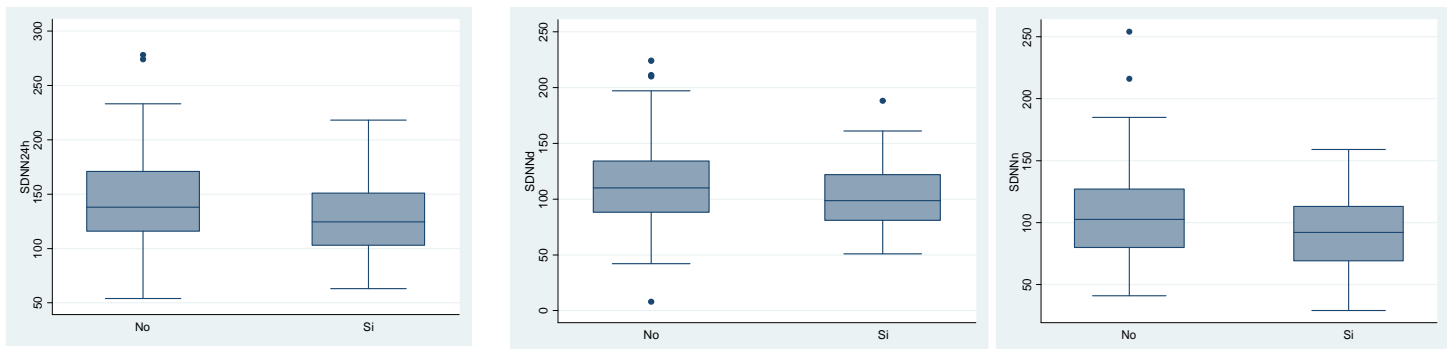


### 7.2.2. Diagramas de cajas efecto Bata blanca.

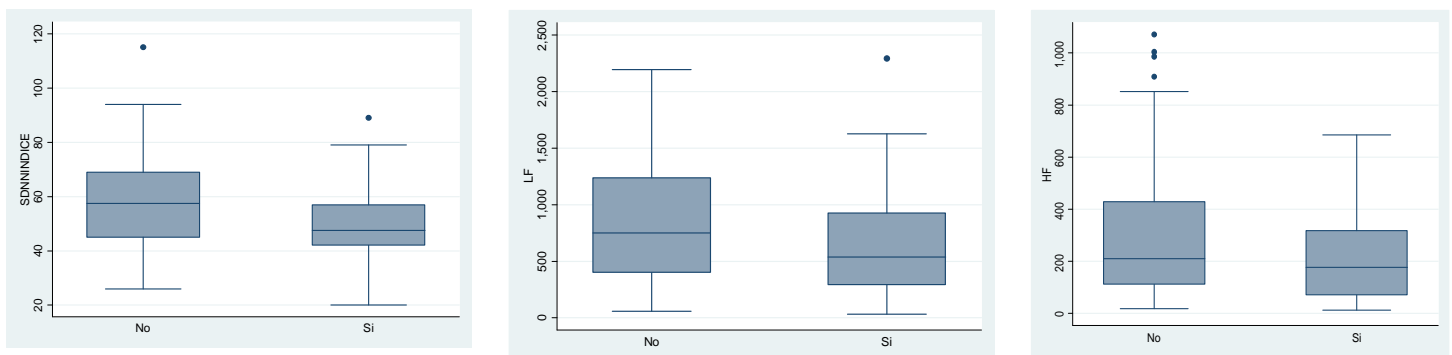
De igual forma para determinar la relación entre índices de actividad simpática en el dominio de tiempo y frecuencia relacionados con patrones de bata blanca, se analizó la distribución de cada una de las variables de Holter en ausencia o presencia de efecto bata blanca, mediante diagramas de cajas. Estos muestran en el caso de la variable SDNN (desviación estándar de todos los intervalos R-R normales en el registro de Holter de 24 horas) que no existen diferencias entre pacientes que presentaron efecto bata blanca y los que no, ya que la distribución que muestran las cajas es muy similar en cada categoría (Si/No) (ver gráfica 6), esto para tiempo diurno, nocturno o de 24 horas; en estos tres tiempos para la ausencia de efecto bata blanca se observan valores atípicos de SDNN.

En el caso de baja y alta frecuencia (HF y LF) también se observa que la distribución de efecto bata blanca o no es muy similar ya que asumen los mismos valores (gráfica 3); aunque la distribución en ausencia de efecto bata blanca se extiende a valores más grandes de alta y baja frecuencia. De igual forma para el porcentaje de las diferencias entre segmentos R-R sucesivos (PNN50 diurno, nocturno y 24h); pero, al comparar entre tiempos de estas variables se observa que en horario diurno la distribución de PNN50 toma valores menores comparados con horario nocturno y 24h (gráfica 4); en la variable la raíz cuadrada de la media de las diferencias entre raíces cuadradas entre intervalos R-R sucesivos RMMSD, los diagramas presentan el mismo comportamiento descrito anteriormente, ya que no se podrían establecer diferencias entre paciente con efecto bata blanca o no, pues su distribución se solapa completamente (gráfica 5).

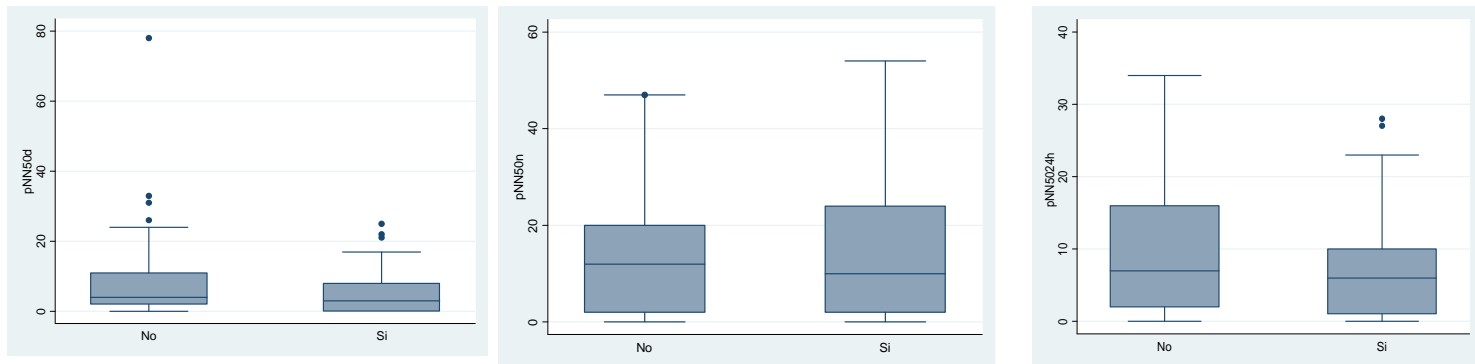
Gráfica 6. Diagramas de cajas SDNN, SDNN diurno, SDNN nocturno



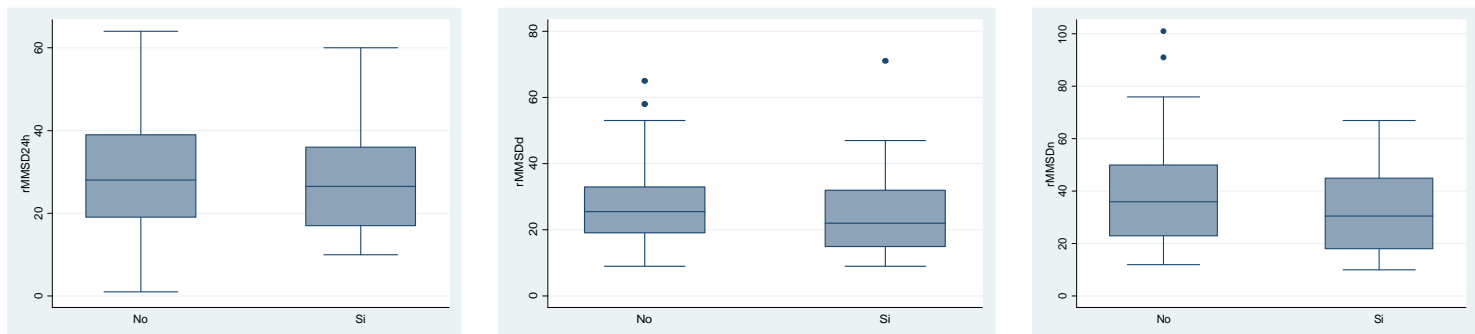
Gráfica 7. Diagramas de cajas SDNN índice, LF, HF.



Gráfica 8. Diagramas de cajas PNN50 diurno, nocturno, 24h.



Gráfica 9. Diagramas de cajas RMMSD24, diurno, nocturno.

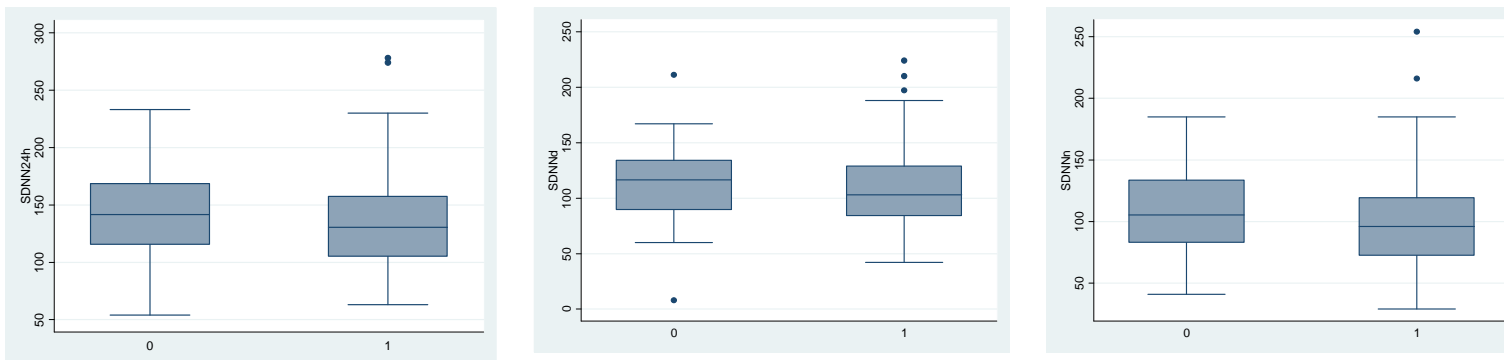


### 7.2.3. Diagramas de cajas efecto pico matutino

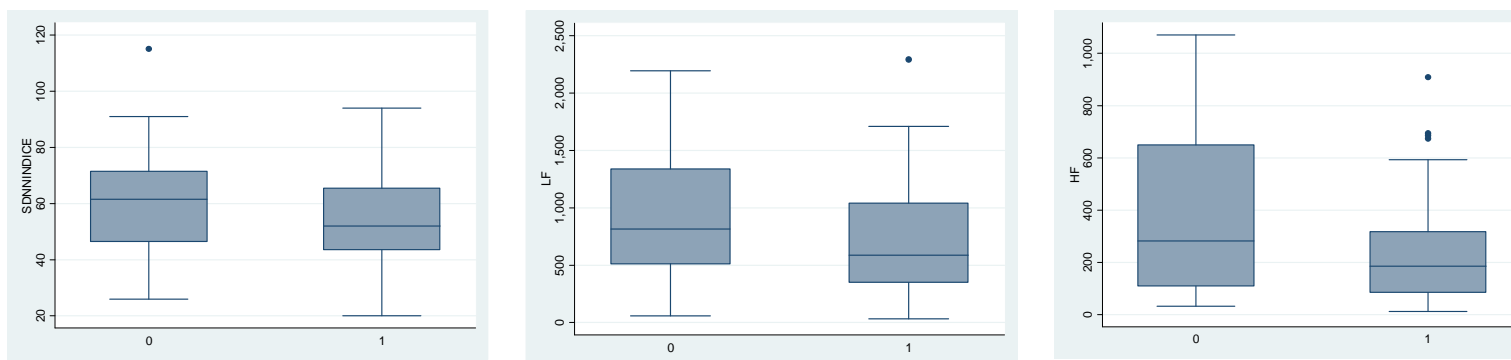
Para determinar la relación entre índices de actividad simpática relacionados con los patrones de pico matutino se analizó la distribución de cada una de las variables de Holter con el efecto pico matutino, mediante diagramas de cajas. Estos muestran que la distribución para la variable SDNN (desviación estándar de todos los intervalos R-R normales en el registro de Holter de 24 horas) es muy similar cuando hay o no efecto pico matutino debido a que en cada categoría (Si/No) la distribución de valores es muy parecida, es decir que no se podrían establecer diferencias entre pacientes que presentaron

pico y los que no (gráfica 9); es importante resaltar algunos valores atípicos cuando se tiene pico. Este comportamiento para tiempo diurno, nocturno o 24 horas.

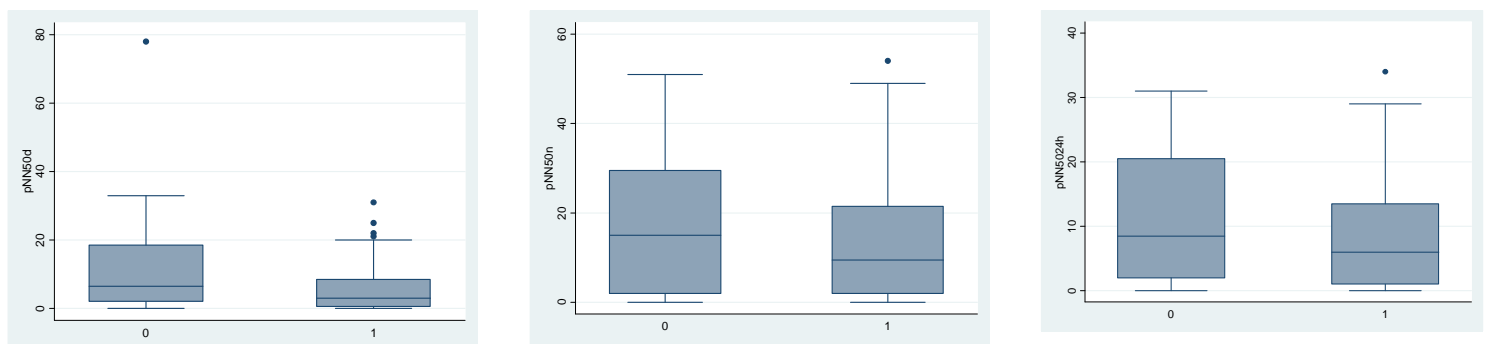
En el caso de baja y alta frecuencia (HF y LF) de igual forma se observa que la distribución de efecto pico matutino o no efecto es muy similar, ya que el comportamiento para pacientes con pico y no, presentó valores similares en HF y LF; aunque en pacientes sin pico tenían valores más altos (gráfica 10). Así mismo el porcentaje de las diferencias entre segmentos R-R sucesivos (PNN50 diurno, nocturno y 24h) presentó distribuciones solapadas con o sin efecto; además se observa que en tiempo diurno los valores de PNN50 fueron menores comparado con nocturno y 24h (gráfica 11). Finalmente, la raíz cuadrada de la media de las diferencias entre raíces cuadradas entre intervalos R-R sucesivos RMMSD presenta distribuciones similares en grupos de efecto pico matutino y no efecto (gráfica 12).



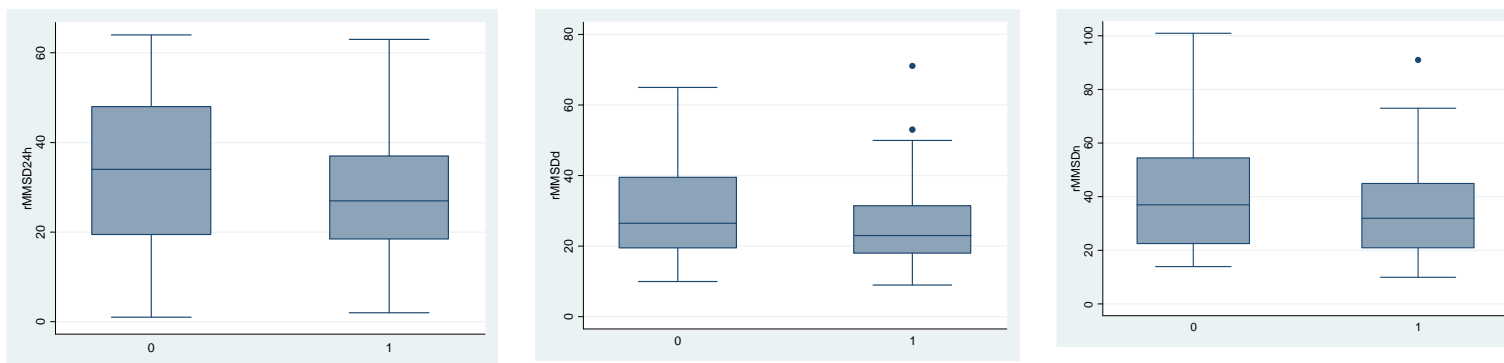
Gráfica 10. Diagramas de cajas SDNN, SDNN diurno, SDNN nocturno.



Gráfica 11. Diagramas de cajas SDNN índice, LF, HF.



Gráfica 12. Diagramas de cajas PNN50 diurno, nocturno, 24h.



Gráfica 13. Diagramas de cajas RMMSD24, diurno, nocturno.

### 7.3. Análisis de tablas cruzadas

Para determinar la existencia o no de asociación entre variables del monitoreo simultáneo de la presión arterial MAPA (Efecto no dipper, bata blanca y pico matutino) con variables

de la monitoria ambulatoria electrocardiográfica de 24 horas (Holter) se realizó un análisis bivariado aplicando la prueba chi cuadrado con una significancia de 0.05 (Tabla 10). De acuerdo a esto se observa que el 62% de los pacientes que no presentaron efecto Dipper eran mujeres, aunque no presenta asociación significativa con la ausencia de efecto dipper ( $p>0.05$ ). Respecto a la edad de los pacientes que presentaron efecto dipper el 62% tenía entre 30 a y 60 años, mientras que de las personas que no presentaron efecto dipper el 49% eran mayores de 60 años ( $p<0.05$ ). De igual forma la desviación estándar de todos los intervalos R-R normales en el registro de Holter de 24 horas presentó una asociación significativa estadísticamente con el efecto no dipper, ya que de los que no presentaron efecto dipper el 64% tenían desviaciones anormales ( $p<0.05$ ). Este mismo índice en horario nocturno también resultó asociado significativamente con el efecto no dipper, bajo un nivel de significancia del 10%, ya que de los pacientes que presentaron efecto dipper el 59% tenían desviaciones anormales ( $p<0.1$ ).

**Tabla 10. Análisis bivariado efecto dipper.**

	Efecto Dipper				
Sexo	No	%	Si	%	Valor p
Hombre	15	38%	33	39%	0.97
Mujer	24	62%	52	61%	
<b>Edad</b>					
<30	4	10%	14	16%	0.003
30-60	15	38%	53	62%	
>60	19	49%	16	19%	
<b>SDNN24h</b>					
anormal	13	33%	27	32%	0.86
normal	26	67%	58	68%	
<b>SDNN Diurno</b>					
anormal	25	64%	37	44%	0.03
normal	14	36%	48	56%	
<b>SDNN nocturno</b>					
anormal	23	59%	48	56%	0.07
normal	16	41%	37	44%	
<b>SDNN INDICE</b>					
anormal	35	90%	82	96%	0.13
normal	4	10%	3	4%	

Al evaluar otras variables como: baja frecuencia, alta frecuencia, el porcentaje de las diferencias entre segmentos R-R sucesivos (PNN50) en horario diurno, nocturno y 24h, ninguna presentó asociación significativa con el efecto no Dipper ( $p>0.05$ ). Tabla 10.1

**Tabla 10.1. Análisis bivariado efecto dipper**

	<b>Dipper</b>				
	<b>No</b>	<b>%</b>	<b>Si</b>	<b>%</b>	<b>Valor p</b>
<b>LF</b>					
anormal	28	72%	53	62%	0.305
normal	11	28%	32	38%	
<b>HF</b>					
anormal	36	92%	83	98%	0.160
normal	3	8%	2	2%	
<b>(LF/HF)</b>					
anormal	30	77%	74	87%	0.154
normal	9	23%	11	13%	
<b>pNN50 diurna</b>					
anormal	39	100%	84	99%	0.496
normal	0	0%	1	1%	
<b>pNN50 nocturna</b>					
anormal	39	100%	83	98%	0.334
normal	0	0%	2	2%	
<b>Rmmsd 24h</b>					
anormal	15	38%	27	32%	0.464
normal	24	62%	58	68%	
<b>Rmmsd diurna</b>					
anormal	14	36%	19	22%	0.113
normal	25	64%	66	78%	
<b>Rmmsd nocturna</b>					
anormal	18	46%	35	41%	0.603
normal	21	54%	50	59%	

En cuanto a la variable bata blanca como variable respuesta, al tratar de determinar la existencia o no de asociación entre esta variable e indicadores de la monitoria ambulatoria electrocardiográfica de 24 horas (HOLTER) se realizó igualmente un análisis bivariado aplicando la prueba  $\chi^2$  con una significancia de 0.05 (tabla 11). De acuerdo con esto se

observa que el 57% de los pacientes que presentaron efecto bata blanca eran mujeres, aunque no presenta asociación significativa con efecto bata blanca ( $p>0.05$ ). Respecto a la edad de los pacientes que presentaron este efecto el 51% eran mayores de 60 años, mientras que de las personas que no presentaron efecto el 66% tenía entre 30 y 60 años, mostrando así una relación significativa con la edad ( $p<0.05$ ). La variable alta frecuencia bajo un nivel de significancia del 10% presentó una asociación significativa con el efecto bata blanca, ya que de los que presentaron este efecto el 100% tuvo altas frecuencias anormales. La razón entre alta frecuencia y baja también mostró una relación significativa estadísticamente, bajo un nivel de significancia del 10%.

Por otro lado la desviación estándar de todos los intervalos R-R normales en el registro de Holter de 24 horas no presentó una asociación significativa estadísticamente con el efecto bata blanca ( $p>0.05$ ). Al igual que el porcentaje de las diferencias entre segmentos R-R sucesivos ( $p>0.05$ ). Tabla 11.1

**Tabla 11. Análisis bivariado efecto bata blanca.**

	<b>Bata Blanca</b>				
<b>Sexo</b>	<b>No</b>	<b>%</b>	<b>Si</b>	<b>%</b>	<b>Valor p</b>
Hombre	28	36%	20	43%	0.402
Mujer	50	64%	26	57%	
<b>Edad</b>					
<30	14	18%	4	9%	0.000
30-60	50	66%	18	40%	
>60	12	16%	23	51%	
<b>SDNN24h</b>					
anormal	26	33%	14	30%	0.739
normal	52	67%	32	70%	
<b>SDNN Diurno</b>					
anormal	37	47%	25	54%	0.457
normal	41	53%	21	46%	
<b>SDNN nocturno</b>					
anormal	43	55%	28	61%	0.532
normal	35	45%	18	39%	
<b>SDNN INDICE</b>					
anormal	75	96%	42	91%	0.258
normal	3	4%	4	9%	
<b>LF</b>					

anormal	47	60%	34	74%	0.123
normal	31	40%	12	26%	
<b>HF</b>					
anormal	73	94%	46	100%	0.08
normal	5	6%	0	0%	

**Tabla 11.1. Análisis bivariado efecto bata blanca.**

	Efecto Batablanca				
	No	%	Si	%	Valor p
(LF/HF)					
anormal	62	79%	42	91%	0.084
normal	16	21%	4	9%	
pNN50 diurna					
anormal	77	99%	46	100%	0.441
normal	1	1%	0	0%	
pNN50 nocturna					
anormal	76	97%	46	100%	0.274
normal	2	3%	0	0%	
Rmmsd 24h					
anormal	25	32%	17	37%	0.577
normal	53	68%	29	63%	
Rmmsd diurna					
anormal	18	23%	15	33%	0.246
normal	60	77%	31	67%	
Rmmsd nocturna					
anormal	36	46%	17	37%	0.317
normal	42	54%	29	63%	

Respecto al efecto pico matutino como variable respuesta, al determinar la existencia con indicadores de la monitoria ambulatoria electrocardiográfica de 24 horas (Holter) se observa que el 58% de los pacientes que presentaron pico matutino eran mujeres, aunque no presenta asociación significativa ( $p>0.05$ ). Respecto a la edad, el 52% de los pacientes que presentaron este efecto tenía edades entre 30 y 60 años, de igual forma de las personas que no presentaron pico matutino el 64% estaba en este mismo rango de edad, mostrando así una relación significativa con la edad ( $p<0.05$ ). Por otro lado, en la desviación estándar de todos los intervalos R-R normales en el registro de Holter de 24 horas (SDNN), de los

pacientes que presentaron pico matutino al 65% se les documentó desviaciones normales, esto para el grupo que no presentó pico es del 79%; esta variable no se relacionó significativamente con el efecto pico matutino ( $p>0.05$ ) tabla 12. De igual forma esta misma variable en horario diurno y nocturno no tubo asociación significativa ( $p>0.05$ ). Por otro lado, la alta frecuencia si presentó una asociación significativa con el efecto pico matutino, ya que de los que presentaron este efecto el 99% tenían frecuencias anormales, al igual que la razón (LF/HF) ya que de los que presentaron pico el 89% presentaron razones anormales ( $p<0.05$ ) (Tabla 12.1)

Para las variables: porcentaje de las diferencias entre segmentos R-R (PNN50) y la raíz cuadrada de la media de las diferencias entre raíces cuadradas entre intervalos R-R sucesivos (RMMSD) no se presentaron asociaciones significativas con pico matutino (tabla 12.1)

**Tabla 12. Análisis bivariado efecto pico matutino.**

	Pico Matutino				Valor p
	No	%	Si	%	
Sexo					
<b>Hombre</b>	8	29%	40	42%	0.211
<b>Mujer</b>	20	71%	56	58%	
Edad					
<b>&lt;30</b>	8	29%	10	10%	0.004
<b>30-60</b>	18	64%	50	52%	
<b>&gt;60</b>	2	7%	33	34%	
SDNN 24h					
<b>anormal</b>	6	21%	34	35%	0.164
<b>normal</b>	22	79%	62	65%	
SDNN diurno					
<b>anormal</b>	11	39%	51	53%	0.198
<b>normal</b>	17	61%	45	47%	
SDNN nocturno					
<b>anormal</b>	14	50%	57	59%	0.378
<b>normal</b>	14	50%	39	41%	
SDNN INDICE					
<b>anormal</b>	1	4%	6	6%	0.589
<b>normal</b>	27	96%	90	94%	

LF					
<b>anormal</b>	17	61%	64	67%	0.56
<b>normal</b>	11	39%	32	33%	
HF					
<b>anormal</b>	24	86%	95	99%	0.002
<b>normal</b>	4	14%	1	1%	

**Tabla 12.1. Análisis bivariado efecto pico matutino.**

Pico Matutino					
	No	%	Si	%	Valor p
(LF/HF)					
anormal	19	68%	85	89%	0.009
normal	9	32%	11	11%	
pNN50 diurna					
anormal	27	96%	96	100%	0.063
normal	1	4%	0	0%	
pNN50 nocturna					
anormal	27	96%	95	99%	0.35
normal	1	4%	1	1%	
Rmmsd 24h					
anormal	11	39%	31	32%	0.491
normal	17	61%	65	68%	
Rmmsd diurna					
anormal	8	29%	25	26%	0.790
normal	20	71%	71	74%	
Rmmsd nocturna					
anormal	14	50%	39	41%	0.378
normal	14	50%	57	59%	

#### 7.4. Análisis multivariado

Con base en el análisis bivariado se realiza una selección de variables de acuerdo al valor  $\hat{p}$  obtenido para la estimación de la asociación de cada una de las variables en presencia de las otras, es decir variables cuyo valor  $\hat{p}$  es menor al 0,2 ingresan a la estimación de modelo logístico, el cual determina la oportunidad de riesgo de cada una de las categorías analizadas respecto a los eventos de interés: efecto dipper, efecto bata

blanca y el pico en la mañana; para cada uno de estos se estima un modelo con sus respectivos parámetros OR e intervalos de confianza al 95%.

En cuanto a la variables asociadas con el efecto no dipper, los pacientes mayores de 60 años tiene un riesgo 14 veces mayor de presentar efecto no dipper; respecto a los menores de 30 años, independiente del efecto de las demás variables incluidas en el modelo, esta asociación resulta ser significativa ( $p<0.01$ ). Para la variable desviación estándar de todos los intervalos R-R normales en el registro de Holter de 24 horas (SDNN) diurna, el riesgo de presentar efecto no dipper cuando se tiene desviaciones normales es 70% menor que cuando se tiene desviaciones anormales, independiente del efecto de las otras variables; esta relación también es significativa ( $p<0.05$ ). Pero para este mismo índice en horario nocturno la relación deja de ser significativa estadísticamente. Tabla 13

Para pacientes que presentaron alta frecuencia normal el riesgo de no presentar efecto dipper es 8 veces el riesgo que presentan pacientes con categorizaciones anormales; esta asociación es significativa bajo un nivel del 10% en presencia de las demás variables. Tabla 13

**Tabla 13. Análisis regresión múltiple efecto dipper**

Dipper	Odds Ratio	Std. Err.	P>z	IC95%	
<b>Edad</b>					
30-60	2,23	1,94	0,35	0,41	12,23
>60	14,26	13,57	0,01	2,21	92,05
<b>SDNND</b>					
Normal	0,30	-2,35	0,02	0,11	0,82
<b>SDNN nocturna</b>					
Normal	1,71	0,97	0,33	0,58	5,07
<b>SDNN indice</b>					
Anormal	0,50	-0,68	0,50	0,07	3,69
<b>LF</b>					
Normal	1,68	0,88	0,38	0,53	5,29
<b>HF</b>					

Normal	8,53	1,65	0,10	0,67	108,73
<b>LF/HF</b>					
Normal	2,39	1,15	0,25	0,54	10,49
<b>RMMSD Nocturna</b>					
Normal	0,98	-0,04	0,97	0,32	3,00

En el caso de efecto de bata blanca las variables: edad, baja frecuencia y la razón (LF/HF) ingresaron al modelo ya que mostraban una relación significativa con el efecto. En el caso de pacientes mayores de 60 años la oportunidad de riesgo de presentar efecto bata blanca es 4,5 veces la oportunidad de pacientes menores a 30 años con un IC del 95% (1,08-18,9), independiente del efecto de baja frecuencia y la razón (LF/HF); esta asociación se muestra significativa estadísticamente ( $p < 0.05$ ). Para pacientes con frecuencia baja normal la oportunidad de riesgo de presentar efecto bata blanca es 6% mayor respecto a los que tienen bajas frecuencias anormales, independiente del efecto de la edad y la razón (LF/HF) ( $p > 0.05$ ). Por último, para la razón (LF/HF) el riesgo de presentar bata blanca cuando se tiene valores normales es 47% menor respecto a los que tienen valores anormales, independiente del efecto edad y baja frecuencia ( $p > 0.05$ ). Tabla 14

**Tabla 14. Análisis multivariado efecto bata blanca.**

Bata blanca	Odds Ratio	Std. Err.	P>z	IC95%	
Edad					
30-60	0,87	0,58	0,84	0,24	3,19
>60	4,53	3,30	0,04	1,08	18,90
LF					
Normal	1,06	0,50	0,91	0,42	2,68
(LF/HF)					
Normal	0,53	0,39	0,38	0,13	2,21

Para el efecto pico matutino las variables: edad, baja frecuencia, la desviación estándar de todos los intervalos R-R normales en el registro de Holter de 24 horas SDNN, alta frecuencia y la razón (LF/HF) ingresaron al modelo, ya que mostraban una relación significativa con el efecto. En pacientes mayores de 60 años la oportunidad de riesgo de

presentar pico matutino es 7 veces la oportunidad de pacientes menores a 30 años, con un IC del 95% (1,11-42,89), independiente del efecto de SDNN, alta frecuencia y la razón (LF/HF); esta asociación se muestra significativa estadísticamente ( $p < 0.05$ ), Tabla 15.

Para pacientes con desviaciones en 24 horas normales el riesgo de presentar efecto de pico matutino es 33% menor respecto a los que presentaron desviaciones anormales; esta relación no resultó significativa estadísticamente ( $p > 0.05$ ). Respecto a las desviaciones en horario diurno el riesgo de presentar pico matutino en pacientes con desviaciones normales es 13% menor, respecto a los que tienen valores anormales, independiente del efecto de edad, alta frecuencia y la razón (LF/HF).

Para las frecuencia altas normales la oportunidad de riesgo de presentar efecto de pico matutino es 78% menor respecto a los que tienen altas frecuencias anormales, independiente del efecto de la edad, de las desviaciones de intervalos R-R normales y de la razón (LF/HF) ( $p > 0.05$ ). Por último, para la razón (LF/HF) el riesgo de presentar pico matutino cuando se tiene valores normales es 52% menor respecto a los que tienen valores anormales ( $p > 0.05$ ). Tabla 15.

**Tabla 15. Análisis regresión múltiple efecto pico matutino.**

Dipper	Odds Ratio	Std. Err.	P>z	IC95%	
Edad					
30-60	1,347	0,843	0,634	0,395	4,596
>60	6,917	6,433	0,038	1,118	42,812
SDNN 24H					
Normal	0,675	0,387	0,493	0,219	2,078
SDNN Diurno					
Normal	0,865	0,433	0,772	0,324	2,306
HF					
Normal	0,218	0,286	0,246	0,017	2,853
LF/HF					
Normal	0,480	0,318	0,267	0,131	1,755

## 8. DISCUSIÓN.

El estudio de los diferentes marcadores de actividad autonómica no invasiva es un campo del conocimiento cardiovascular cada día más excitante. La capacidad actual de evaluar periodos cortos y prolongados de tiempo nos permite reconocer relaciones temporales inmediatas y prolongadas en los seres humanos. Hay aún un largo camino para definir qué será importante (relevante) y qué medidas deben persistir realmente en la valoración clínica, más allá del laboratorio de fisiología.

Uno de los postulados más importantes, en el que todos los autores coinciden, es en la importancia de mantener el balance simpático-vagal para un adecuado control de la presión arterial, si bien su expresión muchas veces parece más etérea y difícil de definir, especialmente en términos claros y fáciles para el clínico; quien, en última instancia, frente al paciente es quien debe definir cómo tratarlo, en qué intervenir y en qué no. Probablemente la respuesta no sea tan sencilla, pero es parte de lo que busca este estudio: reconocer algunas respuestas que se relacionen con eventos protectores y otras que demuestren patrones de riesgo.

Uno de los elementos importantes y que pueden generar inquietud en el trabajo relacionado con la definición de los grupos de edad, si bien parece una determinación artificial, está relacionado con elementos fundamentales para el estudio de la presión arterial: el proceso normal de endurecimiento arterial y el cambio en los niveles de respuesta de los baro receptores aórticos y carotídeos asociado con dicho cambio. Este proceso de envejecimiento normal del sistema cardiovascular es determinante de la aparición de enfermedad, está descrito ampliamente en la literatura médica, y en este trabajo se relacionó claramente con las distintas variables estudiadas: patrón no dipper, efecto de bata blanca y pico matutino.

Una relación muy interesante es la que se observó entre el SDNN y el patrón no dipper, esta relación se intuía como probable desde el planteamiento del problema, siendo lo más interesante el papel protector de la normalidad del índice para el efecto no dipper,

al ser independiente de las otras variables, pero especialmente de la edad. Una relación similar se había planteado en el estudio ARIC para el desarrollo de hipertensión, sin ser específicos en este tipo de comportamiento; que ha sido descrito y definido de mayor riesgo para MACCE. Si bien el estudio solamente busca describir estas relaciones, parece innovador el considerar esta medida como un elemento protector para este tipo de comportamiento; que, además, podría ser evaluado prospectivamente en población hipertensa.

Uno de los fenómenos con los que más nos encontramos en la práctica diaria de la medicina cardiovascular es el fenómeno de bata blanca. Si bien se ha reconocido desde hace muchísimo tiempo, el advenimiento del MAPA nos ha permitido cuantificar y reconocer estas respuestas, evitando tratamientos innecesarios y riesgos para los pacientes; sin embargo, la población que presenta este comportamiento se encuentra en un punto medio entre los pacientes francamente hipertensos y los normotensos sin este fenómeno. En este estudio todos los índices de función enfocados al simpático en el dominio de tiempo no demostraron relación, pero sorprendentemente las respuestas de alta frecuencia HF y el índice de balance simpático-vagal relación LF/HF si lo hicieron a un nivel de significancia del 10%. Esta relación deja abiertas más preguntas: *¿es el descenso de actividad parasimpática determinante de respuestas inmediatas en esta población? Este descenso es real o es más un incremento transitorio de actividad del simpático? ¿Se necesitará una muestra de mayor tamaño para establecer una mayor significancia de la relación?*

Hay una clarísima relación entre la probabilidad de ECV y un incremento de TAS mayor de 55mm Hg. En nuestro trabajo se definió la presencia de pico matutino como incremento de TAS o TAD por encima de los valores considerados normales en el periodo nocturno; resultó ser la variable que más relaciones demuestra con los índices de actividad autonómica y se encontró un efecto protector con niveles normales de SDNN independientes de la edad, ¿qué implicaciones tiene este hallazgo? ¿Qué implicación tendrá en el futuro? ¿Se podrá plantear una disminución del riesgo de MACCE? Es tentador pensarlo al demostrarse esta relación; lo que se debe confirmar

en estudios prospectivos. Así mismo, este fenómeno parece estar determinado por la presencia de un adecuado nivel de balance simpático-vagal en el que; a diferencia de lo expresado para el fenómeno de bata blanca, en el que pareciera más importante el influjo parasimpático; aquí se logra demostrar una relación protectora con los índices simpáticos, lo que indicaría algún grado de relación directa y determinante en este índice.

## **9. CONCLUSIONES**

1. Se encontró relación estadísticamente significativa en esta población entre el comportamiento No dipper y tener valores bajos de SDNN en las 24 horas. Este hallazgo es fundamental; presentando este análisis como un elemento que potencialmente podría definir en situaciones clínicas específicas (manejo de SAHOS, denervación simpática renal, ajuste cronobiológico de tratamiento con betabloqueadores), de forma económica y no invasiva, si estas terapias son efectivas en el control de la actividad simpática. Es sumamente interesante al contemplar esta relación su mayor significancia estadística en el índice de 24 horas, elemento que nos habla del discurrir autonómico en periodos prolongados y continuos; la relación nocturna es significativa al 10%, hallazgo que podría

deberse al tamaño de la muestra actual y que deja abierta la posibilidad de exploración futura.

2. Las demás variables, incluyendo las que evalúan principalmente la función parasimpática, no demostraron relación con el comportamiento no dipper. Estas relaciones probablemente estén más determinadas por las características mismas de los índices en el dominio de tiempo y la tendencia propia del sistema autónomo a compensarse con cambios pequeños de actividad.

3. Sabemos desde hace algún tiempo que el comportamiento de bata blanca puede ser interpretado de dos formas importantes: a). El paciente que tiene este efecto, y realmente no es hipertenso con menor riesgo de MACCE a largo plazo, al compararse con los pacientes hipertensos. b). Respecto a la población sin dicho efecto, frente a la cual hay un incremento de morbilidad. El efecto en la población en estudio se relaciona claramente con la edad, lo cual es concordante con la literatura.

4. En la relación con el índice de alta frecuencia se demostró una relación significativa a un nivel del 10%. Aquí se plantea un papel fundamental del sistema parasimpático en la regulación de este tipo de respuesta; más considerando que la relación con índices de actividad simpática fue inexistente. Qué relación podemos encontrar a futuro, o si es un estimativo de riesgo en este análisis específico de los pacientes con respuesta de bata blanca es [algo](#) desconocido; y los estudios de hipertensión se han enfocado en mediciones de actividad simpática, lo que deja esta pregunta abierta para evaluar en una población mayor y seleccionada hipertensa.

5. El análisis multivariado nos permite evaluar los distintos efectos de las variables entre sí. Así claramente se define un mayor riesgo de tener un comportamiento dipper en la medida en que la edad de la población se incrementa, específicamente en los mayores de 60 años; esta relación está determinada por la senescencia del sistema cardiovascular y la aparición de comorbilidades que alteran las mismas respuestas del sistema. Sin embargo, mantener niveles normales de índices de actividad simpática (SDNN) se relaciona con un efecto protector para el efecto no dipper, con una probabilidad 70% menor de lo que podríamos expresar como un efecto protector a nivel cardiovascular.

6. En el análisis de los pacientes con comportamiento de bata blanca nuevamente las relaciones normales de balance simpático-vagal (LF/HF) demuestran un efecto protector,

como se mencionó previamente, muy probablemente relacionado con una respuesta parasimpática normal, que parece ser definitiva para la modulación de esta respuesta.

6. Respecto a las relaciones con el pico matutino encontramos algunas características muy interesantes: se cumple la relación con la edad, nuevamente clara para los pacientes mayores de 60 años, y podemos inferir relaciones protectoras con descenso importante de presentarse en los pacientes que mantienen índices de actividad simpática normales (SDNN); así mismo, tener niveles normales de balance simpático-vagal, expresados por la relación LF/HF, y, muy probablemente, por mantener niveles normales de actividad parasimpática, expresados por niveles normales de alta frecuencia HF. Todas estas relaciones llamativamente independientes de la edad.

## 9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Grassi G, Arenareb F, Q. Fosca, Seravalle G, Mancia G: Heart Rate, Sympathetic Cardiovascular Influences, and The Metabolic Syndrome En: Progress in Cardiovascular Diseases 52 (2009) 31637.
2. Esler M, Lambert E, Schlaich M, Point: Counterpoint: The dominant contributor to systemic hypertension: chronic activation of the sympathetic nervous system vs. activation of the intrarenal renin-angiotensin system En: J Appl Physiol 109: 19966 2002, 2010;
3. Hart E, Joyner MJ, B Gunnar Wallin and Charkoudian N. Sex, ageing and resting blood pressure: gaining insights from the integrated balance of neural and haemodynamic factors. En: The journal of Physiology 590.9 (2012) pp 206962079
4. Parati G and Esler M. The human sympathetic nervous system: its relevance in hypertension and heart failure En: European Heart Journal (2012) 33, 1058 1066
5. M. Jira, E. Zavodna, Z. Novakova, B. Fiser, N. Honzikova; Reproducibility of Blood Pressure and Inter-Beat Interval Variability in Man. En Physiological research 59 (Suppl. 1): S113-S121, 2010
6. A Døelia J, Weinrauch L. The autonomic nervous system and renal physiology En: International Journal of Nephrology and Renovascular Disease 2013;6 1496160
7. Urban D, Ewen E, Ukena C, Linz D, Böhm M, Mahfoud F. Treating resistant hypertension: role of renal denervation. En: Integrated Blood Pressure Control 2013;6 1196128.
8. Joyner MJ, Charkoudian N and Gunnar Wallin B. A sympathetic view of the sympathetic nervous system and human blood pressure regulation En: Experimental Physiology 2008, 93.6 pp 7156724.
9. G Mancia, A Ferrari, L Gregorini, G Parati, G Pomidossi, G Bertinieri, G Grassi, M di Rienzo, A Pedotti, A Zanchetti. Blood pressure and heart rate variabilities in normotensive and hypertensive human beings. En: Circulation Research. 1983;53:96-104.
10. Persu A, Renkin J, Thijs L, and Staessen JA. Renal Denervation: ultima Ratio or Standard in Treatment-Resistant Hypertension. En Hypertension. 2012 September; 60(3):5966606.
11. N. Charkoudian, M. J. Joyner, C. P. Johnson, J. H. Eisenach, N. M. Dietz and B. G.Wallin; Balance between cardiac output and sympathetic nerve activity in resting humans: role in arterial pressure regulation. En: Journal of Physiology 568.1 (2005) pp 3156321.
12. Palatini P. Role of Elevated Heart Rate in the Development of Cardiovascular Disease in Hypertension; En: Hypertension. 2011;58:745-750;
13. Charkoudian N, PhD, Rabbitts JA, MBChB; Sympathetic Neural Mechanisms in Human Cardiovascular Health and Disease; Mayo clinic proceedings September 2009;84(9):822-830
14. Wehrwein EA, Joyner MJ, Hart ECJ, Gunnar Wallin B, Karlsson T, Charkoudian

- N; blood pressure regulation in humans: calculation of an error signal in control of sympathetic nerve activity; *Hypertension*. 2010; 55(2): 264.
15. Joyner MJ, M.D., Charkoudian N, Ph.D., Gunnar Wallin B, M.D., Ph.D.; The sympathetic nervous system and blood pressure in humans: individualized patterns of regulation and their implications; *Hypertension*. 2010; 56(1): 10616.
  16. O'Brien E, Dsc, Md, Frcp Improving the management of hypertension: Reconsidering efficacy assessment ambulatory blood pressure monitoring: 24-hour blood pressure control as a therapeutic goal for improving cardiovascular prognosis; *En Medicographia*, vol 32, no. 3, 2010
  17. Tolga Do ru M, M.D., im ek V, M.D., ahin O, M.D., Özer N, M.D. Differences in autonomic activity in individuals with optimal, normal, and high-normal blood pressure levels; *En Türk Kardiyol Dern Ar -Arch Turk Soc Cardiol* 2010;38(3):182-188.
  18. B. G. Wallin, E. C. Hart, E. A. Wehrwein, N. Charkoudian, and M. J. Joyner; Relationship between breathing and cardiovascular function at rest: sex-related differences; *En Acta Physiol (Oxf)*. 2010 October; 200(2): 1936200.
  19. Wolferth Cc, T. Firrs W, Jeffers WA, Sellers AM; The place of Adrenalectomy in the treatment of severe arterial hypertension; *En: bulletin of the new academy of medicine*, 1957 vol. 33 no 3, 150-170
  20. Binici Z, Mette, Mouridsen R, Køber L, Sajadieh A; Decreased Nighttime Heart Rate Variability Is Associated With Increased Stroke Risk; *En Stroke*. 2011;42:3196-3201.
  21. Grassi G, Seravalle G, Quarti-Trevano F, Dell'Oro R., Bombelli M, Cuspidi C, Facchetti R, Bolla G, Mancia G; Adrenergic, Metabolic, and Reflex Abnormalities in Reverse and Extreme Dipper Hypertensives; *En: Hypertension* 2008, 52:925-931.
  22. Grassi G; Assessment of Sympathetic Cardiovascular Drive in Human Hypertension: Achievements and Perspectives; *En: Hypertension* 2009, 54:690-697.
  23. Palatini P; Elevated Heart Rate in Cardiovascular Diseases: A Target for Treatment?; *En: Progress in Cardiovascular Diseases* 52 (2009) 46660.
  24. Grassi G, F, Quarti-Trevano F, Dell'Oro R, Mancia G; Essential hypertension and the sympathetic nervous system; *En: Neurol Sci* (2008) 29:S336S36.
  25. Perret-Guillaume C, Joly L, Benetos A, Heart Rate as a Risk Factor for Cardiovascular Disease, *Progress in Cardiovascular Diseases* 52 (2009) 6610.
  26. Tjogen TB, Flaa A, Kjeldsen SE; High Heart Rate as Predictor of Essential Hypertension: The Hyperkinetic State, Evidence of Prediction of Hypertension, and Hemodynamic Transition to Full Hypertension; *En: Progress in Cardiovascular Diseases* 52 (2009) 20625.
  27. Guild SJ, Barrett CJ, McBryde FD, Van Vliet B, Head GA ,Burke SL, Malpas SC ; Quantifying sympathetic nerve activity: problems, pitfalls and the need for standardization ; *En Experimental Physiology ó Symposium Reports* 2010 95.1 pp 41650
  28. Grassi G, Seravalle G,Quarti-Trevano F, Dell'Oro R, Arenare F, Spaziani D ,Mancia G; Sympathetic and Baroreflex Cardiovascular Control in Hypertension-Related Left Ventricular Dysfunction ; *En: Hypertension* 2009, 53:205-209:
  29. Joyner MJ, Charkoudian N, Gunnar Wallin B; Sympathetic Nervous System and

# Blood Pressure in Humans: Individualized Patterns of Regulation and Their Implications

30. Julius S; Tachycardia in Hypertension: A Saga of Progress Despite Prejudice, Confusion, and Inertia; *Progress in Cardiovascular Diseases* 52 (2009) 26630.
31. Grassi G, Seravalle G, Quarti-Trevano F. The  $\alpha$ -neuroadrenergic hypothesis in hypertension: current evidence; *Experimental Physiology* 6 Symposium Reports 2009, 95.5 pp 5816586.
32. Valentini M, Parati G, Variables Influencing Heart Rate; En: *Progress in Cardiovascular Diseases* 52 (2009) 11619.
33. García-García A, Gómez-Marcos MA, Recio-Rodríguez JJ, Patino MC, Rodríguez-Sánchez AE, Agudo-Conde C, García-Ortiz L, for the Vaso-risk group. Office and 24-hour heart rate and target organ damage in hypertensive patients; En: *BMC Cardiovascular Disorders* 2012, 12:19
34. Billman GE; Heart rate variability a historical perspective; En: *Frontiers in Physiology* 2011, Volume 2, Article 86, 1-13.
35. Skov-Madsen M, Svensson M, Hagstrup Christensen J; Cuff inflation during ambulatory blood pressure monitoring and heart rate; En: *2008 Integrated Blood Pressure Control* 2008;1 15619.
36. Seung Yoo CH, Lee K, Hoon Yi S, Kim, J, Kim H; Association of Heart Rate Variability with the Framingham Risk Score in Healthy Adults; En: *Korean Journal of Family Medicine*. 2011;32:334-340.
37. Palma Gámiz JL, Arribas Jiménez A, González Juanatey JR, Marín Huerta E, Simarro Martín-Ambrosio E; Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en la monitorización ambulatoria del electrocardiograma y presión arterial; *Rev Esp Cardiol* Vol. 53, Núm. 1, enero 2000; 91-109.
38. Ramírez-Villegas JF, Lam-Espinosa E, Ramírez-Moreno DF, Calvo-Echeverry PC, Agredo-Rodríguez W; Heart Rate Variability Dynamics for the Prognosis of Cardiovascular Risk ; En: *Plos one* february 2011, volume 6, Issue 2, e17060.
39. Pickering T, M.D., Daichi Shimbo, P M.D., Haas D, M.D., M.P.H. Ambulatory Blood-Pressure Monitoring; En: *New england journal of medicine* 2006; 354:2368-74.
40. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R; European Society of Hypertension Position Paper on Ambulatory Blood Pressure Monitoring; En *Journal of Hypertension* september 2013, volume 31, number 9. 1-38.
41. Marques Vanderlei LC, Pastre CM, Akemi Hoshi R, Dias de Carvalho T, Fernandes de Godoy M; Basic notions of heart rate variability and its clinical applicability. En: *Revista Brasileira Cir Cardiovasc* 2009; 24(2): 205-217
42. Sztajzel J. Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system; En: *Swiss medical weekly* 2004; 134 : 5146 522
43. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, E. Grobbee D, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen S, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, E. Schmieder, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F; 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension; En: *European Heart Journal* (2013) 34, 215962219

44. Thayer JF, Yamamoto SS, Brosschot JF; The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors; En: International Journal of Cardiology 141 (2010) 1226131.
45. Schroeder EB, Liao D, Chambless LL E, Prineas RJ, Evans GW, Heiss G Hypertension, Blood Pressure, and Heart Rate Variability: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. En: Hypertension. 2003;42:1106-1111;
46. Aristizabal Ocampo Dagnovar. Monitoreo ambulatorio de presión arterial de 24 horas. Manual Básico. 1edición, Medellín, Sociedad colombiana de cardiología y cirugía cardiovascular 2013.

## **11.ANEXOS**

Base de datos electrónica en formato Excel adjunta.