

Efecto de la inhibición de la acción de la angiotensina sobre la respuesta al ortostatismo en pacientes con hipertensión arterial sistémica

Liliana Galván, Kathrine Jáuregui-Renaud^a, Manlio F. Márquez, Antonio G. Hermosillo y Manuel Cárdenas

Departamento de Electrocardiografía y Electrofisiología. Subdirección de Investigación Clínica. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. México, D.F. ^aUnidad de Investigación Médica. H.G. Centro Médico Nacional La Raza. IMSS. México, D.F.

Introducción y objetivos. El presente trabajo se llevó a cabo para estudiar el efecto del control de la presión arterial por inhibición de angiotensina en la respuesta autonómica al ortostatismo en pacientes hipertensos.

Pacientes y método. En 20 pacientes hipertensos se administró enalapril, 10 o 20 mg diarios, durante 4 semanas. Después se usó irbesartán, 150 o 300 mg, durante otras 4 semanas. Finalmente, se prescribieron 10 mg de enalapril y 150 de irbesartán durante otras 4 semanas. Al principio y al final de cada etapa se midió la variabilidad de la frecuencia cardíaca en reposo y en ortostatismo pasivo con mesa basculante con respiración controlada.

Resultados. La presión arterial media disminuyó de manera similar en las 3 etapas. No se observaron cambios significativos en la frecuencia cardíaca. La variabilidad de la frecuencia cardíaca en reposo reveló diferencias en potencia espectral del componente de frecuencias altas sin tratamiento, comparada con los períodos con tratamiento ($p = 0,10$). El componente de alta frecuencia aumentó entre el primero, tercero ($p = 0,047$) y el cuarto períodos ($p = 0,03$). En la prueba de inclinación, la densidad de potencia espectral total disminuyó el componente de alta frecuencia.

Conclusiones. No se observó un incremento de la intolerancia ortostática de los pacientes con los fármacos utilizados. El hecho de que la frecuencia cardíaca no se modificara pese a la disminución de la presión sugiere un reajuste de la función barorrefleja. El control sostenido de las cifras de presión en pacientes hipertensos con estos fármacos puede tener un efecto favorable en la variabilidad de la frecuencia cardíaca, con un aumento de la actividad parasimpática.

Palabras clave: Respuesta ortostática. Hipertensión arterial sistémica. Inhibición de la angiotensina.

Effect of Angiotensin Blockade on the Orthostatic Response in Patients with Systemic Arterial Hypertension

Introduction and objectives. The effect of the treatment of arterial hypertension with angiotensin inhibitors on the autonomic response to orthostatism was studied.

Patients and method. In 20 hypertensive patients, enalapril (10 to 20 mg) was administered daily for four weeks. Then, irbesartan (150 to 300 mg) was given for four weeks. Finally, 10 mg of enalapril combined with 150 mg of irbesartan was prescribed for another four weeks. Heart rate variability at rest and during the head-up tilt test with controlled respiration was assessed at the beginning and end of each period.

Results. Mean arterial pressure showed a similar reduction in the three treatment periods. There were no changes in heart rate. Heart rate variability at rest showed differences in the spectral high-frequency component between the control and the treatment periods ($p = 0.10$). There was an increase in the high-frequency component between the control and the third ($p = 0.047$) and the fourth periods ($p = 0.03$). In the head-up tilt test there was a decrease in total spectral high-frequency power.

Conclusions. There was no increase in orthostatic intolerance with these drugs in hypertensive patients. The absence of changes in heart rate in spite of a decrease in blood pressure suggests resetting of the baroreflex function. The long-term control of hypertension with these drugs may have a favorable effect on heart rate variability, with an increase in parasympathetic activity.

Key words: Orthostatic response. Systemic arterial hypertension. Angiotensin inhibition.

Full English text available at: www.revespcardiol.org

Correspondencia: Dr. M. Cárdenas.
Subdirección de Investigación Clínica.
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.
Juan Badiano, 1. Tlalpan 14080. México, D.F.
Correo electrónico: yog.14080@yahoo.com

Recibido el 21 de febrero de 2002.
Aceptado para su publicación el 25 de junio de 2002.

INTRODUCCIÓN

A pesar de los beneficios del tratamiento antihipertensivo en las complicaciones cerebrovasculares y renales, en la mayoría de los estudios clínicos no se ha demostrado una reducción importante de la morbilidad

y la mortalidad de origen cardíaco en los enfermos con hipertensión arterial sistémica¹. Varios estudios que han utilizado la variabilidad de la frecuencia cardíaca²⁻⁴ y las mediciones de la actividad barorrefleja^{5,6} para evaluar la modulación autónoma del corazón, han demostrado una actividad vagal cardíaca disminuida en pacientes con hipertensión arterial.

Los fármacos antihipertensivos vasodilatadores, al reducir la presión arterial, activan una serie de mecanismos mediados por el sistema nervioso autónomo (SNA).

Son escasas las publicaciones sobre los efectos de los fármacos antihipertensivos sobre la función nerviosa autónoma en el corazón del hipertenso. Los bloqueadores betaadrenérgicos aumentan la actividad vagal cardíaca tónica y refleja⁷. Los efectos de los antagonistas del calcio son heterogéneos, y dependen de su clase farmacológica y del modo de administración. El nifedipino aumenta la actividad simpática y reduce la vagal⁸. El verapamilo, el diltiazem y la amlodipina disminuyen la actividad simpática sin modificar la vagal⁹.

Recientemente, Guastí et al¹⁰, en un estudio realizado en pacientes hipertensos en reposo, no encontraron efecto modulador del sistema renina-angiotensina en el control autónomo de la presión arterial. El presente trabajo fue diseñado para estudiar si el tratamiento de la hipertensión arterial mediante inhibición de la acción de la angiotensina influye en la respuesta del SNA al ortostatismo. Para la inhibición de la acción de la angiotensina se utilizó un bloqueador de la enzima conversiva de la angiotensina (ECA), un bloqueador de los receptores AT1 de angiotensina II y la combinación de ambos. El estudio no fue diseñado para comparar fármacos entre ellos, como el de Guastí et al¹⁰, sino para conocer el efecto de la inhibición de la angiotensina en el control autónomo del aparato cardiovascular.

PACIENTES Y MÉTODO

El protocolo fue aprobado por el comité de bioética y los pacientes firmaron carta de consentimiento informado. El estudio fue realizado en 20 pacientes (13 mujeres) con hipertensión arterial sistémica con edades entre 30 y 70 años (media, 57,3 ± 9,55 años), reclutados en la consulta externa del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. El diagnóstico de hipertensión arterial sistémica se estableció de acuerdo con los criterios del sexto informe del Joint National Committee para la prevención, detección, evaluación y tratamiento de la presión arterial elevada, de los EE.UU.¹¹.

Fueron excluidos del estudio los enfermos con lesiones en los órganos diana con alteración funcional (cerebro, corazón o riñón), así como los que presentaban hipertensión secundaria, diabetes mellitus, disfunción tiroidea o recibían medicamentos con acción

sobre el SNA, digital, diuréticos, antiarrítmicos, esteroides o cimetidina. A los pacientes reclutados se les realizó historia clínica completa, ECG y radiografía de tórax en posición PA y oblicuas, citología hemática, análisis general de orina y determinaciones de glucosa, urea y creatinina en sangre; todos los estudios fueron normales o negativos. Todos los enfermos se encontraban en ritmo sinusal.

La presión arterial se obtuvo por método esfigmomanométrico, por triplicado, con el paciente sentado y la arteria humeral en localización torácica del corazón. Se empleó como cifra de presión arterial el promedio de 3 determinaciones. Todas las determinaciones, en todos los pacientes, fueron siempre realizadas por el mismo observador.

Después de una semana de lavado se administró a los pacientes 10 mg de enalapril. Una semana después se llevó a cabo una reevaluación: si la presión arterial media había disminuido 10 mmHg o más, se mantenía la misma dosis, y si la reducción era inferior, se aumentaba la dosis a 20 mg durante 4 semanas. Después de otra semana de lavado se administraron 150 mg diarios de irbesartán, y se continuó con la misma dosis si al cabo de una semana la presión arterial media disminuía 10 mmHg; si la reducción era inferior, se aumentaba a 300 mg durante 4 semanas. En una fase final, después de otra semana de lavado, el enfermo recibió 10 mg de enalapril y 150 mg de irbesartán durante 4 semanas. Los medicamentos fueron entregados al enfermo en cada consulta en número exacto de dosis, con instrucciones de devolver las que no hubiera tomado para asegurar que la medicación fuera administrada adecuadamente. Se aplicó un intervalo de lavado de una semana entre cada tratamiento, teniendo presente que la vida media efectiva del enalapril es de 11 h y la del irbesartán de 11-15 h.

Las consultas al final de cada período se efectuaron entre las 09:00 y las 10:00 h, después de 12 h de ayuno; los pacientes se abstuvieron de ingerir bebidas alcohólicas 48 h antes de la consulta y cafeína las 12 h previas.

Al principio del estudio y al final de cada etapa de tratamiento se midió la variabilidad de la frecuencia cardíaca en reposo y en el ortostatismo pasivo. En una habitación con temperatura estable (24-25 °C) con luz tenue, después de 20 min de reposo en decúbito supino, se instruyó al paciente para respirar a una frecuencia de 12 respiraciones/min, guiada por un metrónomo grabado en audiocasete. Bajo respiración controlada, permaneció otros 5 min en reposo antes de ser expuesto, con la respiración controlada, con inclinación pasiva en mesa basculante a 70°, durante 30 min o hasta que hubiera una respuesta positiva. Los pacientes fueron instruidos para no hablar y mantener los ojos cerrados durante las pruebas. Se realizaron determinaciones de la presión arterial con esfigmomanómetro cada minuto.

La prueba de inclinación se consideró positiva cuando la disminución de la presión arterial sistólica (PAS)

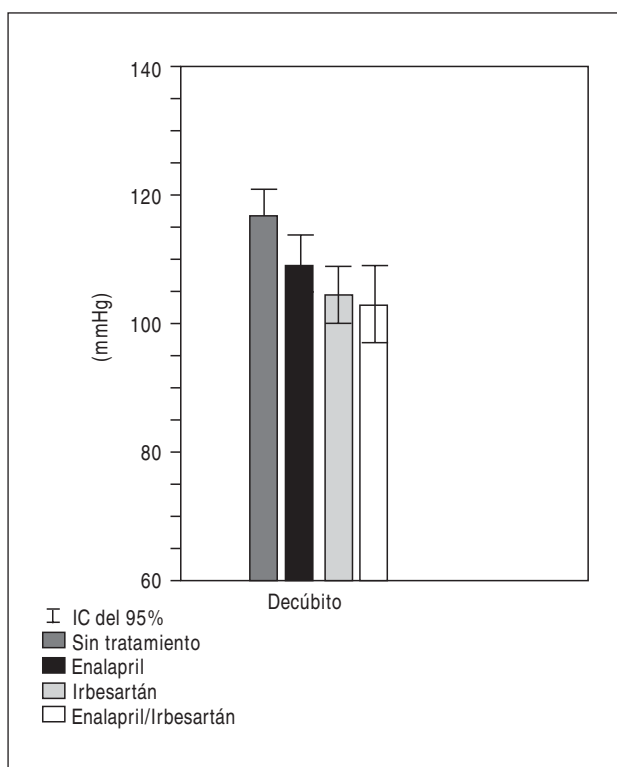


Fig. 1. Media e intervalo de confianza de la presión arterial media de los pacientes estudiados en decúbito y al terminar cada etapa de tratamiento.

fue mayor de 30 mmHg, la cifra absoluta sistólica menor de 90 mmHg, la bradicardia menor de 50 lat/min o se observaba una disminución a cifras menores a las de la frecuencia basal, o ambas^{12,13}.

La señal electrocardiográfica se registró de manera continua por medio de un sistema comercial Holter (Medilog Oxford V7, Londres) de dos canales. La señal fue digitalizada. Después de una revisión visual del ECG se calcularon los intervalos R-R durante períodos de 5 min. La variabilidad de los intervalos R-R se analizó en el dominio de la frecuencia por medio de la transformada rápida de Fourier con remuestreo de 2 Hz. La potencia es-

pectral se calculó para las bandas de frecuencia: total 0,04-0,4 Hz, frecuencias bajas de 0,04-0,15 Hz y frecuencias altas de 0,15-0,4 Hz. Se calculó la relación entre las frecuencias bajas y altas (FB/FA).

La banda de alta frecuencia refleja la actividad cardíaca vagal relacionada con la respiración¹⁴ y la banda de baja frecuencia se considera un índice de la modulación simpática y vagal¹⁵. Los valores obtenidos fueron convertidos a su logaritmo natural por no tener una distribución normal.

El análisis estadístico de las mediciones de presión arterial y frecuencia cardíaca se efectuó mediante el análisis de la varianza. El análisis de las mediciones de variabilidad de la frecuencia cardíaca se efectuó después de la transformación logarítmica, con la prueba de Friedman y la prueba de Wilcoxon, con un valor de significación de $p = 0,05$.

RESULTADOS

Mediciones en reposo

La presión arterial en decúbito antes de comenzar el estudio fue de $162 \pm 15,8$ mmHg de PAS y $101 \pm 9,2$ de PAD, con una presión media de $121 \pm 9,8$ mmHg.

El efecto de los fármacos, tanto sobre la PAS como sobre la PAD, en decúbito fue similar al terminar las tres etapas de tratamiento (fig. 1). La disminución de la presión arterial media con la administración de enalapril fue de $10 \pm 9,5$ mmHg y con irbesartán fue de 11 ± 12 mmHg. Cuando se administró el tratamiento combinado, el promedio de disminución de la presión arterial media fue de $14 \pm 11,5$ mmHg. En todos los pacientes se obtuvo una respuesta hipotensiva de magnitud semejante. Aunque la presión arterial disminuyó, en ninguna etapa del estudio se observaron cambios significativos de la frecuencia cardíaca (fig. 2).

El análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en reposo reveló una tendencia al aumento de la densidad de la potencia espectral del componente de frecuencias altas, en las tres etapas de tratamiento (ta-

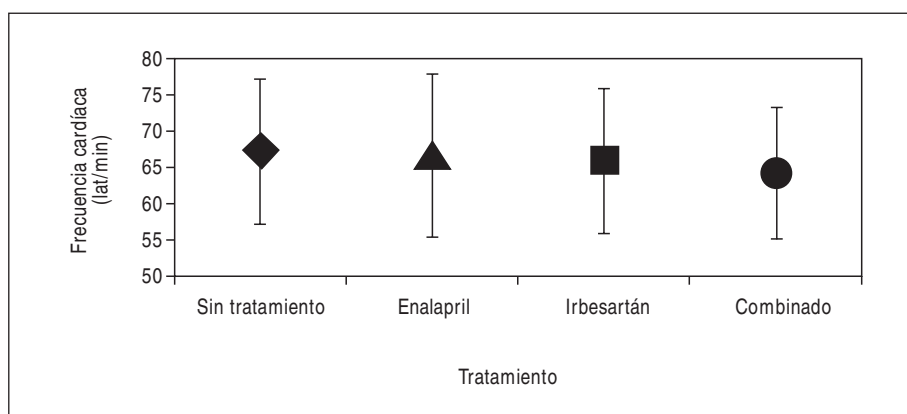


Fig. 2. Media y desviación estándar de la frecuencia cardíaca en reposo durante las cuatro etapas del estudio.

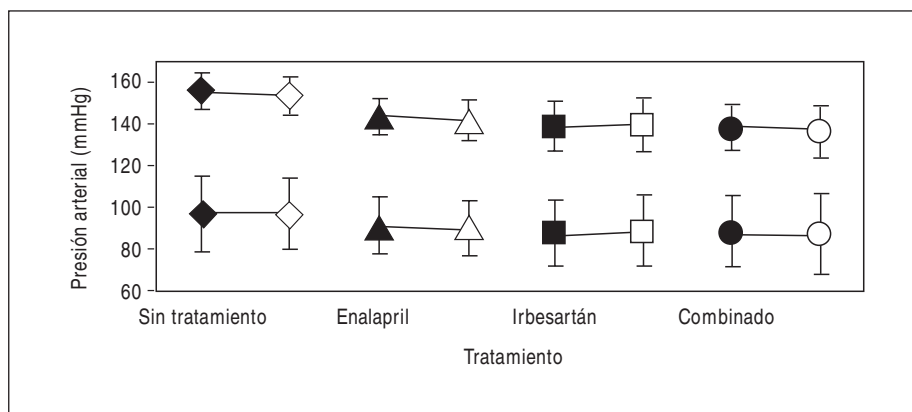


Fig. 3. Media y desviación estándar de la presión arterial sistólica y la diastólica, en reposo, en decúbito dorsal (e), y durante el primer minuto de inclinación pasiva de todo el cuerpo (e), en las cuatro etapas del estudio.

bla 1); ($p = 0,10$, Friedman). Al comparar cada una de las etapas con respecto a la medición sin tratamiento, se identificó un aumento significativo del componente de frecuencia alta, tanto en la tercera etapa con irbesartán solo ($p = 0,047$, Wilcoxon) como en la cuarta etapa con el tratamiento combinado ($p = 0,03$, Wilcoxon) (tabla 1).

Prueba de inclinación

En ninguna etapa se observó una respuesta positiva a la prueba de inclinación ni cambios significativos en la presión arterial ni en la frecuencia cardíaca durante el primer minuto de la prueba (figs. 3 y 4).

Sin embargo, se obtuvo una observación adicional que no modificó el resultado final de la prueba al comparar los resultados de la prueba de inclinación sin tratamiento con las pruebas realizadas al final de cada etapa del estudio. Se observaron cambios en la variabilidad de la frecuencia cardíaca durante los primeros 5 min de la inclinación. En las tres últimas mediciones, la densidad de la potencia espectral total tuvo tendencia a disminuir, principalmente por la disminución del componente de frecuencias bajas con un aumento

de la relación FB/FA (tabla 2).

DISCUSIÓN

La angiotensina II activa tanto el sistema nervioso central como el periférico simpático, y es una reguladora importante de la liberación de noradrenalina en las terminales nerviosas simpáticas. Por tanto, modula la actividad cardíaca y vascular simpática¹⁶.

Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y los bloqueadores de los receptores de la angiotensina II son fármacos que se consideran como agentes antihipertensivos eficaces¹⁷⁻¹⁹. Se ha demostrado que, pese al uso de los IECA a largo plazo, persisten concentraciones plasmáticas de angiotensina activa y que, al agregar un bloqueador de receptores de angiotensina, se incrementan los efectos hemodinámicos del bloqueador de la ECA²⁰.

En los pacientes de edad avanzada, la prevalencia de hipotensión ortostática varía entre el 13 y el 30%. El diagnóstico asociado más frecuente es el de hipertensión arterial sistémica, lo que puede contribuir a un aumento de la mortalidad en pacientes de alto riesgo²¹.

TABLA 1. Variabilidad de la frecuencia cardíaca en el dominio de frecuencia durante 5 min de reposo en decúbito supino

Medición	Sin tratamiento	Enalapril	Irbesartán	Enalapril/irbesartán
	Mediana Percentiles 25-75	Mediana Percentiles 25-75	Mediana Percentiles 25-75	Mediana Percentiles 25-75
Frecuencias bajas (0,04-0,15 Hz)	284 121-514	334 154-602	452 305-680	384 224-940
Frecuencias altas (0,15-0,4 Hz)	164 63-480	175 86-476	256* 96-647	511* 68-867
Banda total (0,04-0,4 Hz)	448 301-1.044	612 245-1.117	927 434-1.168	1.127 325-1.706
Relación FB/FA	1,65 0,65-4,5	1,85 1-3,85	1,7 0,9-3,25	1,5 0,8-2,45

* $p \leq 0,05$, prueba de Wilcoxon.

FB: frecuencias bajas; FA: frecuencias altas.

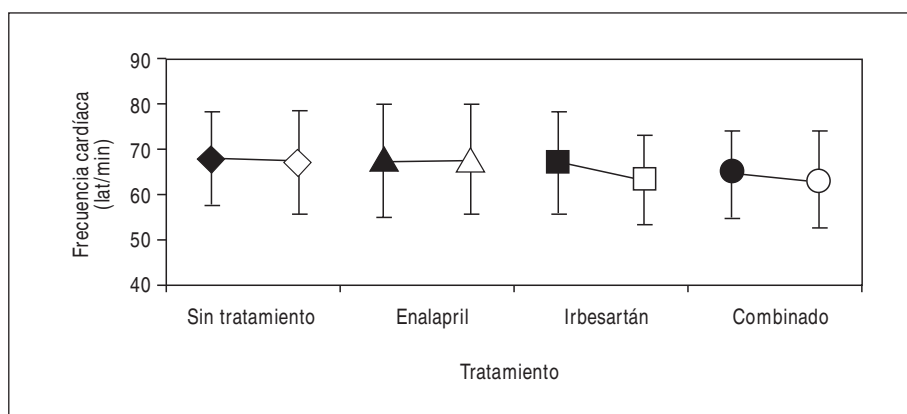


Fig. 4. Media y desviación estándar de la frecuencia cardíaca en reposo, en decúbito dorsal (e), y durante el primer minuto de inclinación pasiva de todo el cuerpo (e), en las cuatro etapas del estudio.

En el grupo de enfermos estudiados no se encontró un incremento en la intolerancia ortostática pese al efecto vasodilatador de los fármacos utilizados.

La prueba de mesa basculante a 70° fue negativa en todos los enfermos en todas las etapas del estudio. Esta prueba se basa en que, al adoptar la posición en bipedestación, se provoca una acumulación de sangre venosa en las piernas por efecto de la gravedad, con la consiguiente disminución del retorno venoso que desencadena un reflejo de Bezold-Jarisch. La contracción miocárdica en una cavidad con poco volumen estimula las fibras receptoras C del miocardio que, a su vez, provocan un reflejo vagal intenso con hipotensión arterial y disminución del flujo cerebral^{12,13}.

El hecho de que la frecuencia cardíaca no se modificara pese a la disminución de la presión arterial durante el período de observación sugiere que durante la inhibición de los efectos de la angiotensina se produce un reajuste de la función barorrefleja. Estos hallazgos son semejantes a los descritos por Guastí et al¹⁰ en un estudio comparativo de los efectos de enalapril y losartán. En el mismo estudio, estos investigadores no identificaron diferencias en el efecto de dichos fármacos sobre

la variabilidad de la frecuencia cardíaca en reposo.

El presente trabajo no fue diseñado para comparar fármacos, como el de Guastí et al¹⁰, sino para identificar si su efecto vasodilatador podría interferir con el control cardiovascular al ortostatismo.

En los pacientes estudiados se encontró que el control sostenido a largo plazo de las cifras de presión arterial en el enfermo hipertenso puede tener un efecto favorable en la variabilidad de la frecuencia cardíaca. Después de 2 meses de tratamiento, la potencia espectral en la banda de frecuencias altas empezó a aumentar; este incremento continuó durante el resto del estudio.

Esta observación demuestra que, aparte del control de la hipertensión arterial a largo plazo, con estos fármacos aumenta la actividad parasimpática.

La variabilidad de los intervalos R-R es el resultado de la influencia de muchos factores, tanto individuales como ambientales. Su estudio es útil para evaluar la modulación autónoma del corazón, tanto en el dominio de las frecuencias como en el dominio del tiempo^{22,23}. Cuando se utilizan técnicas espectrales para el análisis de períodos cortos y estables de registro, se identifica la potencia relativa de las diferentes frecuencias de varia-

TABLA 2. Cambio de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en el dominio de frecuencia durante los primeros 5 min de inclinación pasiva, comparada con las mediciones en decúbito

Medición	Sin tratamiento	Enalapril	Irbesartán	Enalapril/irbesartán
	Mediana Percentiles 25-75	Mediana Percentiles 25-75	Mediana Percentiles 25-75	Mediana Percentiles 25-75
Frecuencias bajas (0,04-0,15 Hz)	-28 -145 a 52	-144 -237 a 66	-128 -484 a 69	-63 -276 a 12
Frecuencia altas (0,15-0,4 Hz)	-24 -352 a 3	-29 -229 a 16	-79 -231 a 9	-107 -533 a -10
Banda total (0,04-0,4 Hz)	-45 -468 a 29	-213 -573 a 73	-278 -799 a 112	-164 -727 a -2,8
Relación FB/FA	0,3 -0,4 a 2,35	-0,15 -1,7 a 1,4	0,05 -0,6 a 1,35	0,2 -0,4 a 3,5

FB: frecuencias bajas; FA: frecuencias altas.

ción de los intervalos R-R. El componente de frecuencia alta, alrededor de 0,25 Hz, se ha relacionado con la respiración y la actividad vagal eferente²⁴⁻²⁶. El componente de frecuencia baja, alrededor de 0,1 Hz, se ha relacionado con factores neurohumorales, al reflejo barorreceptor, a la influencia parasimpática y a mecanismos de control central^{21,27}. En cuanto a las oscilaciones de frecuencia muy baja, la evidencia sugiere que dependen principalmente de la actividad parasimpática²⁸. Sin embargo, para la interpretación de la variabilidad de los intervalos R-R es necesario considerar las condiciones del estudio y las características de la respiración. La reproducibilidad apropiada de las mediciones sólo se consigue cuando el registro se efectúa bajo respiración controlada²⁶, como se realizó en este estudio.

Los resultados obtenidos demuestran que la inhibición de la acción de la angiotensina, pese a su efecto hipotensor por vasodilatación, no modifica las respuestas neurohumorales y cardíacas al ortostatismo²⁹ y puede usarse sin que aumente el riesgo de hipotensión ortostática en los enfermos de alto riesgo.

No se encontró un incremento en la intolerancia ortostática de los pacientes con el uso de los fármacos utilizados. El hecho de que la frecuencia cardíaca no se modificara pese a la disminución de la presión arterial sugiere un reajuste de la función barorrefleja.

El control sostenido de las cifras de presión arterial en pacientes hipertensos con estos fármacos puede tener un efecto favorable en la variabilidad de la frecuencia cardíaca, con aumento de la actividad parasimpática.

BIBLIOGRAFÍA

- MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary artery disease. Part 1. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990;335:765-74.
- Guzzetti S, Piccaluga E, Casati R, Ceruti S, Lombardi F, Pagani M. Sympathetic predominance in essential hypertension: a study employing spectral analysis of heart rate variability. *J Hypertens* 1988;6:711-7.
- Chakko S, Mulingtapang RF, Huikuri H, Kessler KM, Materson BJ, Myerburg RJ. Alterations in heart rate variability and its circadian rhythm in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy free of coronary artery disease. *Am Heart J* 1993;126:1364-72.
- Huikuri HV, Ylitalo A, Pikkujämsä MJ, Airaksinen K, Rantala AO, Lilja M, et al. Heart rate variability in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1996;77:1073-7.
- Bristow JD, Honour AJ, Pickering GW, Sleight P, Smyth HS. Diminished baroreflex sensitivity in high blood pressure. *Circulation* 1979;39:48-54.
- Ylitalo A, Airaksinen J, Tahvanainen KUO, Kuusela TA, Ikäheimo MJ, Rantala A, et al. Baroreflex sensitivity in drug-treated systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1997;80:1369-72.
- Vesalainen RK, Kantola I M, Airaksinen J, Tahvanainen KUO, Kaila TJ. Vagal cardiac activity in essential hypertension. The effects of metoprolol and ramipril. *Am J Hypertens* 1998;11:649-58.
- Okabayashi J, Matsubayashi K, Doi Y, Sato T, Ozawa T. Effects of nifedipine and enalapril on cardiac autonomic nervous function during tilt test in elderly patients with hypertension. *Hypertens Res* 1997;20:1-6.
- Leenen FH, Fournay A. Comparison of the effects of amlodipine and diltiazem on 24 hour blood pressure, plasma catecholamines, and left ventricular mass. *Am J Cardiol* 1996;78:203-7.
- Guastí L, Petrozzino MR, Mainardi LT, Grimoldi P, Zanotta D, Garganico D, et al. Autonomic function and baroreflex sensitivity during angiotension-converting enzyme inhibition or angiotensin II AT-1 receptor blockade in essential hypertensive patients. *Acta Cardiol* 2001;56:289-95.
- The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1997;157:2413-46.
- Hermosillo AG, Márquez MF, Jáuregui-Renaud K, Cárdenas M. Síndromes asociados con hipotensión ortostática. En: Hermosillo AG, editor. Avances recientes en las arritmias PAC EFC-1. México D.F.: Intersistemas, 1982; p. 596-7.
- García Civera R, Sanjuan Maneza R, Ruiz Granell R, Morell Cabedo S, Porres Azpiroz J, Ruiz Ros V, et al. Rendimiento diagnóstico de un protocolo de estudio de síncope de causa no aparente. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:425-30.
- Pomerantz M, Macaulay RJB, Caudill MA, Kutz I, Adam D, Gordon D, et al. Assesment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol* 1985;248:H151-3.
- Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimaldi O, Furlan R, Pizzinelli P. Power spectral analysis of heart rate variability as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Cir Res* 1986;59:178-93.
- Lonn EV, Yusuf S, Jha P, Montague TJ, Teo K, Benedict CR, et al. Emerging role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac and vascular protection. *Circulation* 1994;90:2056-69.
- Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Low-dose captopril for the treatment of mild to moderate hypertension. *Arch Intern Med* 1984;144:1947-53.
- Zusman RM. Renin-and non-renin-mediated antihypertensive actions of converting-enzyme inhibitors. *Kidney Int* 1984;25:969-83.
- Tewksbury DA. Angiotensinogen. *Biochemistry and molecular biology*. En: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. New York: Raven Press, 1990; p. 1197-216.
- Baruch L, Anand I, Cohen IS, Ziesche S, Judd D, Cohn JN. Augmented short-and long-term hemodynamic and hormonal effects of an angiotensin receptor blocker added to angiotensin converting enzyme inhibitor therapy in patients with heart failure. *Vasodilatador Heart Failure Trial (V-HeFT) Study Group Circulation* 1999;99:2658-64.
- Hale WA, Chambliss ML. Should primary care patients be screened for orthostatic hypotension? *J Fam Pract* 1999;48:547-52.
- Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurements, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 1996;93:1043-65.
- Palma Gamiz JL, Arribas Jiménez A, González Juanatrey JR, Marín Huerta E, Martín Ambrosio ES. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en la monitorización ambulatoria del electrocardiograma y presión arterial. *Rev Esp Cardiol* 2000;53:91-109.
- Grossman P, Karemaker J, Wieling W. Prediction of tonic parasympathetic cardiac control using respiratory sinus arrhythmia. The need for respiratory control. *Psychophysiology* 1991;28:201-16.
- Hayano J, Mukai S, Sakakibara M, Okada A, Takata K, Fujinami T. Effects of respiratory interval on vagal modulation of heart rate. *Am J Physiol* 1994;267:H33-40.
- Piepoli M, Sleight P, Leuzzi S, Valle F, Spadacini G, Passino C, et al. Origin of respiratory sinus arrhythmia in conscious humans: a important role for arterial carotid baroreceptors. *Circulation* 1997;95:1813-21.
- Pitzalis MV, Mastropasqua F, Massari F, Forleo C, Di Maggio M, Passantino A. Short and long-term reproducibility of time and frequency domain heart rate variability measurements in normal subjects. *Cardiovasc Res* 1996;32:226-33.
- Taylor JA, Carr DL, Myers CM, Eckberg DL. Mechanisms underlying very-low-frequency RR interval oscillations in humans. *Circulation* 1998;98:547-55.
- Parati G, Di Rienzo M, Mancia G. Dynamic modulation of baroreflex sensitivity in health and disease. *Ann NY Acad Sci* 2001;940:469-87.