

COMPARACIÓN DE LA FUNCIÓN BARORREFLEJA EN PACIENTES DIABÉTICOS Y NO DIABÉTICOS Y SU ASOCIACIÓN CON MAYOR VARIABILIDAD DE PRESIÓN ARTERIAL

Natalia Vivalda, Ludmila Melo.

Facultad de Ciencias Médicas, UNL.

Ciencias de la Salud: Medicina.

INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus es una de las principales enfermedades crónicas generadoras de discapacidad. La prevalencia en Latinoamérica es de 24,1 millones de individuos, correspondiente a un 8,1% de la población, y se estima que aumentará un 60% para el 2035 (FID, 2013). Constituye un grave problema sanitario mundial consecuencia de las complicaciones propias de la evolución natural de la enfermedad. La más frecuente de estas complicaciones es la neuropatía, la misma puede presentarse tanto como neuropatía periférica o en su forma autonómica cardiovascular. Ésta última la presentan entre un 30% a 90% de personas diabéticas, modificando su función barorrefleja (Vinik, 1995). Afecta no sólo la regulación de la frecuencia cardíaca (FC) sino también a través de ella, a la presión arterial (PA) (Rienzo et al., 2009).

Varios estudios observan que esta complicación es un predisponente en el desarrollo de eventos cardiovasculares como arritmias, infartos de miocardio silentes y muerte súbita (Mogensen et al., 2012). Una vez que aparecen las manifestaciones clínicas de la neuropatía autonómica, se estima una mortalidad a los 5 años de un 50%. Por lo tanto, la detección subclínica temprana de disfunción autonómica es importante para la estratificación del riesgo (Ewing et al., 1980).

Dentro de los métodos para la exploración de la función barorrefleja, se ha descrito la respuesta cronotrópica durante la maniobra de Valsalva. Es una técnica sencilla que permite evaluar funciones adrenérgicas simpáticas utilizando los cambios de PA y la función parasimpática cardiovagal considerando las respuestas de la FC (Novak et al., 2011). Así mismo, indicadores provenientes de los registros obtenidos por Holter respecto de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFV), pueden brindar información sobre la indemnidad de este sistema. En estudios previos se ha demostrado buena correlación entre registros breves (de 5 minutos) con los resultados obtenidos en 24 horas, lo cual podría ser útil desde el punto de vista práctico (Udi Nussinovitch et al., 2011). Por otra parte, la evaluación de la variabilidad de la PA puede realizarse a través del MAPA, obteniéndose datos como los desvíos estándar de las medias de PA como medida de la variabilidad global (Mancia et al., 1997).

OBJETIVOS

Nos propusimos utilizar la maniobra de Valsalva y los estudios Holter y MAPA para evaluar la presencia de neuropatía autonómica en los pacientes diabéticos en relación a su posible implicancia en el aumento de la variabilidad de la presión arterial y disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, comparando los datos obtenidos con los provenientes de un grupo control.

METODOLOGÍA

Se realizó un trabajo transversal, observacional, en el Servicio de Clínica Médica del Hospital J. B. Iturraspe, de la ciudad de Santa Fe.

Se incluyeron prospectivamente pacientes de ambos sexos y buen estado funcional, mayores de 18 años, hospitalizados o ambulatorios. Se dividieron en dos grupos, uno

de ellos constituido por pacientes con diagnóstico de diabetes, y el otro por pacientes sanos sin enfermedades crónicas, correspondiente al grupo control. Se excluyeron aquellas personas medicadas con fármacos con efecto sobre la PA y/o la FC (β -bloqueantes, calcioantagonistas, digitálicos, salbutamol, salmeterol, formoterol, levotiroxina, fenitoína, amiodarona, quimioterapia, corticoides en dosis elevadas, drogas ilícitas), y con condiciones que pudieran influir en dichos parámetros, como embarazo, antecedente de cardiopatía isquémica, diabetes, insuficiencia cardíaca grave o descompensada, entre otras.

Se comenzó con la realización de una primera medición de PA con tensiómetro anaeroide. Se realizó luego un registro de electrocardiograma (ECG) de 10 segundos en DII para contabilizar la FC y otros indicadores (SDNN y rMSSD ECG) estimados a partir de su digitalización y procesamiento. Se efectuó maniobra de Valsalva (MV) estandarizada a presión de espiración de 40 mmHg, controlada por dispositivo manométrico, mediante una inspiración profunda seguida de esfuerzo espiratorio, en posición supina, durante 15 segundos. Simultáneamente, se registraron 20 segundos en ECG (derivación DII), obteniéndose datos correspondientes a las fases II a III de la maniobra. Según la respuesta cronotrópica, la función barorrefleja se consideró adecuada ante el aumento de la FC de más de 15 latidos, e hipofunción con un incremento <15 latidos. Se calculó además el cociente y la diferencia entre la FC durante la MV y la FC previa a la misma.

Luego se determinaron nuevas mediciones manuales de PA, al minuto posterior a la MV para obtener información sobre la fase IV, y a los 5 minutos para evaluar el retorno a condiciones similares a las basales de la PA. Se calculó un cociente entre la PA al primer minuto posterior a la MV (PA 1° min) y a los 5 minutos (PA 5° min) denominado cociente PA 5°/1°min, que indicaría un retorno más lento a condiciones previas posiblemente por menor efecto del estímulo vagal.

Posteriormente, se procedió a la realización de un Holter de 5 minutos y MAPA de 12 horas, calculándose a partir del MAPA la PAS media, PAD media, desvío estándar de PA y el índice ARV (Average Real Variability), para valorar la variabilidad de PA. Se cuantificaron los aumentos significativos de PA considerando aquellos con >20 mmHg con respecto al valor precedente. A partir del Holter se obtuvieron los datos de SDNN y rMSSD. Se realizaron 2 tomas ambulatorias más de PA para obtener otro parámetro para comparar.

Análisis estadístico: los datos fueron analizados con el programa SPSS Statistics 17.0.

RESULTADOS PRELIMINARES

Hasta el momento se incluyeron un total de 64 pacientes, de los cuales un 48,4% fueron hombres ($n=31$) y 51,6% mujeres ($n=33$). La media de edad fue de $43,97 \pm 13,88$ años comprendiendo un rango entre 20 y 70 años.

Los pacientes diabéticos representaron el 39,1% del total ($n=25$) mientras que el grupo control sano se conformó con 39 pacientes que no presentaban ninguna comorbilidad. Del total de pacientes diabéticos, 11 (44%) presentaban también hipertensión arterial.

Variabilidad de la frecuencia cardíaca

Con respecto a la respuesta cronotrópica durante la MV, se observó que 43 pacientes tenían barorreflejo alterado (hipofunción barorrefleja) (67,2%) y 21 pacientes tenían barorreflejo normal (32,8%).

Del total de pacientes diabéticos, un 95% presentaron hipofunción barorrefleja por MV. Se encontró relación significativa entre la presencia de diabetes y la hipofunción barorrefleja por MV (Fisher. $p=0,001$).

Analizándose la diferencia entre la frecuencia cardíaca posterior y previa a la MV, los pacientes diabéticos presentaron menor amplitud de variación en la misma con

respecto al grupo control ($5,64 \pm 9,89$ latidos vs $16,17 \pm 13,42$; U Mann Whitney $p=0,01$) como puede observarse en el Gráfico 1.

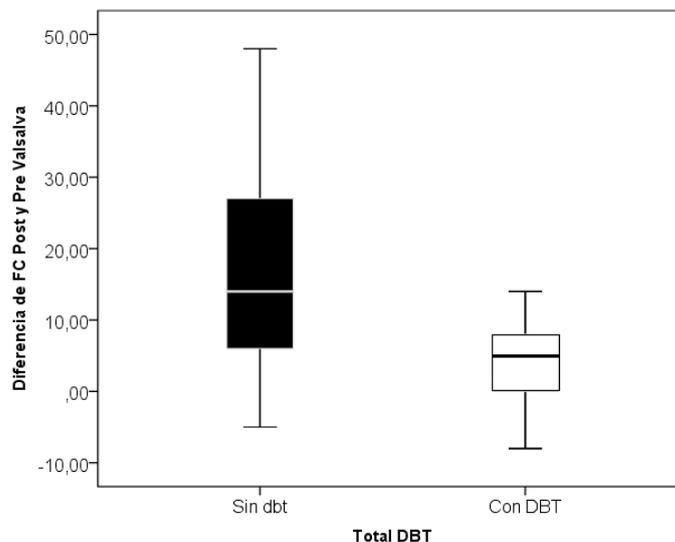


Gráfico 1. Diferencia de latidos en la frecuencia cardíaca posterior y previa a la maniobra de Valsalva en pacientes diabéticos y grupo control.

Con respecto a los cálculos de variabilidad de la frecuencia cardíaca por medio del ECG basal digitalizado, se demostró un SDNN significativamente menor en pacientes diabéticos comparados al grupo control ($55,65$ vs. $109,56$; U de Mann Whitney $p=0,013$). La diferencia no fue tan marcada con respecto al cálculo del RMSDD ($93,47$ vs. $127,79$; U de Mann Whitney $p=0,047$). Resultados concordantes se obtuvieron por medio del estudio de la variabilidad por análisis del dominio temporal del Holter de 5 minutos: menor SDNN en el grupo de diabéticos ($36,77 \pm 14,04$ vs. $61,78 \pm 36,19$; T Student $p=0,001$) y también con respecto al RMSSD ($17,10 \pm 13,08$ vs. $30,78 \pm 22,96$; U de Mann Whitney $p=0,001$).

Variabilidad de la presión arterial:

No se observaron diferencias en la media de PA entre pacientes diabéticos sin hipertensión arterial y el grupo control, pero se encontró un mayor desvío estándar de la presión diastólica manual en el primer grupo ($14,18 \pm 6,25$ vs. $8,38 \pm 7,13$, T Student, $p=0,008$). Con respecto al cálculo del ARV, el grupo de diabéticos presentó un valor levemente mayor ($12,9 \pm 4,15$ vs. $11,7 \pm 3,61$, $p=0,2$) pero no resultó estadísticamente significativo. Lo mismo sucede con el desvío estándar de la presión sistólica manual ($11,28 \pm 4,98$ vs. $8,98 \pm 5,10$; T Student, $p=0,69$).

En relación a los aumentos significativos de la PA en MAPA, los pacientes sin diabetes presentaron en su mayoría menos de 4 elevaciones mayores a 20 mm Hg. En los pacientes diabéticos la distribución no fue diferente, aunque es posible que el nivel estadístico pudo verse limitado por la distribución en subgrupos que reduce el tamaño muestral (χ^2 , $p=0,066$) (Tabla 1).

Tabla 1. Elevaciones de PA en ambos grupos de pacientes.

N° de elevaciones de PAS >20 mm Hg	Grupo de pacientes		Total
	Sin DBT	Con DBT	
<4	29	13	42
>4	10	12	22
Total	39	25	64

Con respecto al cociente PAD 5°/1°min, se demostró un valor significativamente mayor en el grupo de pacientes diabéticos (34,18 vs. 24,42, U de Mann Whitney, p=0,039). Aunque también se observa diferencia en relación al cociente de PAS, ésta no es estadísticamente significativa (33,54 vs. 24,65, U de Mann Whitney, p=0,62).

DISCUSIÓN

En el análisis de los datos obtenidos hasta el momento, se observó una elevada prevalencia de alteración de la respuesta cronotrópica como expresión de disautonomía en los pacientes diabéticos, concordante con la bibliografía. Consecuentemente, presentaron menor amplitud de VFC ante la maniobra así como en los parámetros del dominio temporal del Holter de 5 minutos. En términos de la variabilidad de la PA, presentaron mayores DS en mediciones ambulatorias. En MAPA de 12 horas, se observó una tendencia en los pacientes diabéticos a presentar mayores DS de PAS así como mayor ARV, aunque no pudo alcanzarse significancia estadística. Se propone que el tamaño muestral de este estudio exploratorio limita el poder estadístico por lo cual en los próximos meses se continuará con la inclusión de pacientes para intentar poner de manifiesto diferencias en dichos indicadores de variabilidad que puedan traducir la afección autonómica sumada a la mayor rigidez arterial que caracteriza a esta patología.

BIBLIOGRAFÍA

- Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF**, 1980. The natural history of diabetic autonomic neuropathy. *QJ Med*, 193: 95 -108.
- Federación Internacional de Diabetes**, 2013. Atlas de la diabetes de la FID, 6, 64-65.
- Mogensen UM., Jensen T., Køber L., Kelbæk H., Mathiesen AS., Dixen U., Rossing P., Hilsted J., Kofoed KF.**, 2012. Cardiovascular Autonomic Neuropathy and Subclinical Cardiovascular Disease in Normoalbuminuric Type 1 Diabetic Patients. *Diabetes*. 61(7):1822-30.
- Mancia G., Parati G., Di Rienzo M., Zanchetti A.**, 1997. Blood pressure variability. In: Zanchetti A, Mancia G, eds. *Pathophysiology of Hypertension (Handbook of Hypertension Vol. 17)*. Elsevier Science; 117–169.
- Novak P**, 2011. Quantitative Autonomic Testing. *Journal of Visualized Experiments*. (53):2502.
- Rienzo M D., Parati G., Radaelli A., Castiglioni P.**, 2009. Baroreflex contribution to blood pressure and heart rate oscillations: time scales, time-variant characteristics and nonlinearities. *Phil Trans R Soc A*. 367: 1301-1318
- Udi Nussinovitch M.D., Keren Politi Elishkevitz M.D., Keren Katz M.D., Moshe Nussinovitch M.D., Shlomo Segev M.D., Benjamin Volovitz M.D., Naomi Nussinovitch M.D.**, 2011. Reliability of ultra-short ECG indices for Heart Rate Variability. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. Volume 16, Issue 2, 117–122.
- Vinik Al., Mitchell BD., Leichter SB.**, 1995. Epidemiology of the complications of diabetes. In: Leslie RDG, Robbins DC, ed. *Diabetes: Clinical Science in Practice*, Cambridge, Press; 221-287