

Implicaciones clínicas y pronósticas del estudio circadiano de la modulación simpático-vagal de la variabilidad de la frecuencia cardiaca en pacientes con hipertensión arterial pulmonar grave

Martín Rosas-Peralta,^{a*} Julio Sandoval-Zárate,^b Fause Attie,^a Tomás Pulido,^b Efrén Santos,^b Nuria Z. Granados,^c Teresa Miranda^b y Verónica Escobar^a

^aDepartamentos de Investigación Cardiopulmonar e ^bInvestigación de Cardiología Clínica, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", México, D.F., México

^cInstituto Cardiovascular, República de El Salvador

Recibido en su versión modificada: 10 de octubre del 2005

aceptado: 11 de octubre del 2005

RESUMEN

Introducción: La reducción en la variabilidad de la frecuencia cardiaca ha sido identificada como factor de riesgo en enfermedad cardiovascular, pero su descripción en hipertensión arterial pulmonar severa se desconoce.

Material y métodos: Se estudiaron pacientes con hipertensión arterial pulmonar grave, 32 con hipertensión pulmonar primaria, 34 con hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatía congénita (Eisenmenger) y 44 sujetos control sin evidencia de enfermedad. La evaluación del registro ambulatorio de la frecuencia cardiaca se realizó por métodos convencionales. El análisis espectral y la relación a baja y alta frecuencia se realizó utilizando el método de Fourier. Comparaciones entre día y noche se realizó entre los grupos. Después de conocer el perfil circadiano, 15 pacientes con hipertensión pulmonar fueron seleccionados para recibir tratamiento al azar con Treprostinil (Prostaglandina) o placebo por vía subcutánea. Posteriormente (3 meses) se analizaron nuevamente los parámetros de variabilidad de frecuencia cardiaca y de hemodinámica para conocer el impacto de dicha terapéutica.

Resultados: Se detectó un estado franco de hipertensión simpática en el grupo de hipertensión pulmonar, sobre todo en los pacientes con hipertensión pulmonar primaria. El efecto de Treprostinil fue claramente asociado con disminución del tono simpático y un aumento de la capacidad física.

Conclusiones: Los pacientes con hipertensión arterial pulmonar, cursan con equilibrio simpático-vagal alterado sobre todo durante el día. Hay pérdida del ritmo circadiano. Dichos trastornos pueden ser reversibles con la aplicación de treprostinil. El equilibrio simpático-vagal de la frecuencia cardiaca es un instrumento no invasivo que permite estratificar mejor al paciente con hipertensión arterial pulmonar grave.

Palabras Clave:

Hipertensión arterial pulmonar, supervivencia, treprostinil, ensayo clínico controlado

SUMMARY

Background: A reduction of heart rate variability (HRV) is currently considered an independent risk factor for morbidity, mortality and severity of several cardiac disease, however, the dynamic sympathovagal modulation on HRV during 24 hr in primary pulmonary hypertension (PPH) had not been described.

Methods: 24 hr Holter monitoring (HM) were recorded in 32 patients (mean age 34, +/-12, 90% female) with severe primary pulmonary hypertension (mean pulmonary pressure, 90:12mm Hg), and in 34 patients (mean age 36 +/-14, 60% female) with Eisenmenger syndrome (ES) secondary to septal ventricular defect or atretic ductus arteriosus. A control group (n=44) paired for age, gender and arterial pulmonary pressure was included. HRV time and spectral parameters (mean, SDNN, SDANN, rMSSD, PNN50, LF, HF and LF/HF ratio) were analyzed during three periods: 24 hr; day (8-22:00), night (23-07:00) and also every hour of recording at 5 min-intervals. After detection of sympatho-vagal balance 15 patients were randomized, Treprostinil (prostaglandin) was administered to 6 patients and subcutaneous placebo to 9.

Results: HRV frequency parameters during 24 hr HM were significantly different among groups. LF/HF (day) 5.9:1:12.5:1:1P.001 and LF/HF night) 2.8:1 vs. 1.5:1:8.034. Sympathovagal modulation on 24hr HRV showed that heart rate circadian rhythm is clearly altered in both PPH and ES, but the sympathetic tone in PPH is higher at 1 24hr. (p<.05), after administering treprostinil a recovery of sympathovagal balance was observed.

Conclusions: Autonomic cardiac disturbance is clearly present in PPH and ES. The circadian rhythm of HRV is first lost due to an increase of sympathetic tone. These changes may be markers of autonomic disbalance that favor the development of arrhythmias and sudden death. The sympathovagal balance in PPH could be considered an important risk marker.

Key words:

Heart rate variability, cardiac disease, sympathovagal modulation, risk markers

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr Martín Rosas Peralta, Unidad de Estudios Avanzados en Hipertensión Arterial y Factores de Riesgo. Instituto Nacional de Cardiología, Juan Badiano 1, Secc. XVI, Delegación Tlalpan, México, D.F., México, CP 14080. Correo electrónico: martinrp02@yahoo.com.mx

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares ocupan el primer lugar en morbilidad y mortalidad de la población adulta del mundo.¹ Después de la hipertensión arterial sistémica, la hipertensión arterial pulmonar (HAP) es la manifestación hemodinámica más común de afección en el sistema cardiovascular.² Sin embargo, su presencia, independientemente de su causa -primaria o secundaria-, establece un pronóstico mucho más deletéreo a corto, mediano y largo plazo.³⁻⁷ Es una enfermedad cuyos mecanismos fisiopatológicos y etiopatogénicos no están completamente aclarados.⁸⁻¹⁰ Aunque, en general, hay acuerdo en que el pronóstico de supervivencia está claramente asociado a la velocidad de su instalación, su causa -primaria o secundaria-, su mantenimiento, progresión y magnitud y reversibilidad del daño vascular, así como a su capacidad de respuesta al tratamiento establecido; la vía final común de muerte para el caso de la hipertensión pulmonar primaria, es el desarrollo de insuficiencia ventricular derecha, con o sin arritmias letales que frecuentemente se asocian.¹¹⁻¹³

En contraste, la insuficiencia cardiaca derecha, cuando se debe a problemas secundarios (afección valvular reumática o claudicación moderada del ventrículo izquierdo) es "mejor" tolerada que cuando se debe a hipertensión pulmonar primaria, sin embargo su manejo representa todo un reto para el clínico.

Así, la insuficiencia cardiaca derecha es la tercera causa de hospitalización en hospitales de concentración de la especialidad y la cuarta en hospitales generales de segundo nivel.¹⁴ En general, para cuando un paciente con enfermedad vascular pulmonar desarrolla síntomas, su calidad de vida y clase funcional se deterioran progresiva y rápidamente, siendo motivo frecuente de invalidez.¹⁵⁻¹⁸ Debido a que su compensación requiere de estancias hospitalaria prolongadas y la recidiva aún con tratamiento es elevada, su impacto económico-social es devastador.

La mediana de supervivencia una vez que se establece el diagnóstico de HAP primaria es menor a tres años y tan sólo el 34% alcanza los 5 años de sobrevivencia.¹⁹⁻²⁰ Aún cuando los avances en el conocimiento de los posibles mecanismos que detonan y perpetúan el desarrollo de esta entidad han permitido el florecimiento de nuevos fármacos capaces de modificar la historia natural y calidad de vida de dichos enfermos, su impacto epidemiológico es apenas perceptible. El trasplante cardio-pulmonar dista con mucho de ser la mejor alternativa terapéutica y en México es aún anecdótico.

Sin embargo, la pregunta clave hoy día es: ¿por qué algunos pacientes incluso con la misma gravedad en el perfil hemodinámico, tiempo de evolución, etiología, etc., desarrollan insuficiencia ventricular derecha y otros no?, su respuesta posiblemente dilucidará los mecanismos adaptativos contra reguladores que desplieguen nuevas alternativas terapéuticas, tal vez más prometedoras que el propio trasplante cardiopulmonar. Múltiples mecanismos han sido implicados, y nuevas evidencias señalan una posible red de interacciones múltiples, más que un solo factor. Más recientemente nuestro grupo de trabajo se ha enfocado al posible papel del sistema nervioso autónomo en la fisiopatología de esta entidad.²¹ Más allá de ser un simple marcador de riesgo cardiovascular,

nuestra hipótesis es que el Sistema Nervioso Autónomo, bajo ciertas circunstancias puede pasar de ser un mecanismo de adaptación neurocardiovascular a un mecanismo nocivo y de progresión de daño tisular en HAP, como también ha sido sugerido por algunos autores.

El estudio de la modulación simpático-vagal de la frecuencia cardiaca y su ritmo circadiano, ha demostrado de manera congruente ser un marcador de riesgo independiente en patología que afecta la función ventricular izquierda,²²⁻³¹ sin embargo, en nuestro conocimiento, sus implicaciones en HAP primaria no ha sido estudiada. Su estudio, podría ayudarnos a comprender mejor los mecanismos de daño a órgano blanco (e.g., denervación ventricular regional adquirida en HAP) o incluso, como un monitor práctico y no invasivo, de estratificación pronóstica de supervivencia y respuesta al tratamiento establecido.

El impacto de la terapéutica con Eproprostenol (Prostaciclina) y sus análogos ha sido recientemente identificado.³²⁻⁴² Sin embargo, su relación con la modulación autonómica circadiana de la variabilidad de la frecuencia cardiaca no ha sido informada.

El presente trabajo se dividió en dos fases; Fase A, estudio exploratorio para: i) conocer el perfil de variación del ritmo circadiano de la modulación autonómica simpático-vagal de la variabilidad de la frecuencia cardiaca, tanto en el ámbito del tiempo como en el ámbito de frecuencias, en pacientes con hipertensión arterial pulmonar; y ii) su posible asociación con el perfil clínico, ecocardiográfico y hemodinámico. Fase B, definir si el estudio de la variabilidad de la frecuencia cardiaca es de utilidad pronóstica y de respuesta al tratamiento con Prostaciclina de aplicación subcutánea.

Material y métodos

Selección de Pacientes

Fase A

Se incluyeron pacientes de ambos sexos con: Diagnóstico establecido de hipertensión arterial pulmonar definida por la Organización Mundial de la Salud como aquella elevación de la presión arterial pulmonar sistólica en reposo superior a 25 mmHg ó 30 mmHg en ejercicio. En esta clasificación de HAP se incluye a: 1) Hipertensión arterial pulmonar primaria; (a) esporádica y (b) familiar; y 2) Hipertensión arterial pulmonar relacionada a: (a) enfermedad de la colágena, (b) cardiopatía congénita con Qp/Qs invertido (Eisenmenger), hipertensión portal, infección por HIV, drogas/toxinas (e.g. anorexigénicos), hipertensión pulmonar persistente del recién nacido. Se incluyeron los siguientes estudios: Cateterismo cardiaco completo; ecocardiograma reciente; capacidad física para realizar la prueba de caminata de 6 minutos con el protocolo internacional; consentimiento informado; tolerancia al decúbito; ritmo sinusal. Se excluyeron pacientes con factores de comorbilidad o defectos asociados que pudieran influir en la supervivencia o clase funcional del paciente, tales como cáncer, afección renal, pulmonar, hepática o ventricular izquierda.

Protocolo de estudio

Todos los pacientes fueron sometidos a historia clínica completa, exámenes de laboratorio que incluyeron, biometría hemática completa, química sanguínea, examen general de orina, pruebas de coagulación y funcionamiento hepático, perfil de lípidos y capacidad física evaluada mediante caminata supervisada. Además, todos los pacientes fueron sometidos a estudio de ecocardiografía transtorácica (o transesofágica si la ventana percutánea fue deficiente) y, a estudio de cateterismo cardiaco derecho completo, con medición de volúmenes de saturación y presión en mmHg en cavidades. El gasto cardiaco fue determinado por termodilución (promedio de tres determinaciones) y por el método de Fick. Todos los pacientes fueron seguidos por al menos un año.

Estudio de variabilidad de frecuencia cardiaca

Todos los pacientes fueron sometidos a estudio de variabilidad de la frecuencia cardiaca mediante ECG ambulatorio de 24 h utilizando equipo comercial estandarizado (Model 109, Del Mar Avionics, Inc., Palo Alto, California). Se colocaron siete electrodos de alta sensibilidad (central de cloruro de plata). La técnica de preparación dérmica fue la recomendada de forma internacional.⁴³ El registro de la señal de ECG se realizó en derivaciones estándar (V1, V4, V6), por 24 h continuas. El paciente fue instruido a realizar sus actividades diarias normales. La captura de la señal se hizo mediante tarjeta de formato digital. La edición y estudio del análisis de variabilidad de la frecuencia cardiaca se hizo al registro completo de 24 h y en periodos de 5 minutos cada hora. Para fines de comparación se dividió las horas de registro en: i) Día, de las 8:00 am a las 21:00 h; ii) Noche, de las 22:00 h a las 7:00 am; iii) Mañana, de las 8:00 am a las 12:00 h; Tarde, de las 15:00 h a las 21:00 h. El editor de las señales desconoció el diagnóstico y perfil clínico de cada paciente estudiado. Fueron seleccionados 40 sujetos control con edad y sexo similar a los pacientes con HAP para fines de comparación de modulación autonómica.

Análisis de tiempo de la variabilidad de la frecuencia cardiaca

Los índices utilizados para el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca en el dominio del tiempo fueron: El promedio de la duración del intervalo R-R; la desviación estándar de los R-R (SDNN); la raíz cuadrada de las medias cuadráticas de las diferencias latido a latido (rMSSD); el número de latidos que difirieron en más de 50 milisegundos de latido a latido (NN50) y su porcentaje del total de latidos registrados (PNN50%).

Análisis espectral de la variabilidad de la frecuencia cardiaca

Los procedimientos para determinar el análisis de la potencia espectral de los intervalos R-R fueron los recomendados por el consenso internacional,⁴³ en resumen, nosotros utilizamos el análisis computado utilizando la Transformada de Fourier

para generar la potencia de densidad espectral y así, analizar los componentes de baja frecuencia (BF) ubicados en la banda de 0.05 a 0.15 Hz, y los componentes de alta frecuencia (AF) ubicados en la banda entre 0.15 y 0.40 Hz. La relación BF/AF fue calculada como un índice de balance simpático-vagal.

Fase B

Toda vez que fue identificado el patrón circadiano de variabilidad de frecuencia cardiaca de los pacientes con HAP incluidos en la fase A, fueron seleccionados pacientes (n=15) con diagnóstico reciente (< 1 año) de HAP. En esta fase, los pacientes fueron seleccionados al azar para recibir: 1). Treprostinil por vía subcutánea a dosis inicial de 1.25 Ig/kg/min o bien, 2).- Placebo por vía subcutánea. Debido a que, los informes internacionales comprobaron y a que nuestro propio estudio, mostró que, los pacientes con treprostinil incrementaban su calidad y esperanza de vida, todos los pacientes incluidos en el grupo placebo fueron cruzados a grupo de treprostinil a los tres meses de haber iniciado el protocolo. Todos los pacientes, fueron sometidos a estudio circadiano de la variabilidad de la frecuencia cardiaca de forma simultanea o a los \pm 1 días del estudio basal de cateterismo y a los 3 meses. Los pacientes incluidos fueron sometidos a un nuevo cateterismo a los tres meses, como se muestra en el diagrama de la Figura 1.

Análisis de datos

Basados en la literatura médica, se conoce que la varianza de la variabilidad esperada de la frecuencia cardiaca en el sujeto normal, en un registro de 24 h es de al menos 20 unidades. Así, para demostrar diferencias clínicamente significativas con una potencia del 80% y un error alfa del 0.05, con una delta de 25 % de diferencia en la variabilidad (≥ 5 unidades) entre pacientes con HAP y controles sin evidencia de enfermedad cardiovascular, pareados para edad y sexo, se obtiene que 13 pacientes por grupo -más 20% de posibles pérdidas-, es decir al menos 15 pacientes por grupo, fue suficiente para los propósitos del presente estudio. Las variables continuas se presentan en media \pm desviación estándar o mediana con cuartiles 1 y 3 según correspondiera. Las variables categóricas se presentan en frecuencias y proporciones. Para comparación entre grupos independientes se utilizó la prueba t de Student, o bien su correspondiente no paramétrica, U Mann y Whitney, según el caso. Para comparaciones antes y después se utilizó la prueba t de Student pareada o prueba de Wilcoxon. Para el análisis de registros subsecuentes de variabilidad cada hora se utilizó el método de ANOVA para muestras repetidas de una y dos vías.⁴⁴ Modelos de regresión y correlación se utilizaron para identificar posibles tendencias de asociación. Los parámetros de análisis de variabilidad de frecuencia cardiaca fueron los recomendados por el consenso internacional.⁴³ Para el análisis en el ámbito de frecuencias se utilizó el método de transformación de Fourier. Para el análisis de bajas y altas frecuencias se utilizó el método normalizado. Para el análisis del efecto farmacológico se

comparó las medias de las diferencias de respuesta del grupo placebo vs. grupo control. Modelos de regresión múltiple fueron aplicados para la identificación de los parámetros asociados a la respuesta autonómica hemodinámica y clínica. Una p menor de 0.05 fue considerada como nivel mínimo para significancia estadística.

Resultados

Debido a la factibilidad del estudio, nosotros incluimos para la fase A, a 34 pacientes con hipertensión arterial pulmonar primaria, 32 pacientes con HAP relacionada a cardiopatía congénita (Eisenmenger) y 40 sujetos control pareados por edad y sexo, para identificar el comportamiento circadiano de la variabilidad de la frecuencia cardiaca. Las características demográficas de la población de estudio se muestra en cuadro I.

La edad promedio para el grupo de HAP (primaria y Eisenmenger), fue de 33.7 ± 7.2 años, muy similar a la del grupo control. No se observaron diferencias clínicas, demográficas ni hemodinámicas entre los grupos de HAP, con excepción del nivel de hemoglobina que fue más elevado en

el grupo de Eisenmenger. A pesar de tener perfiles hemodinámicos similares en uno y otro grupos de HAP (Primaria y Eisenmenger) mostraron francas diferencias con el grupo control. El promedio de duración del intervalo R-R fue similar en todos los grupos (779, 765 y 779 para el grupo control, HAP y Eisenmenger, $p=NS$). La desviación estándar de las diferencias latido a latido (SDNN) fue reducida en los grupos de HAP en comparación con el grupo control. Esta diferencia también fue significativa para RMSSD, PNN50, COVAR y SDANN, entre el grupo control y los grupos de HAP, sin embargo, no entre los grupos de HAP. (Cuadro II).

La modulación autonómica simpática de la variabilidad de la frecuencia cardiaca medida a través de la relación BF/AF del análisis espectral fue notoriamente incrementada durante el día en el grupo de HAP primaria, comparada con el grupo control y el grupo de Eisenmenger. Durante la Noche el efecto de la actividad simpática no cesó en el grupo de HAP primaria. El comportamiento circadiano de la VFC en los grupos de estudio se muestra en la figura 2. Fue notable que los grupos de HAP desarrollan paroxismos de actividad simpática en el día, mientras que, durante la noche continúan con estado hiperadrenérgico.

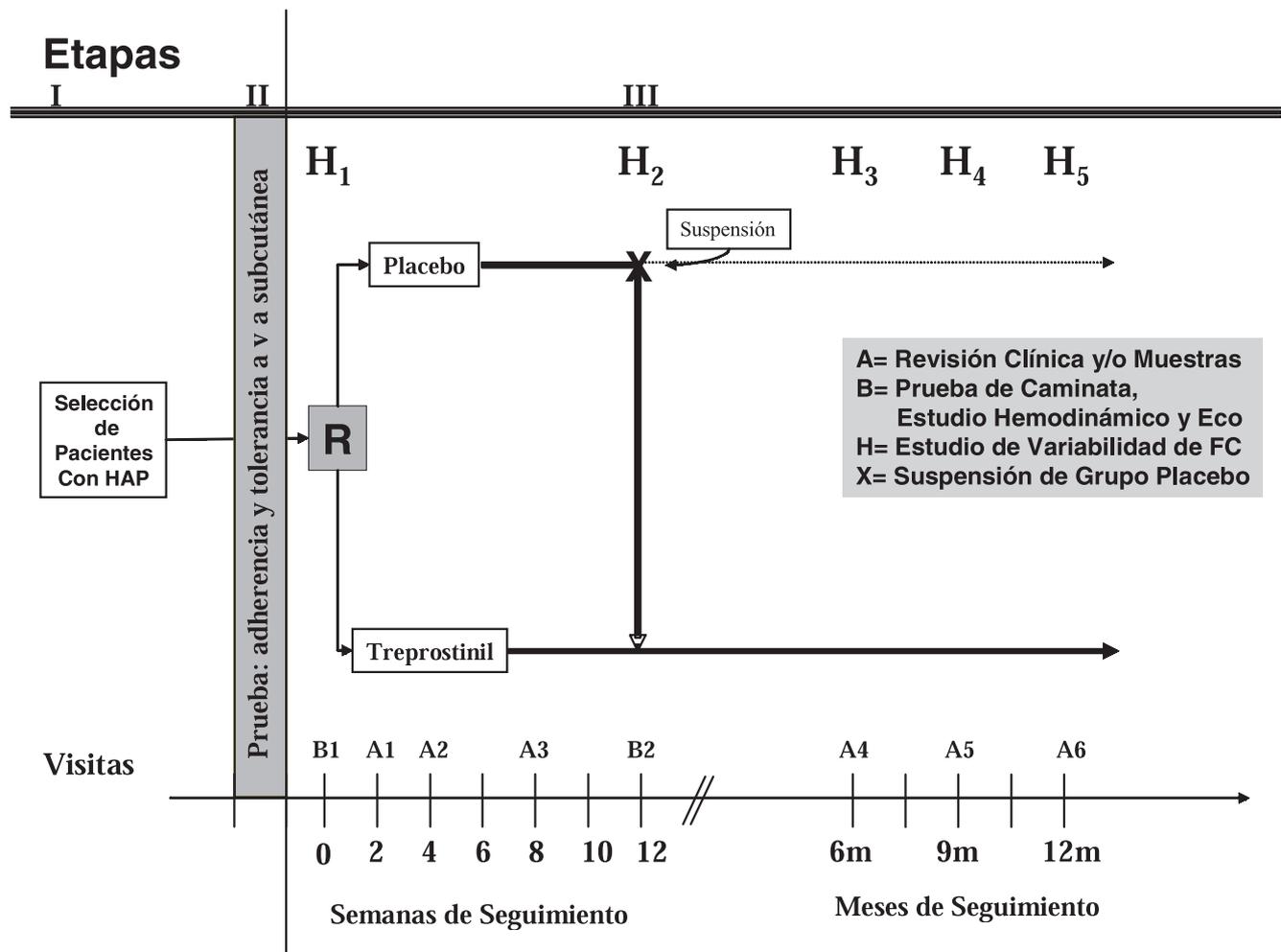


Figura1. Diseño del estudio e intervenciones realizadas durante el seguimiento.

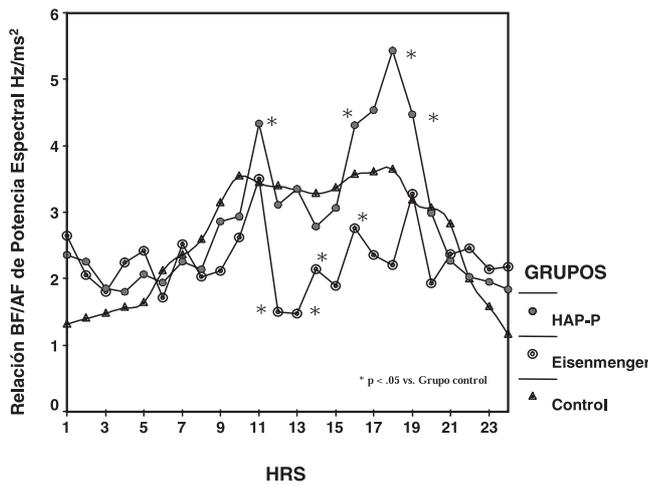


Figura 2. Modulación circadiana al ingreso del estudio. La variabilidad de la frecuencia cardíaca medida a través de la relación HF/LF. Observe que el estado hiperadrenérgico es más notable en los pacientes con HAP primaria, sin embargo los pacientes con Eisenmenger no presentan el descanso nocturno manteniéndose con relaciones por arriba de 2 en la noche.

diferencias en el perfil demográfico y hemodinámico de uno y otro grupos. Sólo hubo tres hombres quienes por azar quedaron incluidos en el grupo de tratamiento. A los tres meses de iniciado nuestro protocolo los informes internacionales y nuestros propios resultados obligaron a suspender el brazo del grupo placebo y todos los pacientes fueron incluidos en treprostínil. Así, el estudio de modulación autonómica también fue realizado en el grupo placebo a los tres meses de haber iniciado treprostínil.

El análisis de los componentes de la variabilidad de la frecuencia cardíaca mostrado en el cuadro IV, muestra que el comportamiento de la misma fue de predominio en el tono simpático, con gran actividad matutina y vespertina sin diferencias entre los grupos placebo y de treprostínil ($p=NS$).

Impacto de treprostínil en la modulación autonómica de la VFC

De manera notable, los cambios en la modulación autonómica se observaron en el ritmo circadiano. Así, el comportamiento en el dominio del tiempo fue prácticamente imperceptible (Cuadro V). Sin embargo, el análisis de la potencia espectral

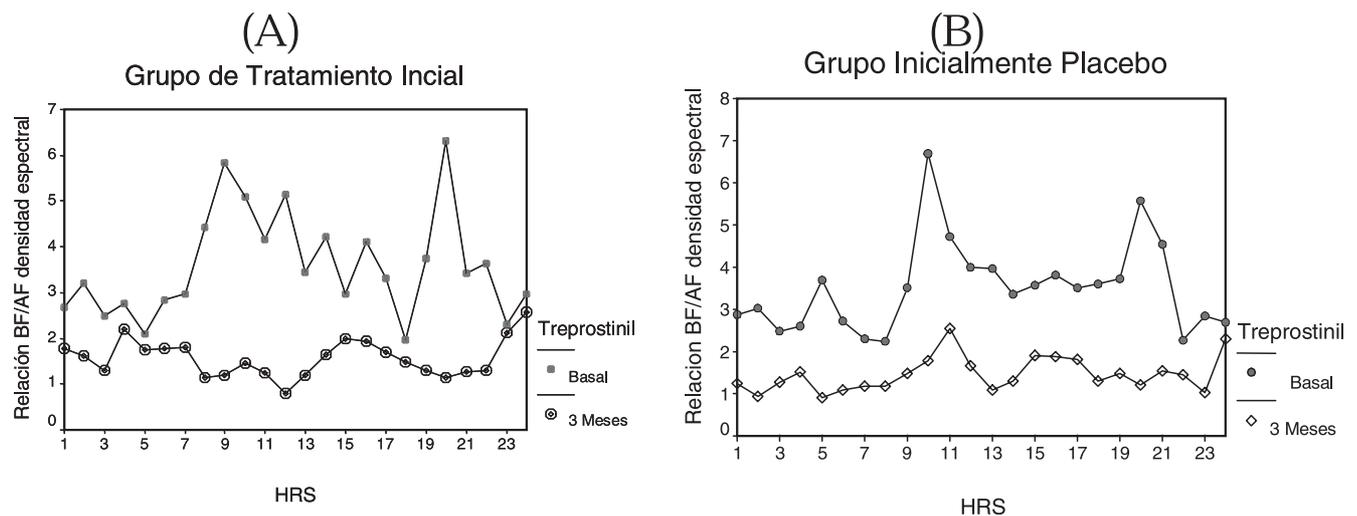


Figura 3. Ritmo circadiano de la VFC antes y después de la aplicación de Treprostínil. a) muestra los pacientes sometidos a tratamiento por asignación a azar a treprostínil, note la disminución importante del balance adrenérgico. b) Muestra a los pacientes que a los 3 meses de pertenecer al grupo placebo fueron cambiados a tratamiento con Treprostínil, el impacto del tratamiento fue muy similar a los de la gráfica a), pero tal vez un punto importante a resaltar es que el estudio basal del grupo placebo a tres meses se mantuvo muy similar al basal del grupo con treprostínil.

Fase B

Quince pacientes con HAP de menos de un año de evolución fueron seleccionados para participar en la segunda fase del estudio que fue la aplicación de treprostínil por vía subcutánea vs el grupo placebo. Las características generales de los pacientes se muestran en el cuadro III. No se detectaron

en términos del balance simpático-vagal medido a través de la relación banda baja y alta (BF/AF) mostró disminución significativa en todo el día. (Figura 3).

Además, la relación inversamente proporcional entre la severidad de la modulación simpática y la limitación física de caminata (Figura 4), es completamente revertida e incluso se vuelve correlación positiva a los tres meses de tratamiento (Figura 5).

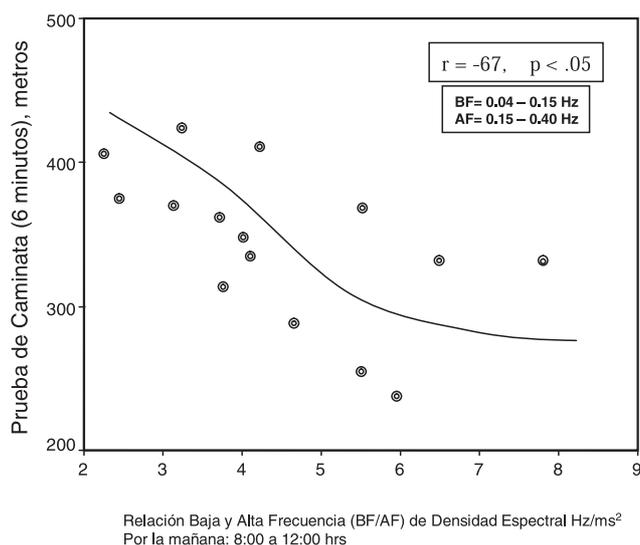


Figura 4. Relación entre capacidad física (Prueba de Caminata) y Modulación Simpático-Vagal de la VFC durante la Mañana.

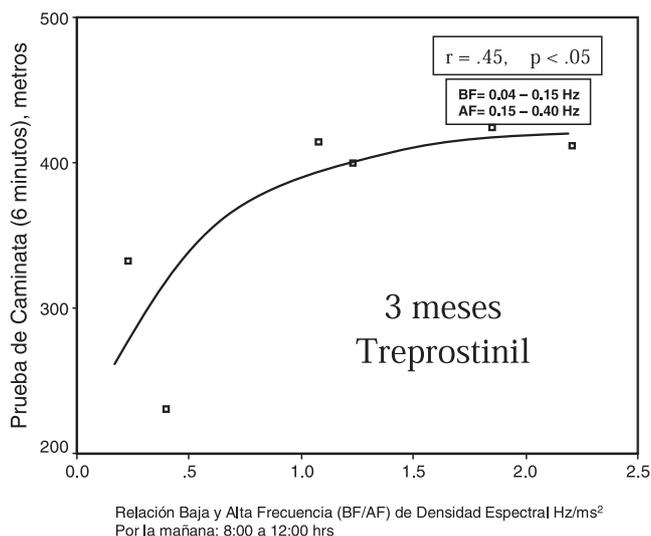


Figura 5. Relación entre capacidad física (Prueba de Caminata) y Modulación Simpático-Vagal de la VFC durante la Mañana, después de Tx.

Impacto de treprostinil en el perfil hemodinámico y clínico

Después de tres meses de aplicación subcutánea de treprostinil, su impacto fue registrado en dos de los principales marcadores del perfil hemodinámico, el gasto cardiaco y la presión de la aurícula derecha. (Cuadro VI) El impacto del tratamiento medido a través de la delta efectiva de las diferen-

cias entre los grupos muestra una ganancia neta de más de un litro en el gasto cardiaco (1.57 L/min), una reducción de más de 5 mmHg en la presión del atrio derecho, y una mejoría de la saturación venosa mixta, reflejo de la mejoría en el gasto cardiaco. Sin embargo, no hubo modificación en la presión media de la arteria pulmonar en ambos grupos. Debido a que el cateterismo cardiaco fue siempre realizado por la mañana, se correlacionaron los valores de la modulación autonómica de la frecuencia cardiaca en la mañana y sólo se observó tendencia de asociación con gasto cardiaco y presión de atrio derecho sin alcanzar la significancia.

Limitaciones

El número de pacientes de la fase B, permite realizar estimaciones apropiadas de la modulación autonómica de la variabilidad de la frecuencia cardiaca, sin embargo el perfil hemodinámico es difícil de correlacionar por el tamaño de la muestra. Además, los pacientes del grupo placebo fueron cateterizados a los tres meses justo cuando se decidió cambiar a todos los pacientes al brazo de treprostinil, pero lamentablemente no fueron nuevamente cateterizados a los tres meses después de iniciar treprostinil, pues se consideró no ético. No obstante el comportamiento con el resto de los pacientes permitió demostrar un efecto contundente del treprostinil, sobre la capacidad física. Así, al final la comparación de los 15 pacientes antes y después de treprostinil permitió demostrar de forma contundente la mejoría de la modulación autonómica de la variabilidad de la frecuencia cardiaca.

Discusión

Tradicionalmente el estudio de la variabilidad de la frecuencia cardiaca como marcador de riesgo cardiovascular para morbilidad y mortalidad fue demostrada utilizando modelos humanos de patología predominantemente del ventrículo izquierdo (Miocardiopatía dilatada, Chagas, cardiopatía isquémica, estenosis aórtica y otras). En todas ha demostrado su utilidad como marcador de riesgo independiente.²³⁻²⁷ Más recientemente el papel del sistema nervioso autónomo como modulador de progresión del daño tisular en enfermedades como hipertensión arterial sistémica y diabetes, ha vuelto a atraer el interés por el estudio de la variabilidad de la frecuencia cardiaca. A pesar de los grandes avances al respecto, el estudio de la modulación autonómica en patología que afecta predominantemente a las cavidades derechas ha sido rezagado. En nuestro conocimiento no existían estudios enfocados al impacto de la variabilidad de la frecuencia cardiaca en pacientes con hipertensión arterial pulmonar. Sorpresivamente, se detectó un estado hiperadrenérgico de comportamiento circadiano muy peculiar. Así, hacia el medio día, el paciente con hipertensión arterial pulmonar primaria, eleva de forma significativa su índice de relación de potencia espectral de bandas baja y alta (BF/AF) con cifras muy por arriba de las detectadas en los sujetos control. Coincide que son las horas en que el paciente inicia su actividad física. Después del medio día hay una atenuación de la elevación del índice BF/AF, para volver

Cuadro I. Características clínicas y perfil hemodinámico basal de la población de estudio (FASE A)

Variable	Controles (n=44)	Total (HAP) (N=110)	HAPP (n=34)	Eisenmenger (n=32)	p
Edad, años	32.6 ± 6.7	33.7 ± 7.2	34.0 ± 8.3	33.9 ± 6.7	0.534
Mujeres	32(72.7)	80(72.7)	26(76.5)	22(68.7)	0.845
Tiempo de Diagnóstico		2.5 ± 2.0	1.9 ± 1.7	5 ± 3	0.041
Clase Funcional, NYHA					
I		82 (74.5)	18 (52.9)	20 (62.5)	0.456
II		23 (21.0)	13 (38.2)	10 (31.2)	0.554
III		02 (1.8)	2 (.06)	0 (0.00)	0.666
IV		03 (2.7)	1 (.03)	2 (6.3)	0.345
Vasodilatador		31 (28.1)	16 (47.0)	15 (46.8)	0.876
Anticoagulante		61(55.4)	34 (100)	27 (84.3)	0.678
Perfil Hemodinámico					
PAD, mmHg		5.8 ± 5.5	6.2 ± 5.1	5.0 ± 6.6	0.543
PAS, mmHg		109.4 ± 16.5	112.1 ± 18.1	103.2 ± 9.9	0.567
PASm, mmHg		79.4 ± 12.2	80.4 ± 11.6	76.6 ± 14.0	0.789
PD2VD, mmHg		7.4 ± 4.4	8.3 ± 4.7	5.6 ± 3.2	0.095
PAPm, mmHg		72.1 ± 18.5	68.7 ± 20.1	79.6 ± 11.6	0.432
PCPm, mmHg		7.6 ± 4.7	8.5 ± 4.8	4.3 ± 2.6	0.234
Gasto Cardíaco, L/min		3.8 ± 1.3	3.8 ± 1.2	4.9 ± 2.1	0.067
RVS, din·seg·cm ⁻⁵		1864 ± 673	1827 ± 403	1900 ± 702	0.876
RVP, din·seg·cm ⁻⁵		1029 ± 391	1045 ± 400	1018 ± 500	0.879
SaO ₂ , %		88.2 ± 7.3	89.7 ± 6.4	85.6 ± 8.3	0.345
SVM, %		63.7 ± 11.1	63.2 ± 12.2	64.6 ± 9.0	0.764
Hemoglobina g/L		17.1 ± 3.2	16.3 ± 2.7	20.5 ± 3.5	0.036

Los resultados se expresan en media ± desviación estándar o porcentaje. HAP, hipertensión arterial pulmonar; HAPP, hipertensión arterial pulmonar primaria; PAD, presión media de aurícula derecha; PAS, presión arterial sistólica; PASm, presión arterial sistémica media; PD2VD, presión telediastólica del ventrículo derecho; PAPm, presión arterial pulmonar media; PCP, presión capilar en cuña; RVS, resistencia vascular sistémica; RVP, resistencia vascular pulmonar, SaO₂, saturación arterial de oxígeno; SVM, Saturación mixta venosa; p, significancia estadística de HAPP vs Eisenmenger

Cuadro II. Parámetros de variabilidad de frecuencia cardiaca en ámbito de tiempo y frecuencias en pacientes con hipertensión arterial pulmonar y sujetos control sin evidencia de enfermedad (FASE A)

	Controles (n=40)	HAPP (n=34)	ES (n=32)	p
Mean (ms)	779 ± 75.0	765 ± 39.0	779 ± 53.1	.491
SDNN(ms)	147 ± 35.7	123 ± 24.1 [†]	112 ± 55.1 [‡]	.562
RMSSD(ms)	42 ± 13.6	26.6 ± 4.8 [†]	32.8 ± 21.1	.343
PNN50(%)	20 ± 9.8	6.5 ± 4.0 [†]	9.9 ± 09 [‡]	.262
COVR(ms)	20 ± 4.1	15.9 ± 2.0 [†]	14.1 ± 06 [‡]	.381
SDANN(ms)	136 ± 32	114 ± 22 [†]	68 ± 24 [‡]	.001
LF/HF (día)	4.2 ± 2.1	5.9 ± 1.2	2.5 ± 1.1 [‡]	.001
LF/HF (noche)	1.2 ± 0.9	2.8 ± 1.1 [†]	1.5 ± 8	.034

Los valores se expresan como media ± desviación estándar. HAPP, hipertensión arterial pulmonar primaria; ES, Eisenmenger; Mean, promedio de duración R-R; SDNN, desviación estándar de las diferencias latido a latido; RMSSD, raíz cuadrada del promedio de las desviaciones estándar; PNN50%, porcentaje del total de latidos con duración latido-latido menor de 50 milisegundos. COVR, coeficiente de variación; SDANN, desviación estándar del la premediación de las desviaciones estándar de periodos de 5 minutos de cada hora de todo el día (24h). LF/HF, relación de bandas de baja/alta frecuencia, traduce la modulación simpático-vagal de la variabilidad de frecuencia cardiaca, a valores más altos mayor modulación simpática; †, p < 0.05 comparado con grupo control; ‡, p < .05 comparado con grupo control; p, valor de p entre ambos grupos de HAP.

Cuadro III. Características clínicas y perfil hemodinámico basal de la Fase B Pacientes sometidos aleatoriamente a Treprostinil

Variable	Treprostinil (n=6)	Placebo (n=9)	p
Edad, años	29.0 ± 13.0	35.4 ± 8.3	0.260
Mujeres	03(50)	09(100)	0.145
Tiempo de Diagnóstico Clase Funcional, NYHA	0.6 ± .7	0.6 ± 0.3	0.941
III	2 (33)	0 (0.00)	0.666
IV	1 (.03)	2 (6.30)	0.345
Vasodilatador	3 (50)	5 (55)	0.876
Anticoagulante	6 (100)	9 (84.3)	0.678
Perfil Hemodinámico			
PAD, mmHg	8.0 ± 5.1	7.8 ± 7.4	0.975
PAS, mmHg	112.1 ± 18.1	103.2 ± 9.9	0.541
PASm, mmHg	77.0 ± 12.6	84.2 ± 16.7	0.386
PD2VD, mmHg	8.7 ± 4.7	8.9 ± 3.2	0.503
PAPm, mmHg	76.2 ± 18.1	68.9 ± 21.	0.504
PCPm, mmHg	9.17 ± 3.8	9.8 ± 4.6	0.783
Gasto Cardíaco, L/min	5.6 ± 1.8	4.7 ± 1.9	0.400
RVS, din·seg·cm ⁻⁵	1727 ± 403	1500 ± 702	0.876
RVP, din·seg·cm ⁻⁵	1045 ± 400	1018 ± 500	0.879
SaO ₂ , %	80.6 ± 3.9	82.7 ± 10.5	0.649
SVM, %	63.2 ± 12.2	58.6 ± 14.0	0.425
Hemoglobina g/L	16.3 ± 2.7	16.5 ± 3.5	0.036

Los resultados se expresan en media ± desviación estándar en porcentajes. HAP, hipertensión arterial pulmonar; HAPP, hipertensión arterial pulmonar primaria; PAD, presión media de aurícula derecha; PAS, presión arterial sistólica; PASm, presión arterial sistémica media; PD2VD, presión telediastólica del ventrículo derecho; PAPm, presión arterial pulmonar media; PCP, presión capilar en cuña; RVS, resistencia vascular sistémica; RVP, resistencia vascular pulmonar, SaO₂, saturación arterial de oxígeno; SVM, Saturación mixta venosa; p, significancia estadística de Treprostinil vs. Placebo.

a elevarse hacia la tarde y posteriormente caer a cifras cercanas a 2 unidades, sin embargo su descenso nocturno no es tan evidente como ocurre con el paciente control. Lo anterior traduce un estado hiperadrenérgico o de modulación simpática bastante incrementado. La demostración en estudios previos, de que durante el ejercicio el paciente con HAP desarrolla caída del gasto cardíaco y por ende un estado de estrés hemodinámico, apoya nuestra hipótesis de que un factor hemodinámico puede ser el detonante del estado hiperadrenérgico. Además cuando se correlacionó la capacidad física medida por la prueba estandarizada de seis minutos, se demostró una clara relación inversamente proporcional de los metros caminata y el estado de equilibrio simpático.

Ahora bien, cuando el paciente con HAP fue sometido a tratamiento con prostaglandina (Treprostinil), hubo claros cambios en la hemodinámica, capacidad física y estado de modulación simpático-vagal.

Pese a nuestros hallazgos, algunas observaciones deben hacernos reflexionar. El no haber encontrado de manera directa una relación entre el grado de recuperación del gasto y el descenso en la relación BF/AF, puede deberse al tamaño de muestra, pero también puede deberse a que existen otros mecanismos inducidos por prostaglandina, capaces de modular la actividad autonómica. La franca decapitación de la actividad simpática en las horas de la mañana y tarde después de la aplicación de treprostinil es de tal magnitud que hace difícil pensar que sólo se deba a efecto hemodinámico. Además, la capacidad física recuperada tampoco puede explicarse por las modificaciones hemodinámicas. Suponemos que los cambios en la modulación autonómica participan de alguna forma en la recuperación de la capacidad física, como ha sido plenamente demostrado para los casos de insuficiencia cardíaca izquierda.

Se requieren nuevos estudios de seguimiento para evaluar el impacto pronóstico del estudio de la modulación de la VFC en pacientes con hipertensión arterial pulmonar sometidos a tratamiento.

Cuadro IV. Perfil Basal de Variabilidad de FC de pacientes con Hipertensión Arterial Pulmonar Grave

	Total (n=15)	Treprostinil (n=6)	Placebo (n=9)	p
Media R-R, ms		778 (750, 825)	810 (754, 872)	761 (726, 805) 0.195
SDNN		67 (50, 134)	69 (47, 172)	68 (50, 122) 0.724
SDANN		107 (69, 123)	102 (61, 148)	107 (68, 121) 0.953
Mediana R-R, ms		752 (720, 825)	790 (706, 868)	750 (711, 807) 0.555
Moda		755 (704, 832)	807 (707, 869)	721 (696, 817) 0.345
Coef. de Variación		9.4 (8.2, 17.2)	9 (8.0, 21.5)	11 (7, 17) 0.860
RMSSD		25 (19, 37)	36 (19, 39)	25 (18, 31) 0.288
PNN50		6.6 (5.3, 16)	11 (4.4, 18)	6.6 (4, 13) 0.554
LF/HF (Dia)	8:00 - 21:00	4.2 (3.2, 4.8)	4.2 (3.3, 4.9)	3.8 (3.2, 4.8) 0.906
Mañana	8:00 - 12:00	4.1 (3.2, 5.5)	4.9 (2.4, 7.2)	4.0 (3.5, 5.1) 0.637
Tarde	15:00 - 20:00	3.7 (2.5, 5.4)	3.8 (2.4, 4.8)	3.7 (2.6, 5.8) 0.814
LF/HF (Noche)	22:00 - 07:00	2.5 (2.2, 3.2)	2.9 (2.2, 3.3)	2.3 (2.0, 3.5) 0.724

Mediana (percentilas 25, 75)

Cuadro V. Efecto a tres meses de infusión subcutánea de TREPROSTINIL (Prostaglandina) sobre la modulación simpático-vagal de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en 15 pacientes con hipertensión pulmonar grave

		BASAL		3 Meses		p
Media R-R, ms		778	(750, 825)	776	(760, 901)	0.694
SDNN		67	(50, 134)	101	(73, 130)	0.254
SDANN		107	(69, 123)	91	(87, 95)	0.383
Mediana R-R, ms		752	(720, 825)	763	(745, 907)	0.493
Moda		755	(704, 832)	781	(749, 904)	0.480
Coef. de Variación		9.4	(8.2, 17.2)	11.6	(9.8, 13.2)	0.575
RMSSD		25	(19, 37)	26	(22, 36)	0.852
PNN50		6.6	(5.3, 16)	8.5	(6.2, 17)	0.319
LF/HF (Día)	8:00 - 21:00	4.2	(3.2, 4.8)	1.3	(0.6, 2.3)	0.000
Mañana	8:00 - 12:00	4.1	(3.2, 5.5)	1.5	(0.4, 2.3)	0.000
Tarde	15:00 - 20:00	3.7	(2.5, 5.4)	1.4	(0.8, 2.3)	0.000
LF/HF (Noche)	22:00 - 07:00	2.5	(2.2, 3.2)	1.5	(0.9, 1.9)	0.000

Cuadro VI. Principales cambios en el perfil hemodinámico con el uso de Treprostinil en pacientes con HAP

Parámetro	TREPROSTINIL Basal—3 Meses	PLACEBO Basal—3 Meses	Delta de Tratamiento Media (IC 95%)	p
GC L/min	0.718 ± 1.25	-0.853 ± 1.6	1.57 (-0.11, 3.25)	.054
PAD, mmHg	-2.5 ± 3.39	2.77 ± 3.1	-5.27 (-8.94, -1.60)	.008
PAPm, mmHg	0.66 ± 6.59	-2.0 ± 14.4	2.66 (-9.33, 14.66)	.637
PCP, mmHg	0.16 ± 3.76	-1.77 ± 4.46	1.94 (-2.7, 6.60)	.381
SVM %	4.0 ± 5.58	-3.1 ± 9.81	7.11 (-1.54, 15.54)	.099
SaO2 %	3.33 ± 4.13	-1.0 ± 6.83	4.33 (-1.79, 10.46)	.159

Los datos representan la media ± desviación estándar de las diferencias. La última columna representa el impacto neto del tratamiento; IC, intervalo de confianza al 95%; PAD, presión de aurícula derecha; PAPm, presión media de arteria pulmonar; PCP, presión capilar en cuña; SVM, saturación venosa mixta; SaO2%, saturación arterial de oxígeno en %.

Conclusiones

La modulación simpático-vagal en pacientes con hipertensión arterial pulmonar se encuentra alterada. El desequilibrio es mejor apreciado en el estudio circadiano. El análisis en el ámbito del tiempo de periodos prolongados enmascara la grave disfunción autonómica. La relación BF/AF, en periodos de tiempo divididos durante el día permite detectar elevaciones abruptas del tono simpático en pacientes con hipertensión arterial pulmonar primaria. Aunque el estado de modulación simpática se encuentra en menor grado alterado en pacientes con HAP secundaria a defectos congénitos, esto puede ser secundario a fenómenos de hiporeactividad autonómica, como se ha sugerido recientemente mediante estudios con radio trazador. El análisis circadiano de la modulación autonómica se correlacionó con la capacidad física y con la respuesta a la intervención terapéutica con prostaglandina. El registro de la modulación simpático-vagal de la variabilidad de la frecuencia cardíaca tiene implicaciones clínicas y

posiblemente pronósticas en pacientes con hipertensión arterial pulmonar. Nuestro estudio sugiere que dicho estudio no invasivo debe practicarse en todo paciente con HAP. Se requieren más estudios para dilucidar el impacto de la sobre estimulación adrenérgica detectada en el paciente con HAP.

Agradecimientos

Este estudio se realizó con apoyo de CONACyT, proyecto 1998 (responsable, Fause Attie.) Los autores agradecen al Instituto Nacional de Cardiología su apoyo incondicional para la realización de este trabajo, así como al personal de enfermería y a los pacientes quien con su ayuda hicieron posible este estudio.

Referencias

1. Cohen MC, Rohtla KM, Lavery CE, Muller JE, Mittleman MA. Metaanalysis of the morning excess of acute myocardial infarction and sudden cardiac death. *Am J Cardiol* 1997;79:1512-6.

2. **Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ, et al.** Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction: results from international trial of 41021 patients. *Circulation*. 1995;91:1659-1668.
3. **D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al.** Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991;115:343-9.
4. **Rich S.** Executive summary from the world symposium primary pulmonary hypertension 1998. <[http:// www.who.int/ncd/cvd/pph.htm](http://www.who.int/ncd/cvd/pph.htm)> 1998.
5. **Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, et al.** Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:487-92.
6. **Singh SJ, Morgan MD, Scott S, et al.** Development of shuttle walking test of disability in patients with chronic airways obstruction. *Thorax* 1992;47:1019-24.
7. **Yock P, Popp R.** Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation* 1994;70:657.
8. **Gurtner HP.** Aminorex and pulmonary hypertension. Review. *Cor Vasa* 1985;27:160-71.
9. **Langleben D.** Familial primary pulmonary hypertension. *Chest* 1994;105:13S-16S.
10. **Lloyd JE, Primm RK, Newman JH.** Familial primary pulmonary hypertension: clinical patterns. *Am Rev Respir Dis* 1984;129:194-197.
11. **Rubin LJ.** Primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1997;336:111-7.
12. **Fuster V, Steele PM, Edwards WD, et al.** Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984;70:580-7.
13. **Kanemoto N.** Natural history of pulmonary hemodynamics in primary pulmonary hypertension. *Am Heart J* 1987;114:407-13.
14. **Rector TS, Cohn JN.** Prognosis in congestive heart failure. *Ann Rev Med*. 1994;45:341-350.
15. **The primary pulmonary hypertension study group.** *N Engl J Med* 1996;334:296-302.
16. **Ravy O, Azarian R, Brenot F, et al.** Clinical significance the pulmonary vasodilator response during short-term infusion of prostacyclin in primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1996;93:484-8.
17. **Altman R, Scazzioia A, Rouvier J, et al.** Coagulation and fibrinolytic parameters in patients with pulmonary hypertension. *Clin Cardiol* 1996;19:549-54.
18. **Welsh CH, Hassell KL, Badesch DB, et al.** Coagulation and fibrinolytic profiles in patients with severe pulmonary hypertension. *Chest* 1996;110:710-7.
19. **D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al.** Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991;115:343-9.
20. **Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, et al.** Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:487-92.
21. **Singh RB, Cronelisen G, Weydhal A, et al.** Circadian heart rate and blood pressure variability considered for research and patient care. *Int J Cardiol* 2003;87:9-28.
22. **Vaidya AB, Bhatt MA.** Chronobiology of ischemic heart disease events: relevance of ancient insights in human lifestyle. *J Assoc Phys India* 1999;47:629-30.
23. **Mehta SR, Das S, Karloopia SD, Mathur P, Dham SK, Raghunathan D.** The circadian pattern of ischemic heart disease in Indian population. *J Assoc Phys India* 1998;46:767-77.
24. **Pell S, D'Allonzo CA.** Acute myocardial infarction in a large industrial population. *J Am Med Assoc* 1963; 185:831-8.
25. **Smolensky M, Halberg F, Sargent F.** II: Chronobiology of the life sequence. In: Itoh S, Ogata K, Yoshimura H, editors, *Advances in climatic physiology*, Tokyo: Igaku Shoin, 1972, pp. 281-318.
26. **Reinberg A, Gervais P, Halberg F et al.** Mortalite des adultes: rythmes circadiens et circannuels dans un hôpital parisien et en France. *Nouv Presse Med* 1973;2:289-94.
27. **Wennerblom B, Lurje L, Karsson T, Tygesen H, Vahisalo R, Hjarmarson A.** Circadian variation of heart rate variability and the rate of autonomic change in the morning hours in healthy subjects and angina patients. *Int J Cardiol* 2001;79:61-9.
28. **Churisna SK, Ganelina IE.** On the distribution of incidence of acute myocardial infarction within a 24-hour period. *Kardiologia* 1975;15:115-8.
29. **Christ M, Seyffart K, Wehling M.** Attenuation of heart rate variability in postmenopausal women on progestin containing hormone replacement therapy. *Lancet* 1999;353:1939-40.
30. **La Rovere MT, Bigger Jr. JT, Marcus FI et al.** Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet* 1998;351:478-84.
31. **Bigger Jr. JT, Fleish JL, Steinman RC, Rolnitzsky LM, Kleiger RE, Rottman JN.** Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1992;85:164-71.
32. **Rich S, McLaughlin V.** The effects of chronic prostacyclin therapy cardiac output and symptoms in primary pulmonary hypertension. *J AmColl Cardiol*. 1999;34:1184-1187.
33. **Barst R, Rubin L, Long W, et al.** A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1996;334:296-301.
34. **McLaughlin V, Genthner D, Panella M, et al.** Reduction in pulmonary vascular resistance with long-term epoprostenol (prostacyclin) therapy primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1998;338:273-277.
35. **Sandoval J, Bauerle O, Palomar A, et al.** Survival in primary pulmonary hypertension: validation of a prognostic equation. *Circulation*. 1994;89:1733-1744.
36. **Uretsky BF, Jesup M, Konstam MA, et al.** Multicenter trial of oral enoximone in patients with moderate to moderately severe congestive heart failure: lack of benefit compared to placebo. Enoximone Multicenter Trial Group. *Circulation*. 1990;82:774-780.
37. **Packer M, Carver JR, Rodenheffer RJ, et al** for the PROMISE Study Research Group. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 1991;325:468-475.
38. **Feldman AM, Bristow MR, Parmley WW, et al.** Effects of vesnarinone morbidity and mortality in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1993;329:149-155.
39. **Cohn JN, Goldstein SO, Greenberg BH, et al.** A dose-dependent increase in mortality with vesnarinone among patients with severe heart failure. *N Engl J Med*. 1998;339:1810-1816.
40. **Clapp LH, Finney P, Turcato S, et al.** Differential effects of stable prostacyclin analogs on smooth muscle proliferation and cyclic AMP generation in human artery. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2002;26:194-201.
41. **Badesch D, Tapson V, McGoon, et al.** Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum disease. *Ann Intern Med*. 2000;132:425-434.
42. **Rosenzweig E, Kerstin D, Barst R.** Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation*. 1999;99:1858-1865.
43. **Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology.** Heart rate variability, standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 1996;93:1043-65.
44. **Bailer JC III, Mosteller F,** eds. *Medical uses of statistics*. 2nd ed. Waltham, Mass.: NEJM Books, 1992;261-9:281-291.