

# **CONTROL CARDIOVASCULAR A TRAVÉS DE LA VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA**

**Dr. Marcelo R. Risk**

27 de mayo de 2018

Introducción

Hipótesis y objetivos

Cálculo de series temporales

Normales y diabéticos en el dominio del tiempo

Reproducibilidad de la maniobra de Valsalva

Análisis tiempo-frecuencia de la Valsalva

Sistema para la evaluación del SNA

Discusión y conclusiones

## Aplicaciones del estudio de la VFC

- ▶ el estudio de los mecanismos responsables del control neural de la regulación de la presión arterial y frecuencia cardiaca,
- ▶ el mejoramiento del diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial y complicaciones de la diabetes,
- ▶ la verificación de la efectividad terapéutica en estas patologías.

# El Sistema Nervioso

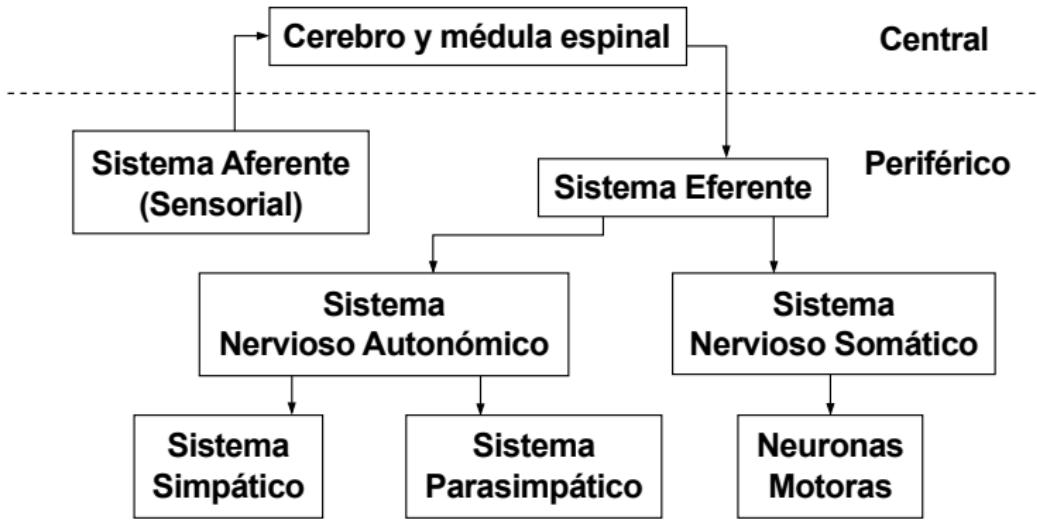
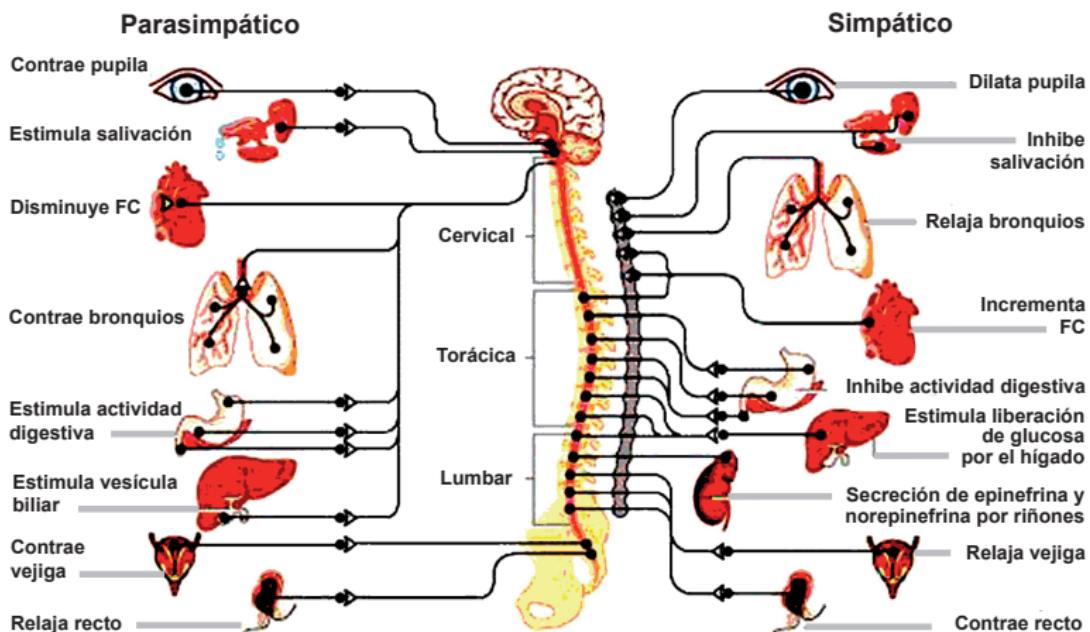
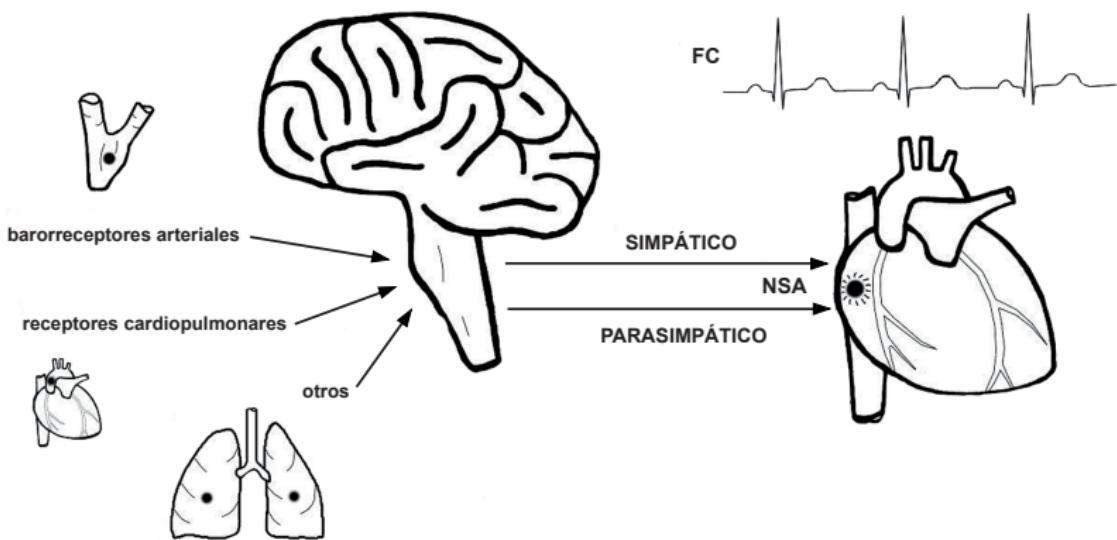


Diagrama en bloques del sistema nervioso, con sus divisiones de sistemas central y periférico, dentro del cual está el SNA.

# Diagrama anatómico y fisiológico del SNA



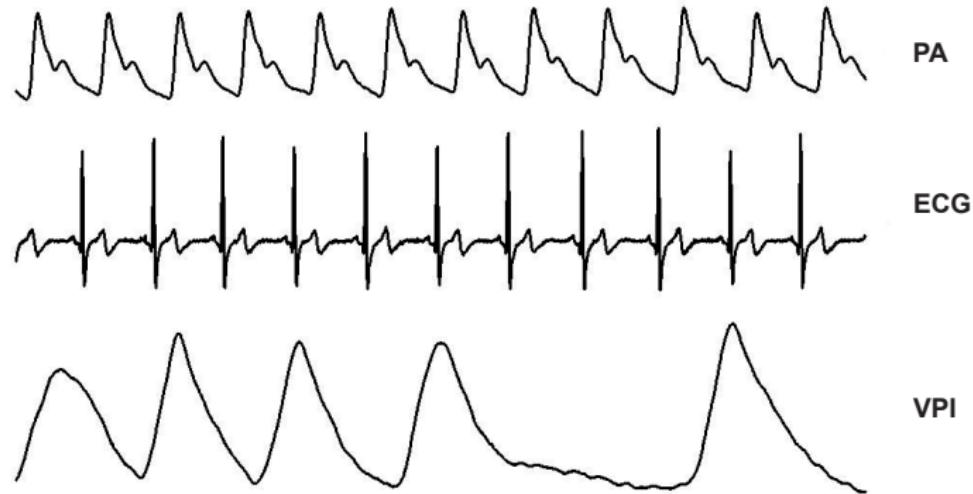
# Control cardiovascular del SNA



## Principales mediciones del SNA

- ▶ **Relación E/I** promedio de las relaciones entre las FC máximas y mínimas durante ciclos de inspiración y espiración.
- ▶ **Relación de Valsalva** relación entre las FC máxima y mínima durante una maniobra de Valsalva.
- ▶ **Relación de pararse** relación entre las FC máxima y mínima durante una maniobra de pararse después de una posición supina.
- ▶ **SDNN (ms)** desvío estándar de todos los intervalos RR de latidos normales.
- ▶ **FB ( $ms^2$ )** energía derivada del espectro de densidad de potencia en la banda de frecuencias bajas (0.04 a 0.15 Hz).
- ▶ **FA ( $ms^2$ )** energía derivada del espectro de densidad de potencia en la banda de frecuencias altas (0.15 a 0.4 Hz).
- ▶ **Potencia total ( $ms^2$ )** energía total bajo el espectro de densidad de potencia de 0 a 0.4 Hz.

## Cálculo de la FC y otros parámetros



Señales medidas para la evaluación de la regulación cardiovascular por el SNA.

# Análisis en el dominio de la frecuencia

- ▶ Análisis espectral:

$$X(f) = F_f[x(n)] = \sum_{n=0}^{M-1} x(n) e^{j2\pi n/M} \quad (1)$$

$$R_{xx}(k) = \frac{1}{N - |k|} F_k^{-1}[X(f) X^*(f)] \quad (2)$$

$$S_{xx}(f) = \Delta t F_f[R_{xx}] \quad (3)$$

- ▶ Método de Blackman-Tukey (con ventana gaussiana):

$$S_{xx}(f) = \Delta t F_f[R_{xx} \omega(k)] \quad (4)$$

$$\omega(k) = e^{-(k\Delta t)^2 / 2\sigma_t^2} \quad (5)$$

## Hipótesis

- ▶ En medicina las enfermedades y síndromes pueden ser pasibles de curación o evolucionar al óbito en el corto o largo plazo en ambos casos.
- ▶ Los avances de la ingeniería biomédica han generado un crecimiento tecnológico en lo referido a técnicas de diagnóstico y seguimiento alejado de grandes masas de pacientes que sufren de factores de riesgo para patologías diversas.
- ▶ Dado que el diagnóstico y seguimiento de pacientes con diabetes, hipertensión arterial y otras enfermedades crónicas que afectan al sistema nervioso autonómico constituyen un paradigma actual, el desarrollo de una metodología que permita la evaluación de las anomalías mencionadas, podría constituirse en una herramienta útil para el tratamiento de dichas enfermedades.

## Objetivo principal

- ▶ El objetivo principal del presente estudio es el desarrollo y prueba de un sistema para la evaluación del sistema nervioso autonómico a través del análisis en ambos dominios del tiempo y la frecuencia de la variabilidad de la frecuencia cardiaca y la presión arterial.

## Objetivos secundarios

- ▶ El desarrollo y prueba de un método para la detección y clasificación de latidos cardiacos derivados del ECG, y el posterior cálculo de las series temporales de FC.
- ▶ El estudio en el dominio del tiempo de la VFC a través de pruebas estandarizadas del SNA, para luego determinar el rango de normalidad de las mismas y el grado de severidad de la enfermedad autonómica.
- ▶ El estudio de la reproducibilidad de la prueba estandarizada de Valsalva.
- ▶ El desarrollo de un método de análisis tiempo-frecuencia de la VFC, y su aplicación a la prueba estandarizada de Valsalva.
- ▶ El desarrollo de un sistema para la evaluación no invasiva del SNA.

## Series de latidos

- ▶ La extracción de parámetros del ECG, tales como la FC y las PA, resultan en serie de latidos, es decir un valor de cada parámetro por latido.
- ▶ La ocurrencia temporal de cada valor depende de la FC, es decir se asigna al tiempo de comienzo de dichos latidos.
- ▶ Los cálculos de la VFC en el dominio del tiempo utilizan las series temporales.
- ▶ Pero los métodos en el dominio de la frecuencia basados en la TF necesitan de datos equiespaciados en el tiempo.

## Series temporales

- ▶ Las series temporales son conjuntos de datos derivados de las series de latidos, obtenidas por métodos de interpolación de manera de calcular la FC instantánea equiespaciada en el tiempo.
- ▶ Los métodos de interpolación más utilizados son la interpolación lineal y por splines cúbicas.
- ▶ Se estudió los efectos de dos métodos de interpolación: el de splines cúbicas y con filtros FIR, en dos conjuntos de datos simulados y medidos.

# Simulación con el modelo IPFM

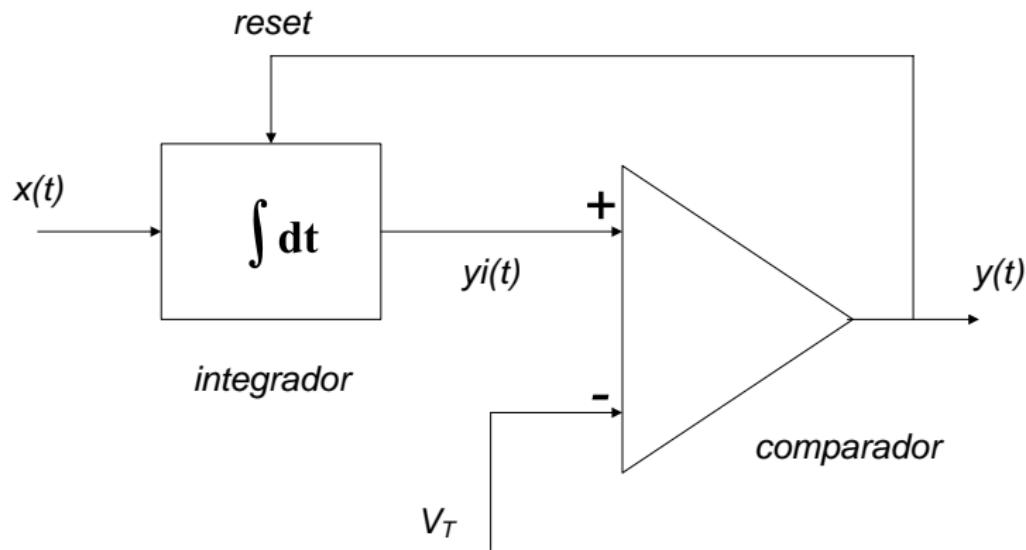
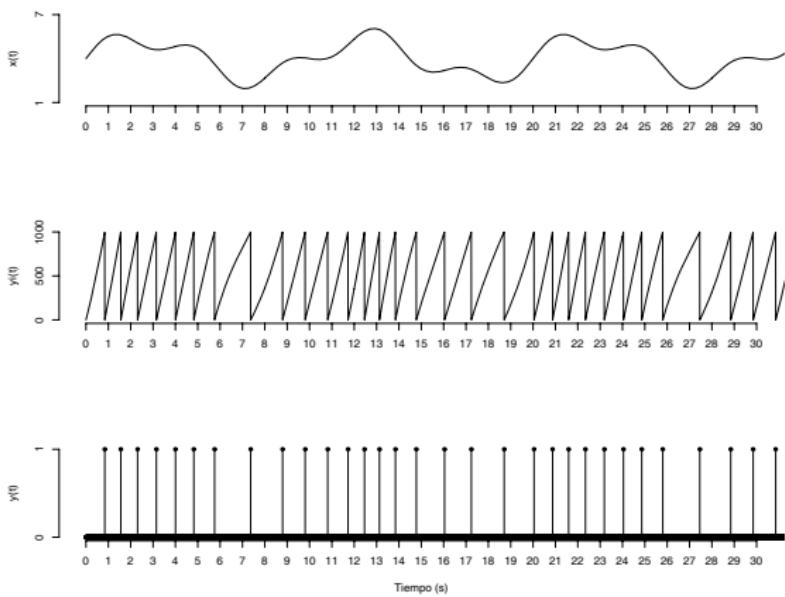


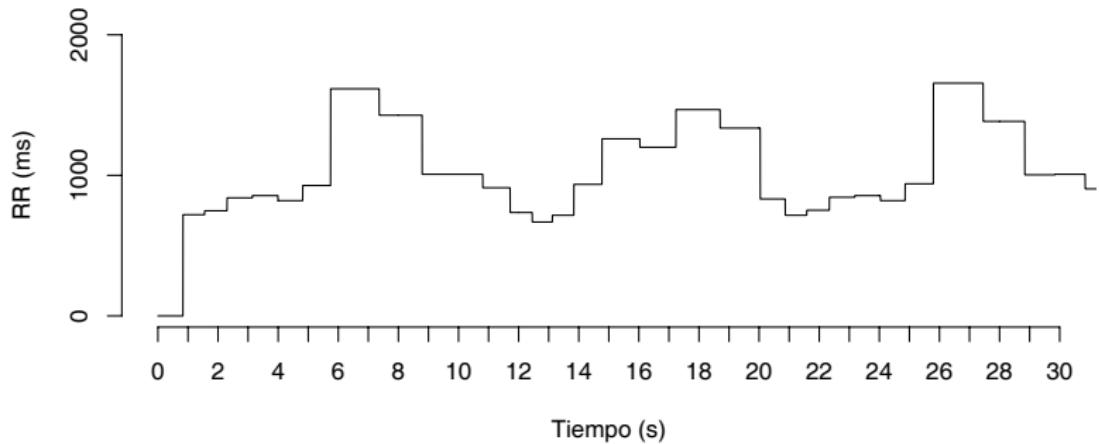
Diagrama en bloques del modelo IPFM (integral pulse frequency modulation).

# Simulación con el modelo IPFM



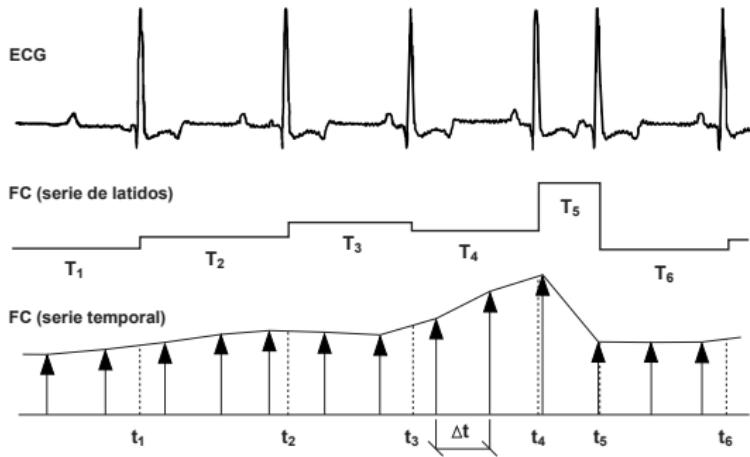
Señales del modelo IPFM para una modulación por dos sinusoides combinadas de 0.1 Hz y 0.25 Hz.

# Simulación con el modelo IPFM



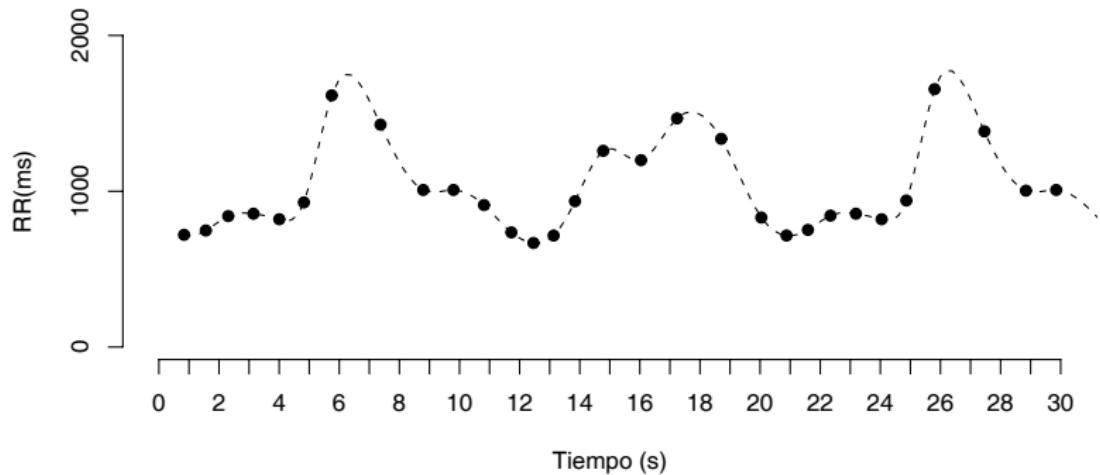
Serie de latidos simulada por el modelo IPFM, con una modulación de dos sinusoides.

# Medición de la FC con el ECG



Señal de ECG, serie de latidos de FC derivada del ECG,  $T(t)$  en línea fina y en flechas la FC instantánea, muestreada a un intervalo constante  $\Delta t$ .

# Método de interpolación por splines cúbicas



Serie temporal calculada con splines cúbicas para la señal simulada por el modelo IPFM por dos sinusoides.

# Método de interpolación con filtros FIR

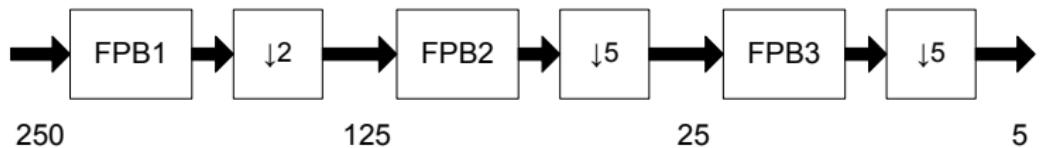
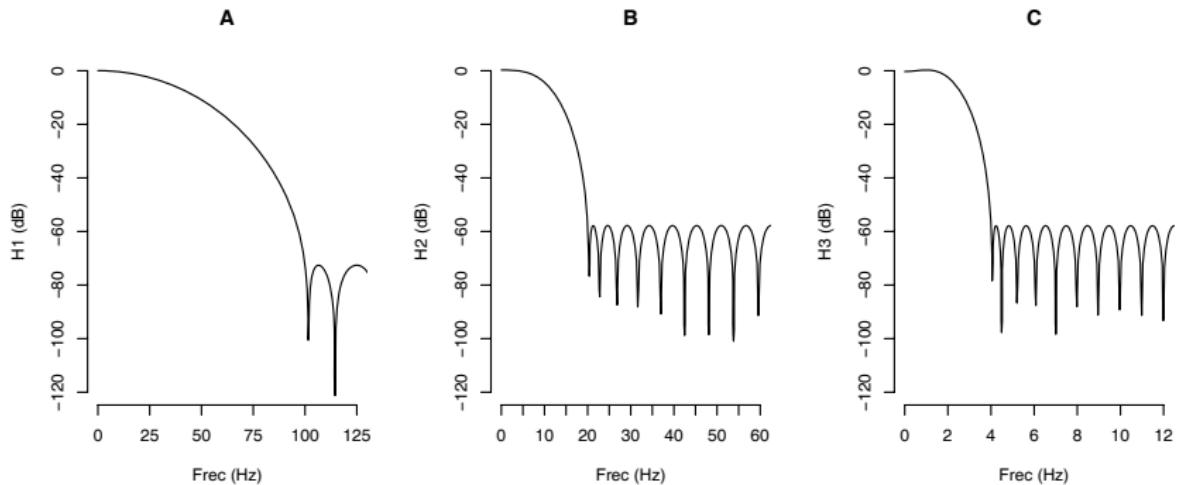


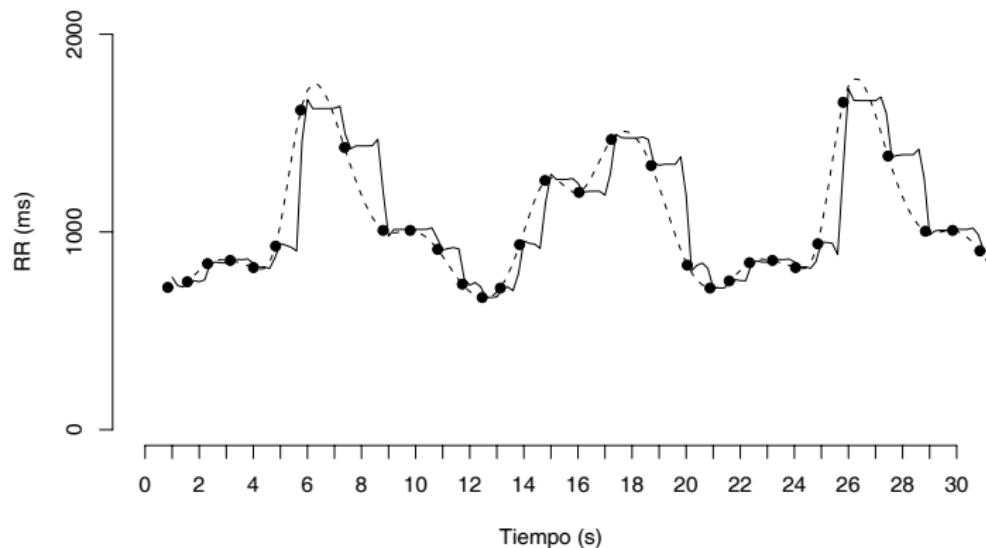
Diagrama de las etapas del proceso de interpolación utilizando filtros FIR y decimación.

# Método de interpolación con filtros FIR



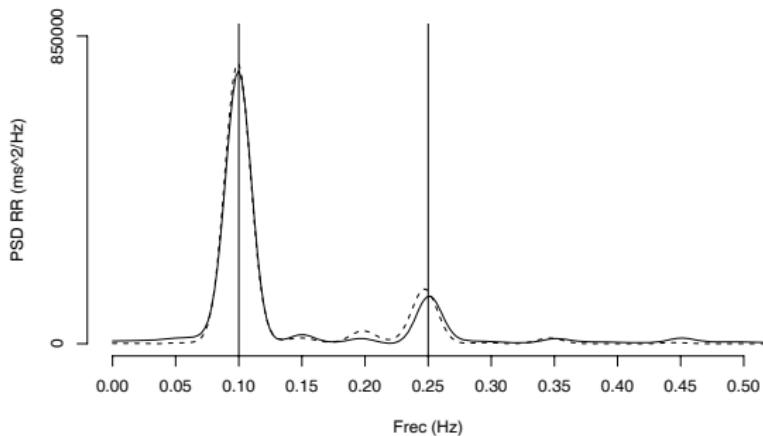
Respuesta en frecuencia de los tres filtros pasabajos FIR del interpolador multirate, donde los paneles A, B y C corresponden a los filtros FPB1, FPB2 y FPB3 respectivamente.

# Comparación de los métodos de interpolación



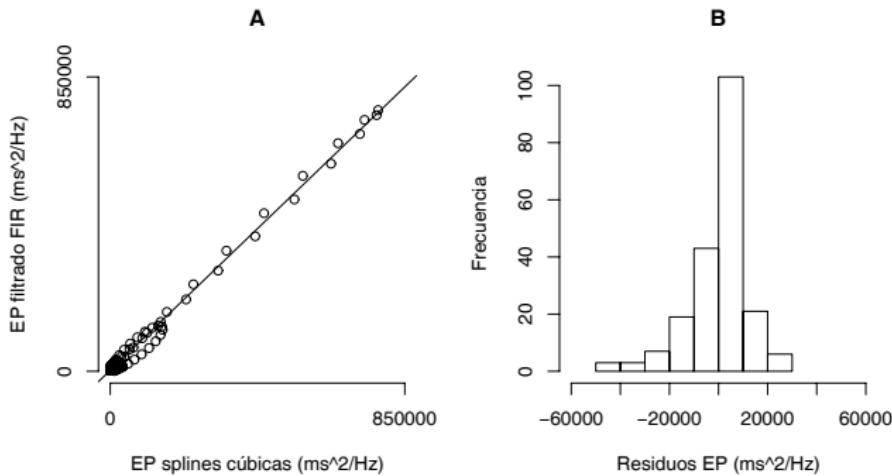
Serie temporales de los intervalos RR para el método con filtros FIR (línea continua), y el método con splines cúbicas (línea a rayas).

# Comparación de los métodos de interpolación



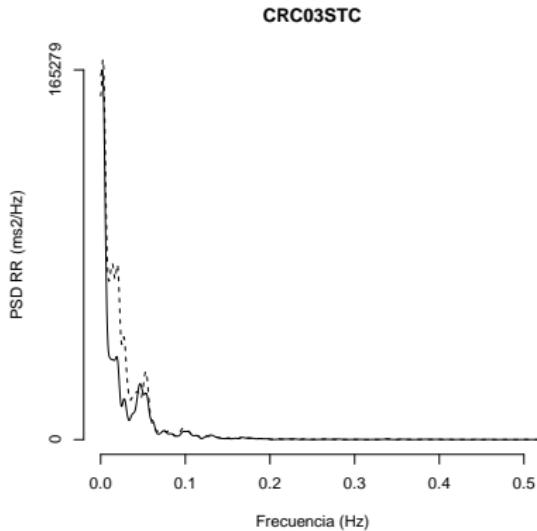
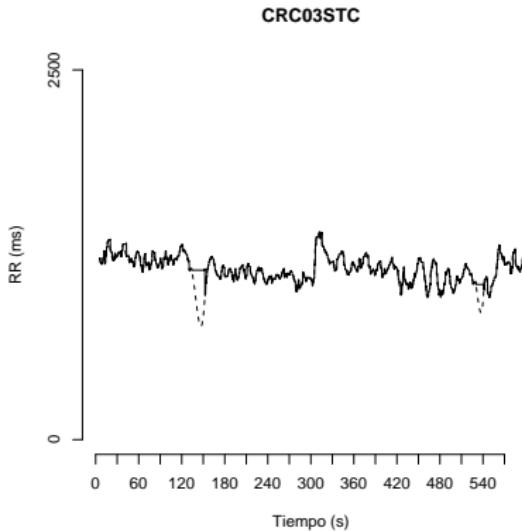
Espectro de potencia de las series temporales simuladas, para el método con filtros FIR (línea continua), y con splines cúbicas (línea a rayas); las dos líneas verticales a 0.1 y 0.25 Hz son la referencia de las dos sinusoides simuladas con el modelo IPFM.

# Comparación de los métodos de interpolación



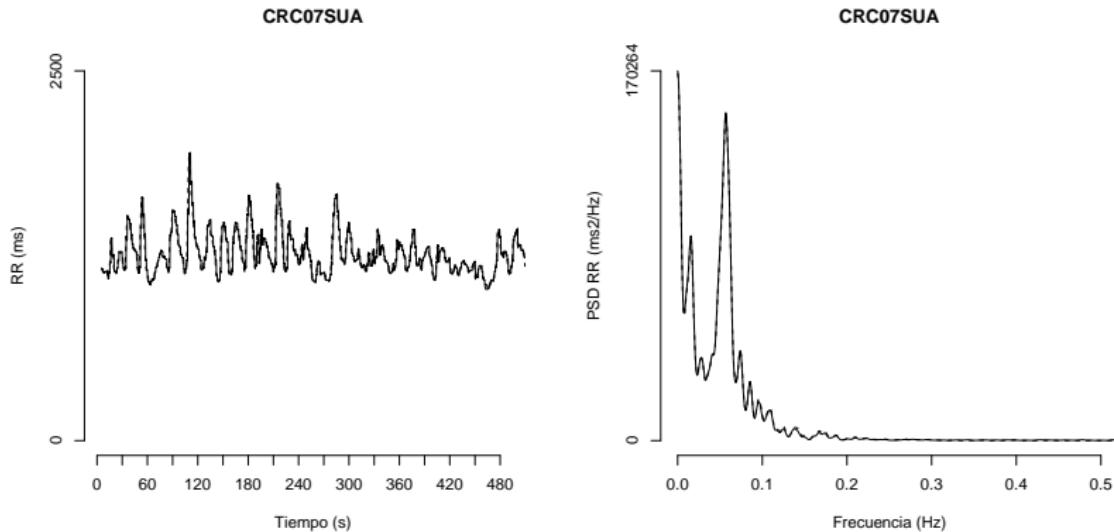
Gráficos de análisis de regresión entre las componentes de cada uno de los dos métodos en estudio (A), y el histograma de residuos de dicha regresión (B).

# Comparación de los métodos de interpolación



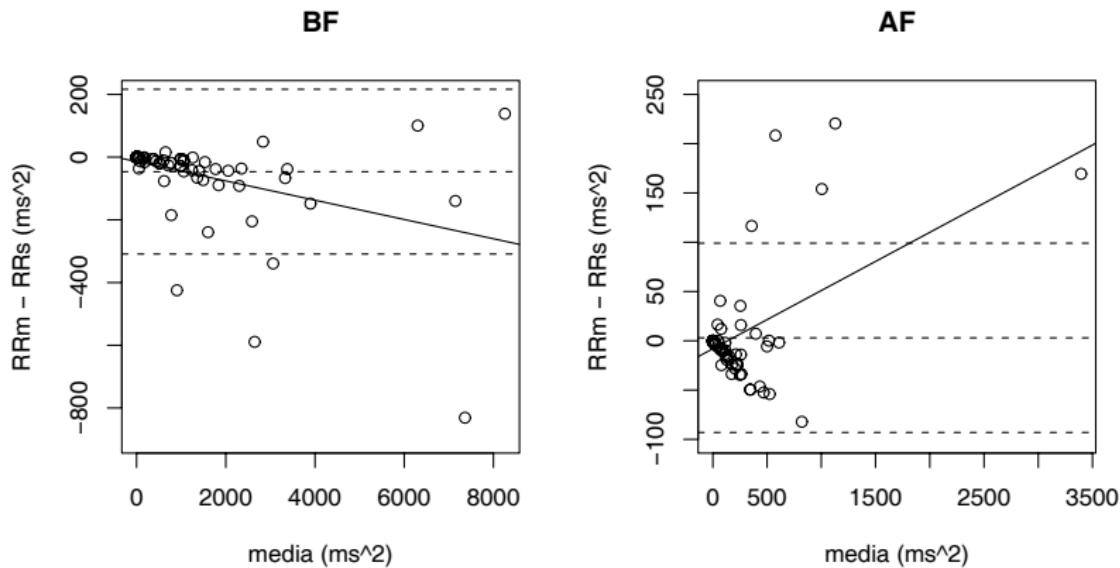
Series temporales y espectros de potencia del registro ejemplo  
CRC03STC.

# Comparación de los métodos de interpolación



Series temporales y espectros de potencia del registro ejemplo  
CRC07SUA.

# Comparación de los métodos de interpolación



Análisis de Bland y Altman para las BF y AF de los espectros de potencia; m: FIR, s: splines.

## Comparación de los métodos de interpolación

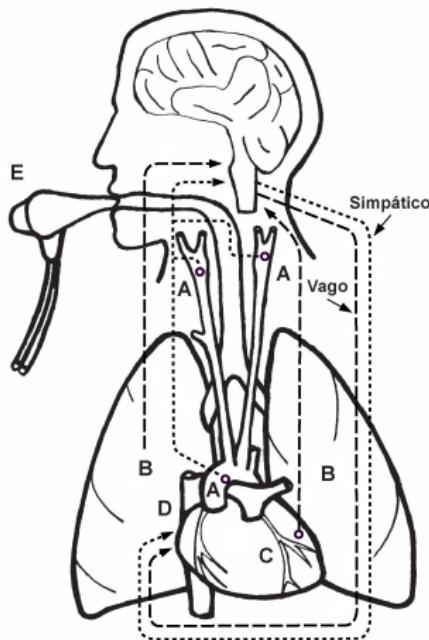
- ▶ El análisis de Bland y Altman verifica una tendencia negativa significativa para las BF en el análisis de regresión de las diferencias versus las medias de las mediciones, esto quiere decir que a medida que aumenta la magnitud de la medición el método de splines cúbicas sobreestima la energía en esa banda.
- ▶ Para el caso de las AF se verifica un efecto contrario, es decir en este caso una pendiente significativa positiva, que muestra que a medida que aumenta la magnitud medida se verifica una sobreestimación del método con filtros FIR.
- ▶ Estos dos efectos pueden ser debidos a que las splines cúbicas actúan como un suavizador, con un efecto pasabajos sobre las series temporales, mientras que las series temporales calculadas con el método con los filtros FIR conservan cambios abruptos, propios de las series de latidos.

# Introducción

Utilizando las tres pruebas estandard para la evaluación de la function autonómica cardiaca: respiración metronómica (E/I), prueba de Valsalva (relación de Valsalva, RV) y prueba de pararse (RP), en el presente capítulo se buscó:

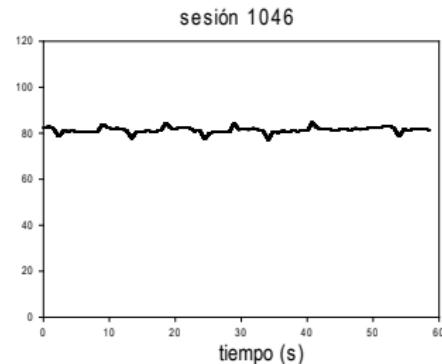
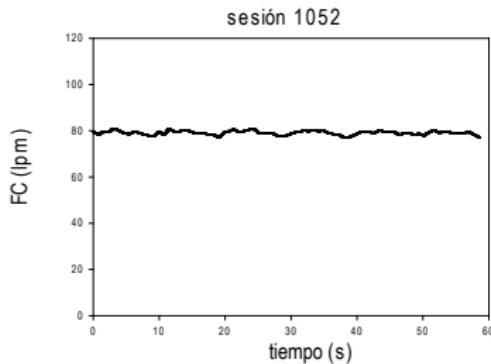
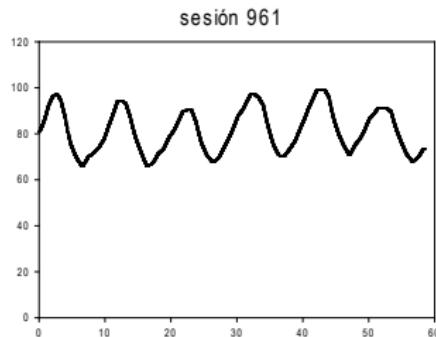
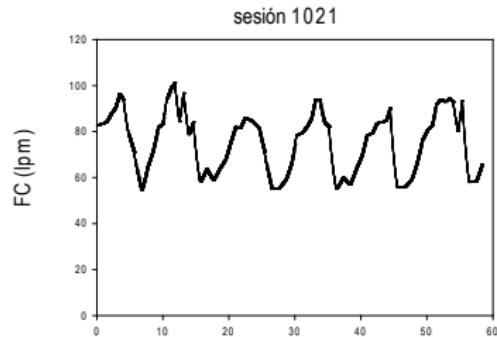
- 1) calcular los rangos de normalidad para cada prueba,
- 2) calcular la sensibilidad, especificidad y las tasas de probabilidad para cada prueba y determinar el major umbral de normalidad,
- 3) calcular un ordenamiento de las diferentes alternativas que resultan de combinar los resultados de las tres pruebas.

# Flujo de información en las pruebas estandarizadas



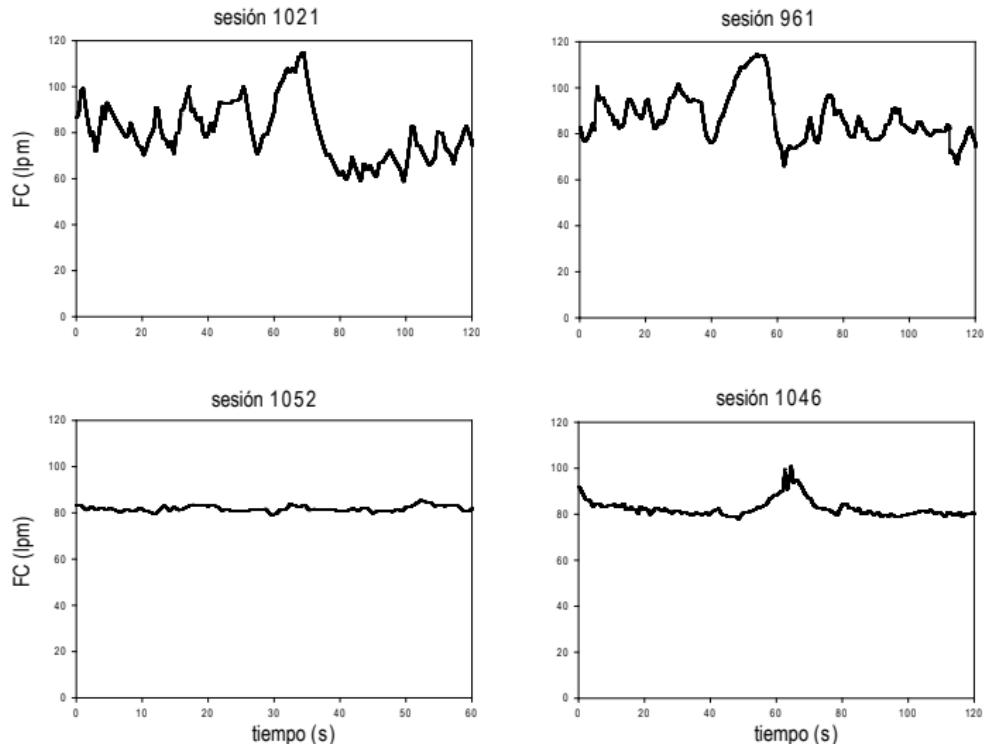
A) baroreceptores carotídeos, B) receptores pulmonares, C) receptores cardíacos, D) nodo sino atrial, E) dispositivo de medición del flujo respiratorio y presión espiratoria.

# Prueba de respiración metronómica



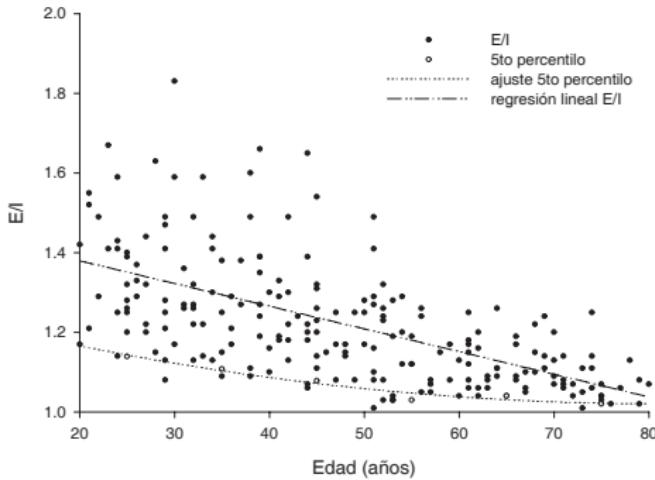
FC durante la pruebas metronómicas en dos pacientes diabéticos sin neuropatía autonómica (paneles superiores), es decir con las

# Prueba de Valsalva



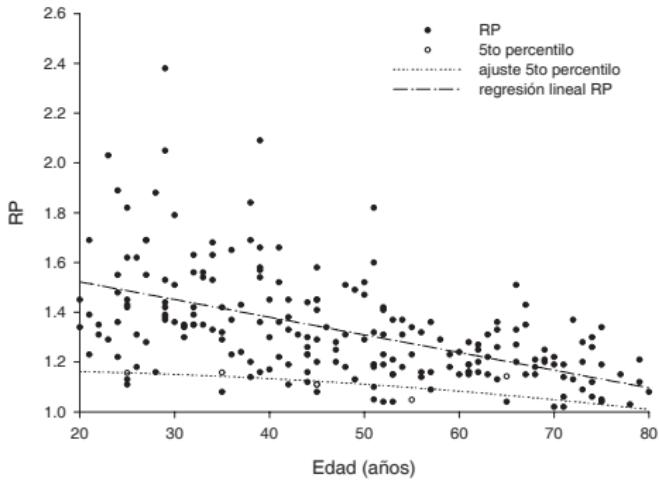
FC durante pruebas de Valsalva en dos pacientes diabéticos en las mismas sesiones 1021 y 961 (paneles superiores), y sesiones 1052 y

## E/I vs edad



Resultados de la prueba metronómica E/I en los 212 sujetos controles en función de la Edad.

## RP vs edad



Resultados de la prueba de pararse RP en los 212 sujetos controles en función de la Edad.

## Estudio de normalidad de las pruebas estandarizadas

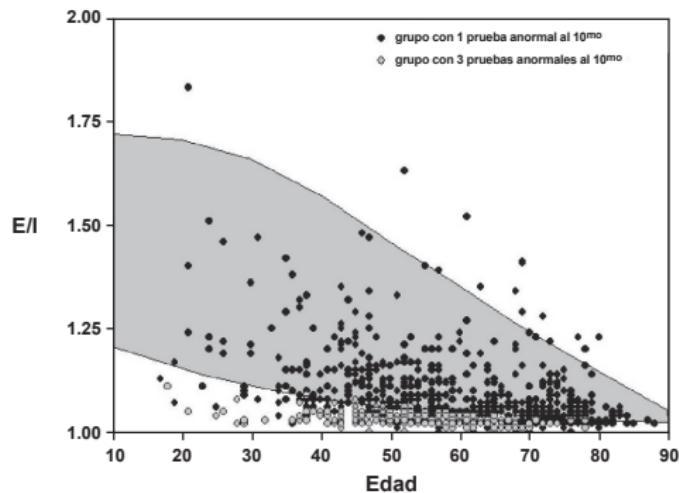
Edad (años)	E/I	RV mujeres	RV hombres	RP
20-24	1,15	1,44	1,74	1,16
25-29	1,13	1,46	1,66	1,15
30-34	1,11	1,47	1,58	1,15
35-39	1,09	1,47	1,50	1,14
40-44	1,08	1,46	1,44	1,13
45-49	1,06	1,44	1,38	1,12
50-54	1,05	1,42	1,33	1,10
55-59	1,04	1,39	1,29	1,09
60-64	1,03	1,35	1,25	1,07
65-69	1,03	1,31	1,22	1,06
70-74	1,02	1,26	1,20	1,04
75-80	1,02	1,20	1,19	1,02

## Estudio de diabéticos

	Grupos normales	Grupo con una o más pruebas anormales
N	205	810
Sexo (H:M)	97:108	435:375
Edad (años)		
Promedio (DE)	47 (16)	57 (14)
Rango	20-79	17-88
Duración de la diabetes (años)		
Promedio (DE)		16 (12)
Rango		0-55

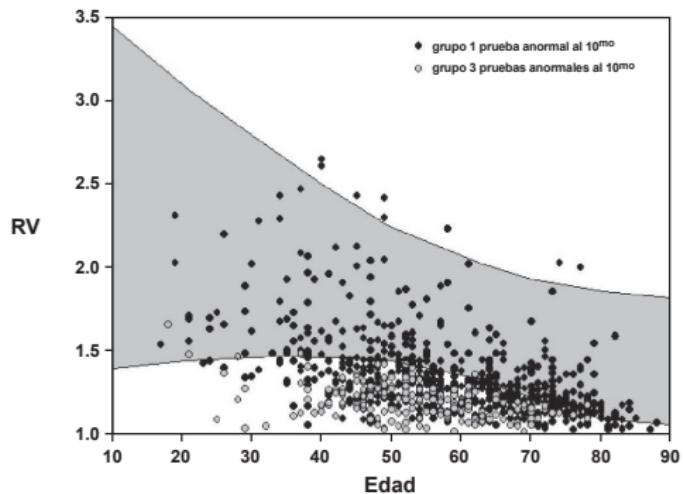
Datos demográficos del estudio de normales y diabéticos.

## Efecto de la edad sobre las pruebas estandarizadas



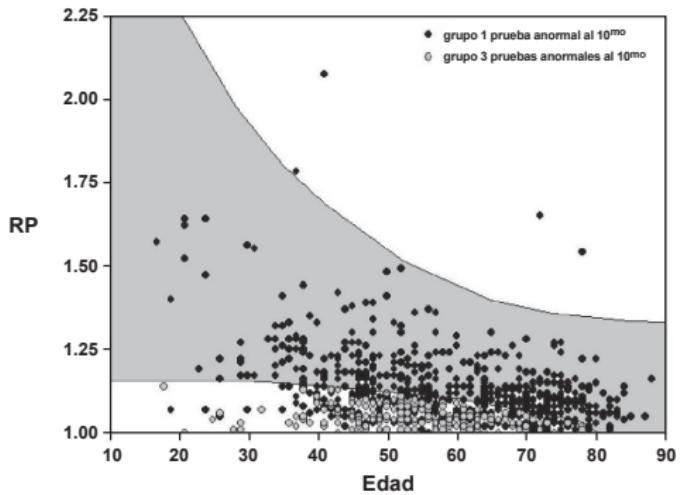
relación E/I de los grupos con 1 y 3 pruebas anormales versus la edad, en dicha figura el área sombreada corresponde al rango de normalidad de los percentilos 5<sup>to</sup> y 95<sup>to</sup>.

## Efecto de la edad sobre las pruebas estandarizadas



RV de los grupos con 1 y 3 pruebas anormales versus la edad, en dicha figura el área sombreada corresponde al rango de normalidad de los percentilos 5<sup>to</sup> y 95<sup>to</sup>.

## Efecto de la edad sobre las pruebas estandarizadas



RP de los grupos con 1 y 3 pruebas anormales versus la edad, en dicha figura el área sombreada corresponde al rango de normalidad de los percentilos 5<sup>to</sup> y 95<sup>to</sup>.

## Método de ordenamiento de para la discriminación del diagnóstico

Grupo de diagnóstico E/I RV RP	Normal	Anormal	RP+	RP-
NNN	168	71		
NAN	12	242	9,35	0,20
ANN	10	93	2,27	0,20
NNA	6	58	1,85	0,15
NAA	4	62	1,67	0,10
ANA	3	45	1,50	0,07
AAN	1	87	1,40	0,03
AAA	1	152	1,22	0,03
Total	205	810		

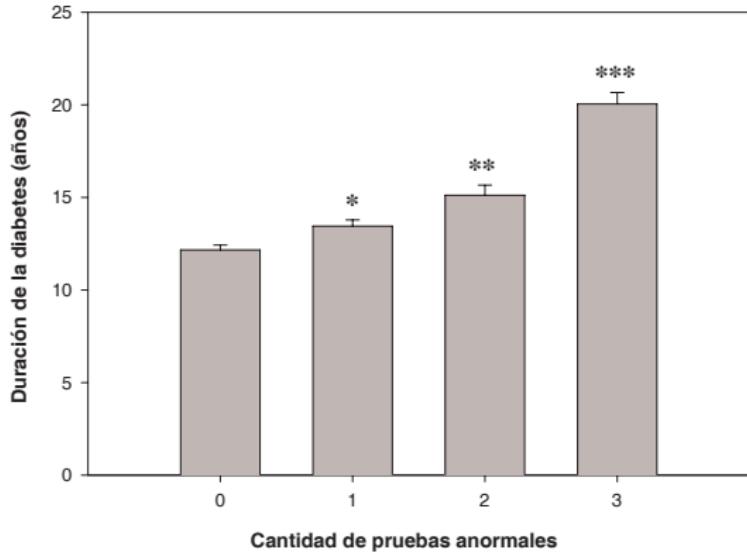
utilizando el percentil 5<sup>to</sup> para las tres pruebas. N = normal, A = anormal, para cada una de las tres pruebas (E/I, RV, RP); relaciones de probabilidad positiva (RP+) y negativa (RP-).

## Severidad de la neuropatía autonómica

Duración de la diabetes (años)	total	cero	una	dos	tres
< 5	990	553 (56)	283 (29)	107 (11)	47 (5)
5 a 10	706	346 (49)	211 (30)	106 (15)	43 (6)
11 a 20	983	447 (45)	285 (29)	128 (13)	123 (13)
> 20	837	306 (37)	224 (27)	135 (16)	172 (21)
<i>Total</i>	3516	1652 (47)	1003 (29)	476 (14)	385 (11)

Cantidad y porcentaje de pruebas anormales versus la duración de la diabetes. Los porcentajes entre paréntesis, la columna de total corresponden al total de cada fila, y la fila de total al total de cada columna;  $P < 0,001$  para la independencia entre el diagnóstico y la duración de la diabetes.

# Cantidad de pruebas anormales versus duración de la diabetes



## Análisis de ordenamiento de las pruebas estandarizadas

Estos resultados nos proponen tres grupos de diagnóstico:

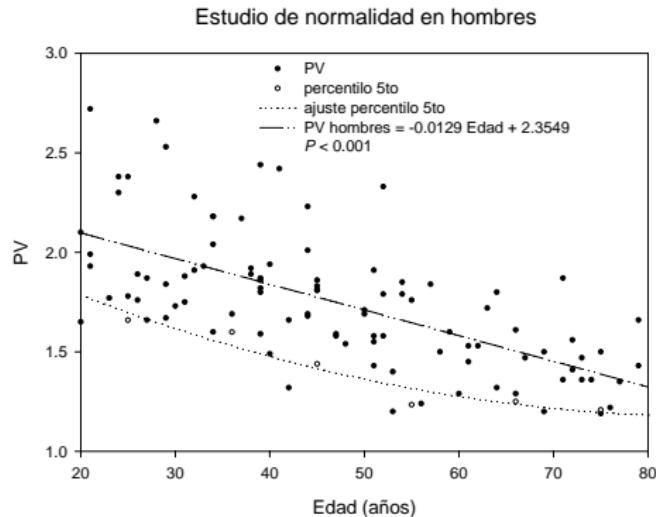
- 1) **Temprana**: una prueba cualquiera anormal.
- 2) **Intermedia**: dos pruebas cualquiera anormales.
- 3) **Avanzada**: las tres pruebas anormales.

# Estudio de normalidad y reproducibilidad

	Estudio	normalidad	reproducibilidad
Edad	media (años)	47,1	38,3
	desvío estándar (años)	16	13,1
	mediana (años)	45	35
	rango (años)	20 – 80	22 – 69
mujeres		109	17
hombres		97	24

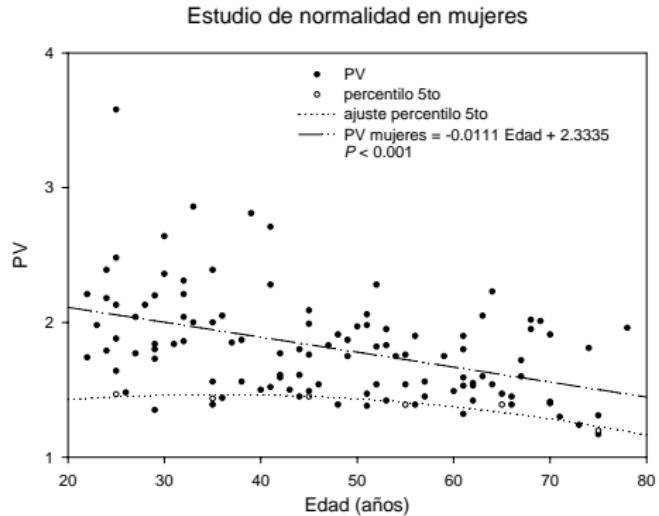
Características demográficas de los estudio de normalidad y de reproducibilidad.

# Estudio de normalidad en hombres



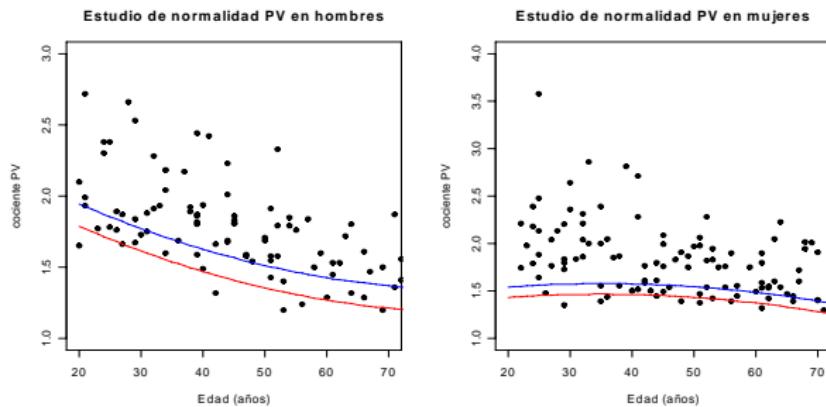
RV en hombres del estudio de normalidad, regresión lineal y ajuste del percentilo 5<sup>to</sup>.

# Estudio de normalidad en mujeres



RV en mujeres del estudio de normalidad, regresión lineal y ajuste del percentil 5<sup>to</sup>.

# Normalidad y reproducibilidad



RV versus la edad en el total de sujetos del estudio normalidad, junto con el percentíl 5<sup>to</sup> y el coeficiente de reproducibilidad sumado a dicho percentíl.

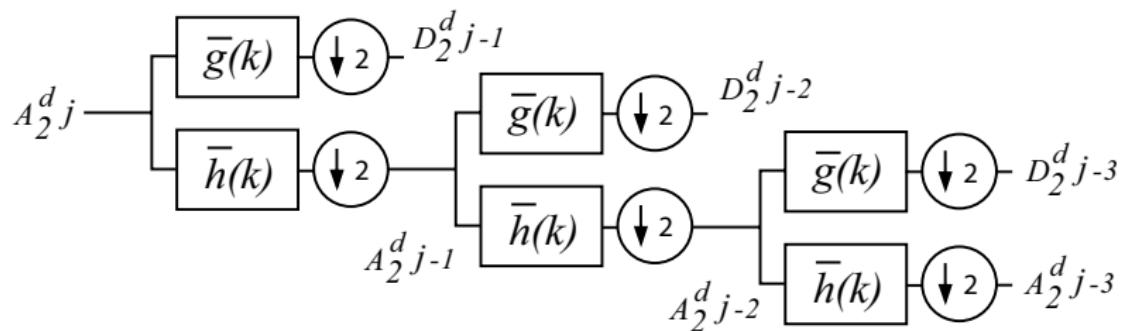
## Normalidad y reproducibilidad

- ▶ Los resultados sugieren que la reproducibilidad estimada como el DE en función de la edad puede ser considerada constante, para lo cual se eligió el coeficiente de reproducibilidad como estimador de la misma.
- ▶ El coeficiente de reproducibilidad es una medida no paramétrica, porque usa el percentíl 75<sup>to</sup>, así como también es una forma conservadora de estimar la reproducibilidad de la RV.
- ▶ Una de las posibles aplicaciones de la estimación de la reproducibilidad en la RV es determinar una zona de incertidumbre por arriba del límite de normalidad, por lo cual los pacientes con valores dentro de dicha zona deberían tener una segunda prueba de Valsalva para confirmar el diagnóstico.

## Transformada ondita

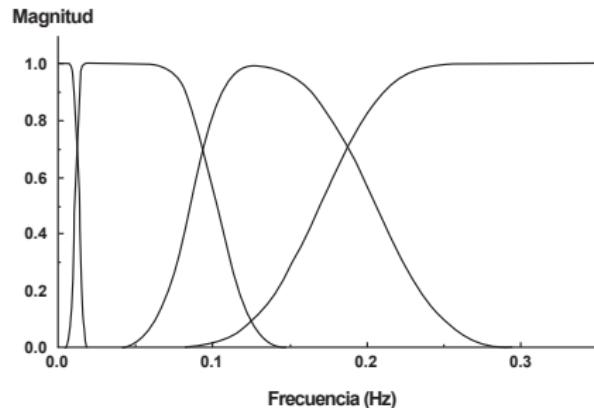
- ▶ La transformada ondita permite la representación de una señal en un espacio que combina una vista del dominio de la frecuencia con localización temporal.
- ▶ La TF permite solamente ver la representación de la señal en el dominio de la frecuencia, perdiendo de esta forma la localización temporal de las componentes espectrales.
- ▶ Entre los algoritmos más utilizados para el cálculo de la TO podemos citar el *algoritmo piramidal de Mallat*, implementado con onditas Daubechies y Coiflets.

# Algoritmo piramidal de Mallat



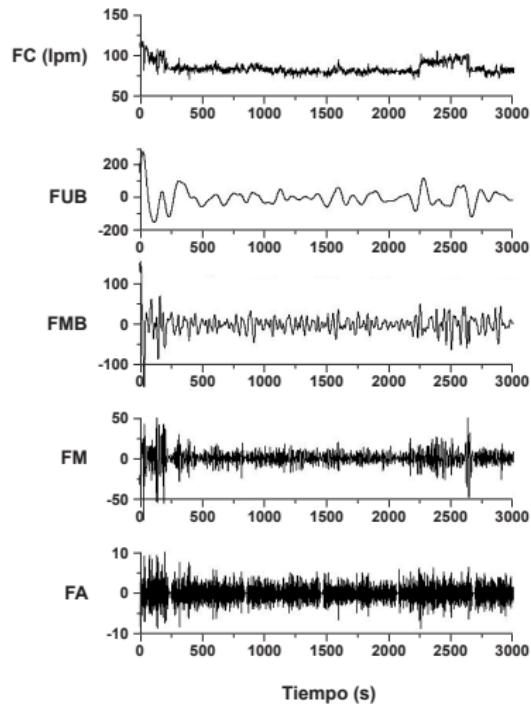
Desarrollo del algoritmo piramidal de Mallat.

## Respuesta en frecuencia del algoritmo piramidal

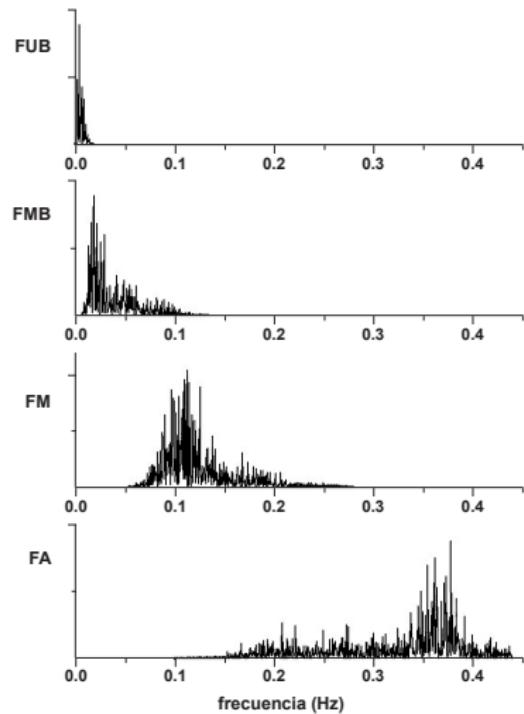


Respuesta en frecuencia normalizada de cada filtro para la función base Daubechies 12; las bandas resultantes fueron: para FUB de 0 a  $0,011\text{Hz}$ , para FMB de  $0,011$  a  $0,093\text{Hz}$ , para FM de  $0,093$  a  $0,1875\text{Hz}$ , y para FA de  $0,1875$  a  $0,375\text{Hz}$ .

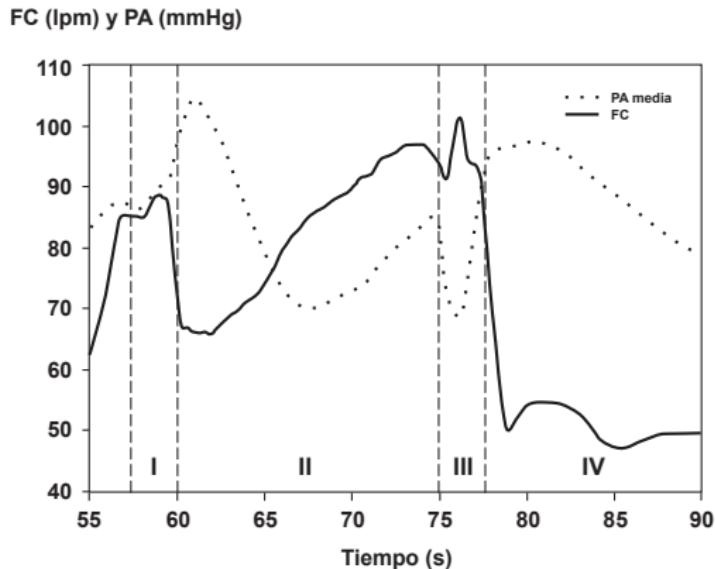
# Descomposición por TO de la señal de FC



# Densidad de potencia espectral para cada banda

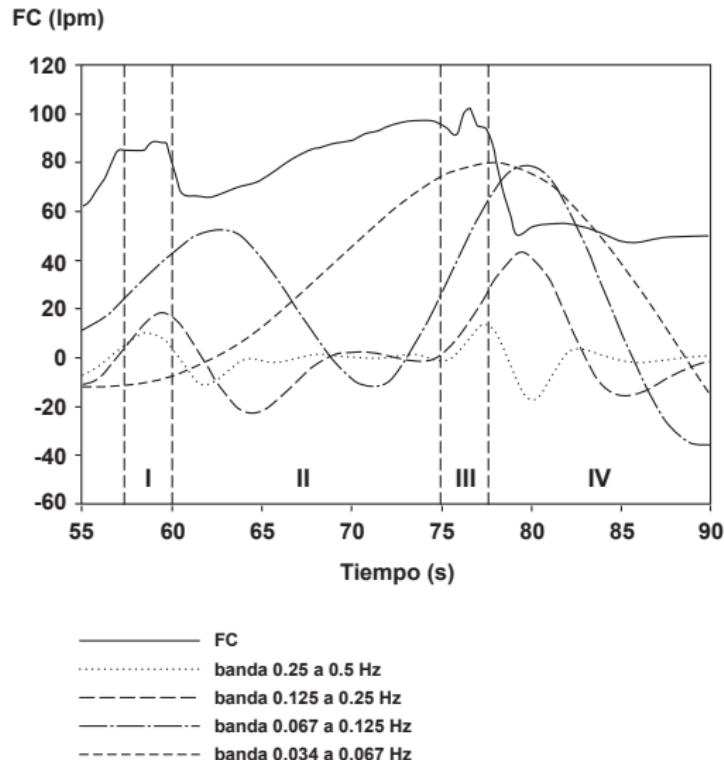


# Fases de la maniobra de Valsalva



Respuesta hemodinámica de la prueba de valsalva, la FC y la PA media durante las cuatro fases (I a IV) de la maniobra de Valsalva.

# Aplicación de la TO Daubechies a la Valsalva

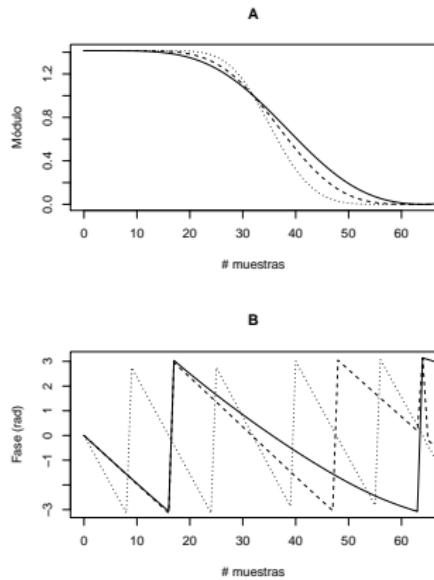


## Aplicación de la TO Daubechies a la Valsalva

Banda (Hz)	Fase I	Fase II	Fase III	Fase IV
0,034 a 0,067	24,2 (5)	57 (3,7)	67 (4,5)	44,9 (5,9)
0,067 a 0,125	42,1 (6,7)	24,6 (3,9)	18,6 (4,4)	29,5 (3,9)
0,125 a 0,25	21 (3,6)	12,9 (2,1)	9 (1,1)	17 (2,7)
0,25 a 0,5	10,4 (2,2)	3,7 (0,4)	2,9 (0,8)	6,6 (1,8)

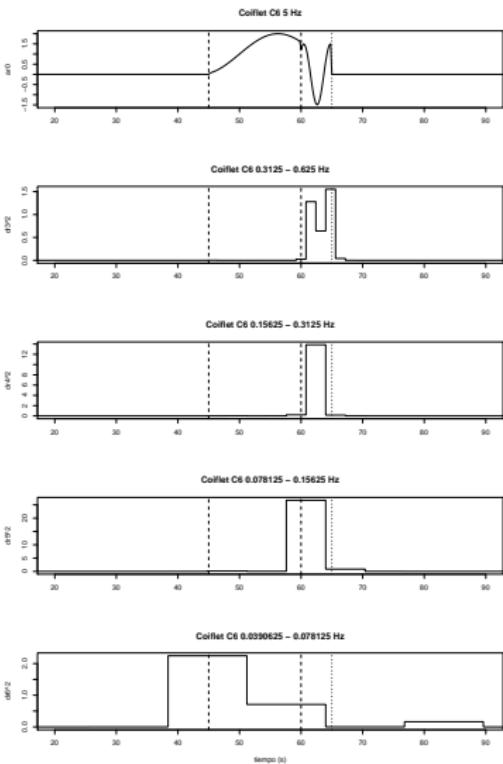
Medias  $\pm EEM$  del porcentaje de áreas de la TOD en cada banda para los 8 sujetos; los datos fueron analizados con el ANOVA y luego una prueba post-hoc de Bonferroni para comparaciones múltiples.

# Filtros de la TOD Coiflet

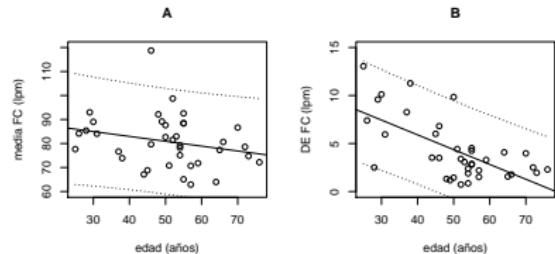


Módulo (A) y fase (B) de los filtros Coiflet de 6, 12 y 24 coeficientes, dibujadas respectivamente como línea sólida, de rayas y de puntos.

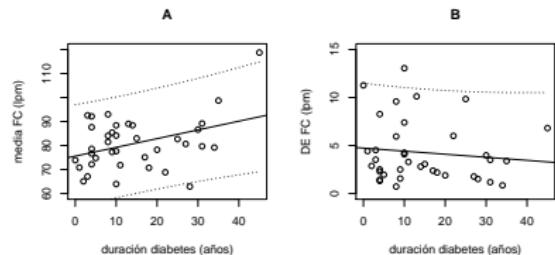
# Descomposición de una Valsalva simulada



# Resultados de la base de datos de diabéticos

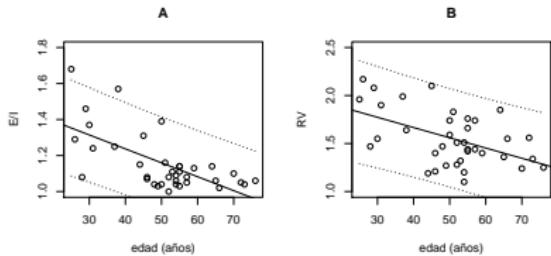


media (A) y DE (B) de la FC versus la edad.

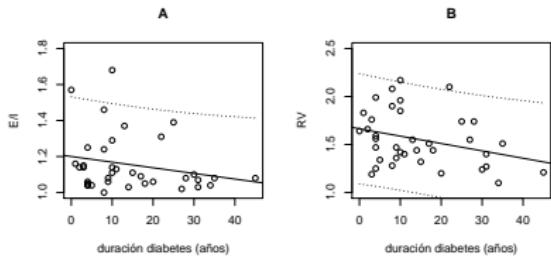


media (A) y DE (B) de la FC versus duración de la diabetes.

# Resultados de la base de datos de diabéticos

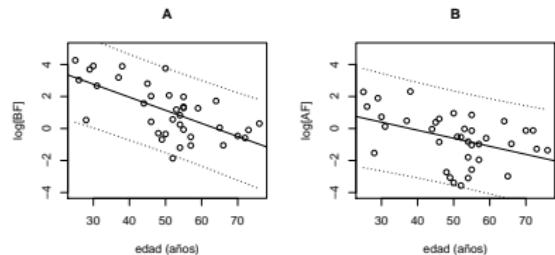


relaciones E/I (A) y de Valsalva (B) versus la edad.

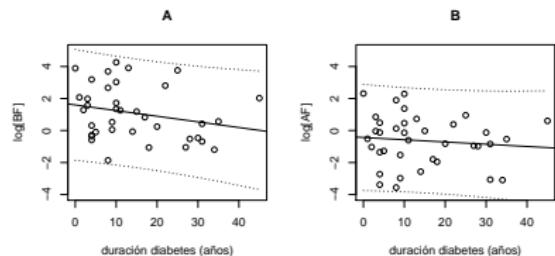


relaciones E/I (A) y de Valsalva (B) versus duración de la diabetes.

# Resultados de la base de datos de diabéticos

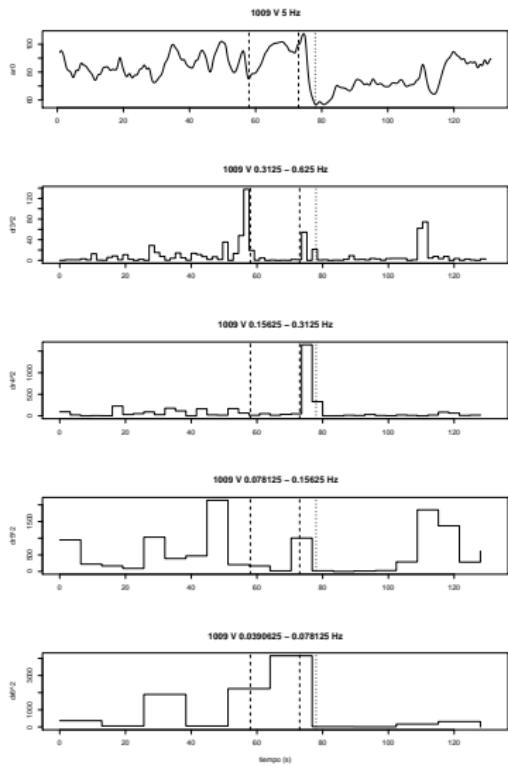


$\log[BF]$  (A) y  $\log[AF]$  (B) versus la edad.

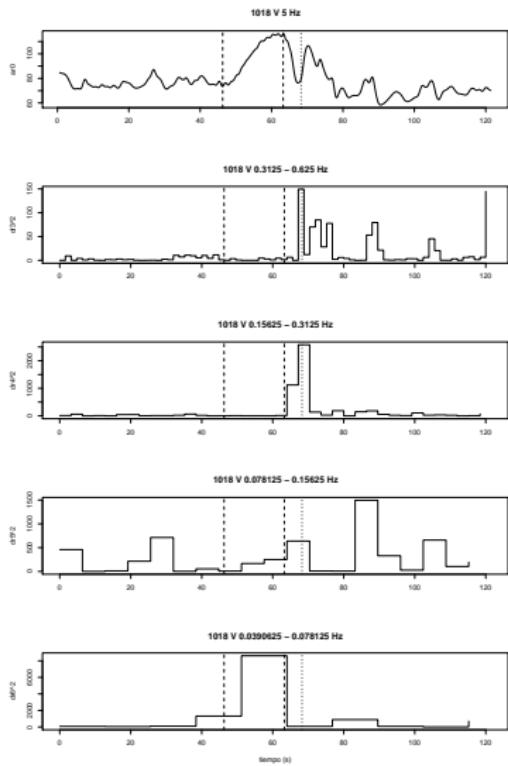


$\log[BF]$  (A) y  $\log[AF]$  (B) versus duración de la diabetes.

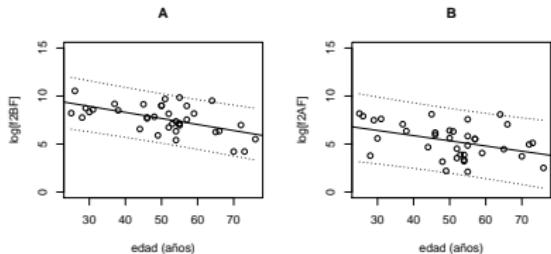
# Ejemplo descomposición de la Valsalva, paciente 1004



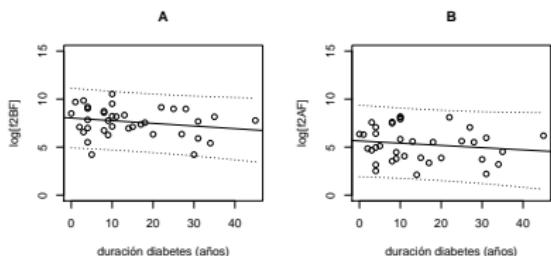
# Ejemplo descomposición de la Valsalva, paciente 1018



# Resultados de la base de datos de diabéticos

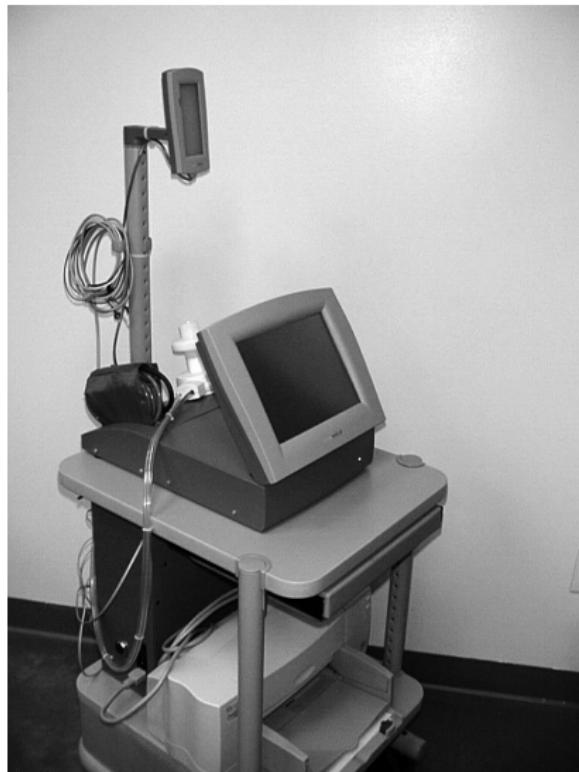


fase II de la Valsalva,  $\log \text{BF}$  (A) y  $\log \text{AF}$  (B) versus la edad.



fase II de la Valsalva,  $\log \text{BF}$  (A) y  $\log \text{AF}$  (B) versus duración de la diabetes.

# Equipo de medición ANSCORE



# Centro de procesamiento ANSCORE



# Patente del sistema ANSCORE en EEUU



US006416473B1

## (12) United States Patent Risk et al.

(10) Patent No.: US 6,416,473 B1  
(45) Date of Patent: Jul. 9, 2002

(54) METHODS AND APPARATUS FOR PROVIDING AN INDICATOR OF AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM FUNCTION

(75) Inventors: **Marcelo R. Risk**, Melrose; **Alan M. Cohen**, Newton, both of MA (US); **Daniel T. Kaplan**, St. Paul, MN (US)

(73) Assignee: **Boston Medical Technologies, Inc.**, Wakefield, MA (US)

(\*) Notice: Subject to any disclaimer, the term of this patent is extended or adjusted under 35 U.S.C. 154(b) by 0 days.

(21) Appl. No.: **09/592,955**

(22) Filed: **Jun. 13, 2000**

(51) Int. Cl.<sup>7</sup> ..... **A61B 5/00**

(52) U.S. Cl. ..... **600/300**; 600/485; 600/301;  
600/500; 600/509; 600/521

(58) Field of Search ..... 600/509, 513,

J. Philip Saul, "Beat-to-Beat Variations of Heart Rate Reflect Modulation of Cardiac Autonomic Outflow", NIPS, vol. 5, Feb. 1990, pp. 32-37.

A. Verrotti et al., "Autonomic Neuropathy in Diabetic Children", J. Paediatr. Child Health (1995) 31. Pp. 545-548.

"Consensus Statement Report and Recommendations of the San Antonio Conference on Diabetic Neuropathy", Diabetes, vol. 37, Jul. 1988, pp. 1000-1004.

Iain A. D. O'Brien et al., "Heart Rate Variability in Healthy Subjects: Effect of Age and the Derivation of Normal Ranges for Tests of Autonomic Function", Br Heart 1986; 55, pp. 348-354.

D. J. Ewing, "Cardiac Autonomic Neuropathy", Chapter 5 Jarrett (ed) Diabetes and Heart Disease, 1984, pp. 99-127.

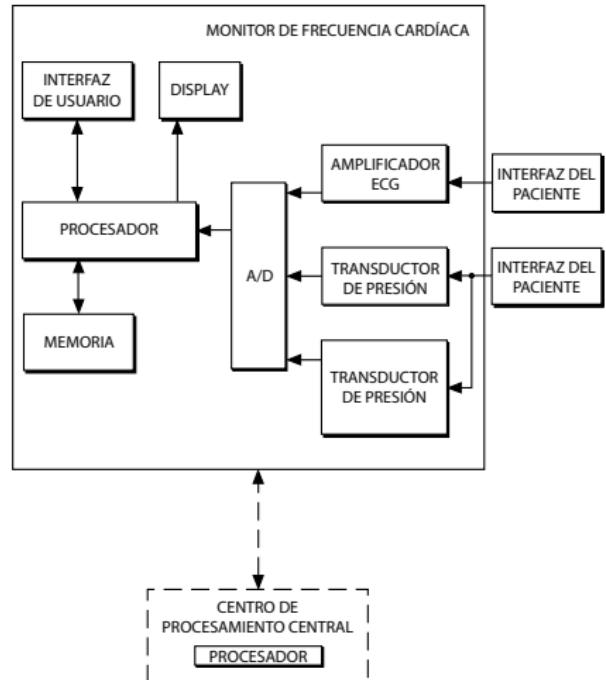
Basil F. Clarke, M.D. et al., "Cardiovascular Reflex Tests", New York State Journal of Medicine, May 1984, pp. 903-908.

(List continued on next page.)

Primary Examiner—Robert L. Nasser

(74) Attorney, Agent, or Firm—Daly, Crowley & Mofford, LLP

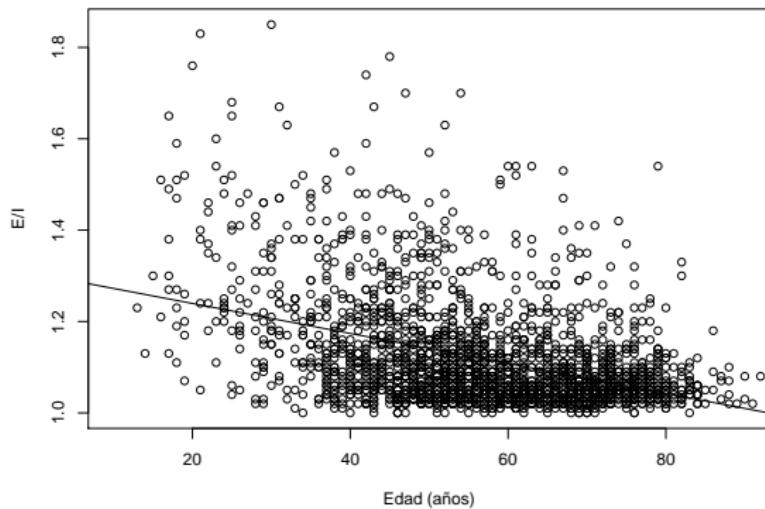
# Diagrama en bloques del sistema ANSCORE



# Algoritmo del indicador ANSCORE

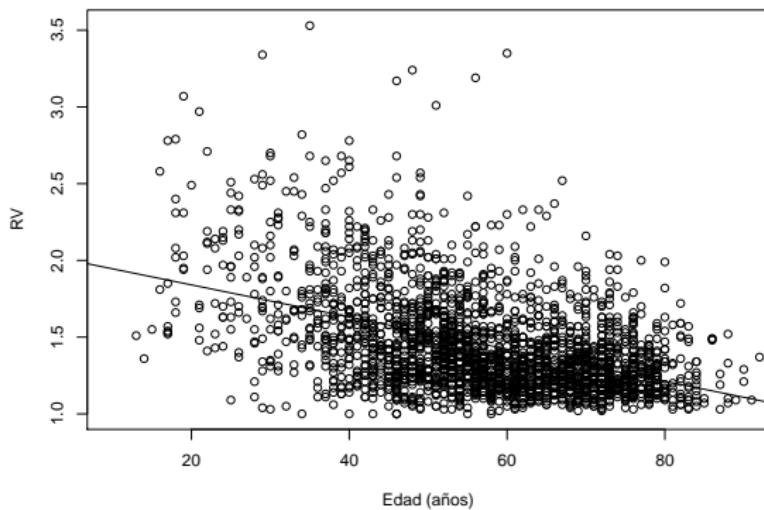


# Aplicación del indicador ANSCORE



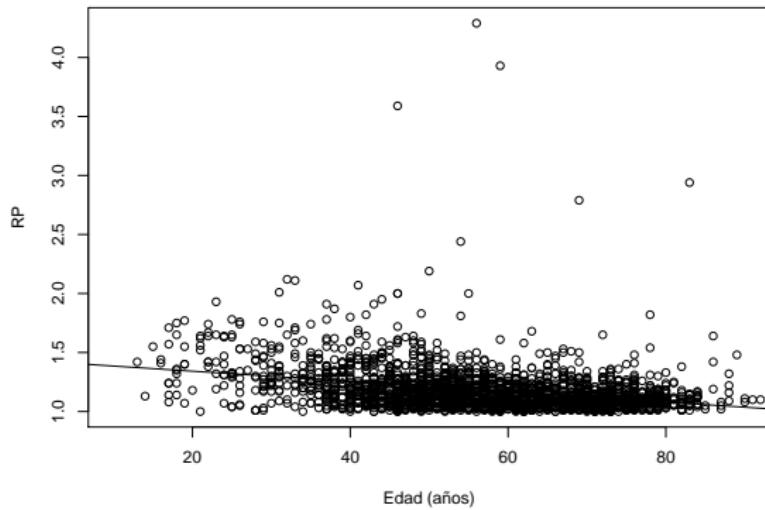
E/I en función de la edad, mostrando una tendencia negativa significativa al incremento de la edad.

# Aplicación del indicador ANSCORE



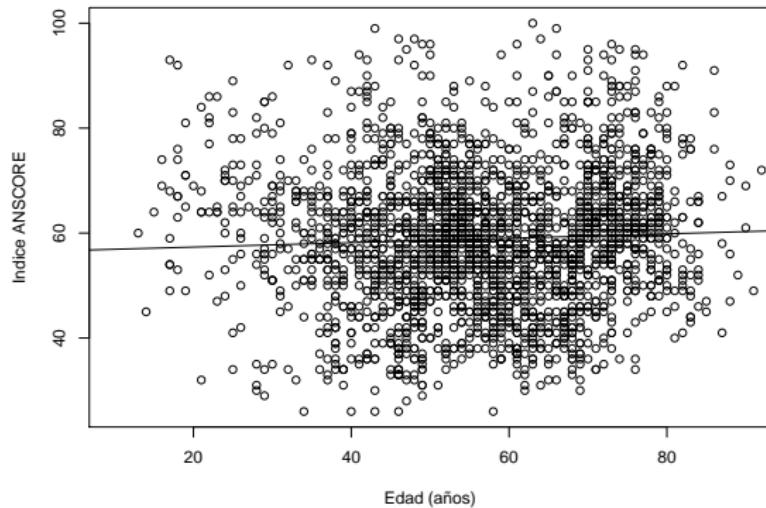
RV en función de la edad, mostrando una tendencia negativa significativa al incremento de la edad.

# Aplicación del indicador ANSCORE



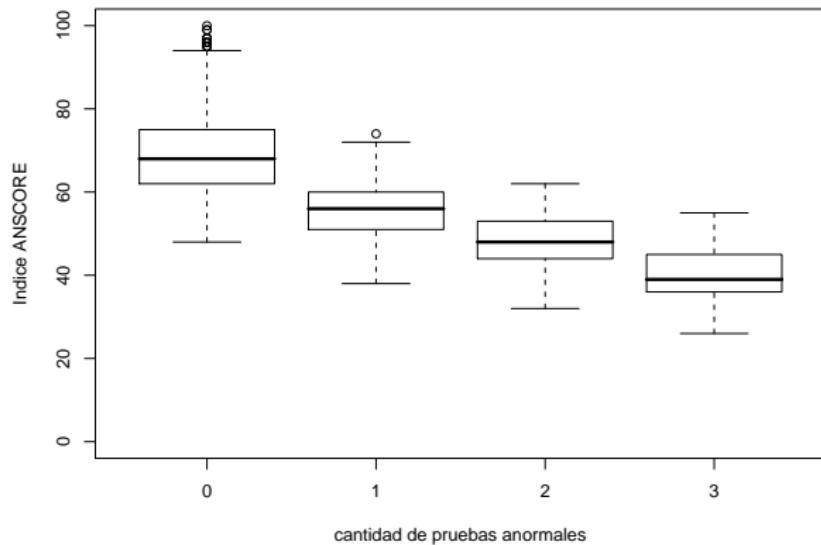
RP en función de la edad, mostrando una tendencia negativa al incremento de la edad.

# Aplicación del indicador ANSCORE



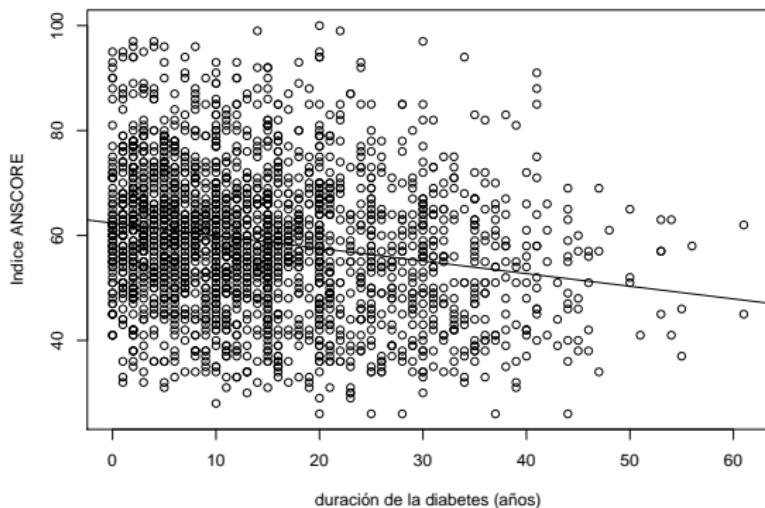
Índice ANSCORE en función de la edad, la tendencia es levemente positiva al incremento de la edad (pendiente de 0,04208,  $P = 0,0287$ ), y constituye una variación del índice de 3,37 sobre 100.

# Aplicación del indicador ANSCORE



Gráficos de cajas para el índice ANSCORE en función de la cantidad de pruebas anormales ( $P < 0,001$  para ANOVA).

# Aplicación del indicador ANSCORE



Índice ANSCORE en función de duración de la diabetes, con una tendencia negativa significativa al incremento de la edad.

## La VFC como indicador pronóstico

- ▶ La ausencia de reducción durante la noche de la presión arterial (conocida como fenómeno non-dipper) está asociada con la hipertensión nocturna, la cual puede acelerar el deterioro de la función renal.
- ▶ Como lo ha demostrado el estudio Eurodiab, realizado en 3250 seleccionados al azar, todos pacientes diabéticos tipo 1, que concurrían a 31 hospitales en 16 países europeos (EURODIAB IDDM Complications Study 1994), las anormalidades en la función autonómica cosegregan con los Índices de riesgo de enfermedades macrovasculares tales como la PA, los lípidos y la resistencia a la insulina, sugiriendo una conexión entre la función autonómica y la enfermedad macrovascular.

## La VFC como indicador pronóstico

- ▶ Recientemente ha sido establecido que la FC (medida a través de la actividad parasimpática) puede estar incrementada en gente con riesgo prematuro debido a la enfermedad cardiovascular.
- ▶ El riesgo prematuro se predice por la presencia de neuropatía diabética. El meta-análisis de nueve estudios mostró que la mortalidad en pacientes con neuropatía autonómica cardiaca en 5,8 años fue del 27 %, mientras que fue de 6 % en aquellos que no tenían neuropatía autonómica cardiaca.

## La VFC como indicador pronóstico

- ▶ En pacientes con enfermedad crónica del hígado, la neuropatía autonómica cardiaca está asociada con una mortalidad en 5 años del 30%. La taquicardia en descanso, un indicador de neuropatía parasimpático en estudios epidemiológicos, es un factor de riesgo cardiovascular y de muerte no cardiovascular.
- ▶ El infarto de miocardio es la primera causa de muerte en pacientes con diabetes tipo 2, un estudio longitudinal proveyó la evidencia que la pérdida de VFC es un predictor de mortalidad después del infarto de miocardio.

## La VFC como indicador pronóstico

- ▶ El estudio ATRAMI (autonomic tone and reflexes after myocardial infarction) indica que la pérdida de VFC y de la sensibilidad de los barorreceptores lleva a una pérdida de los mecanismos de regulación cardiovasculares, y predispone a fracciones de eyección disminuidas, y es un pronosticador de complicaciones.
- ▶ La pérdida de VFC es un predictor de fatalidad en toda la población en general después de un infarto de miocardio y en ancianos.
- ▶ Los factores que incrementan la mortalidad en pacientes con pérdida de VFC todavía necesitan ser resueltos. El valor predictivo de la pérdida de la VFC en pacientes con ischemia silente ha sido demostrada.

## La VFC como indicador pronóstico

- ▶ Un sistema de graduación de los resultados de pruebas autonómicas fue originalmente propuesto por Levitt et al; se cree que puede haber un umbral a partir del cual la VFC decrementada aumenta el riesgo de muerte. Kleiger et al demostraron que utilizando el DE del intervalo RR como una medida de la VFC mostró que la  $VFC < 50ms$ , comparado con VFC entre 50, 100 y  $> 100$  ms, tenían un incremento en el riesgo de muerte.
- ▶ Estudios más recientes han demostrado que la neuropatía autonómica cardíaca evaluada a través de la VFC es un factor de riesgo independiente de morbilidad y mortalidad cardiovascular en pacientes diabéticos tipo 1 con nefropatía diabética, así como la buena reproducibilidad de las pruebas autonómicas, y diferencias relacionadas con el género de los pacientes, medidas en registros de ECG de 24 horas.

# Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial

*"...the presence of CAN defined by simple, easily derived resting ECG measures, identified a subset of T2DM patients at higher all-cause and CVD mortality risk independent of multiple traditional CVD risk factors."*

**CONCLUSIONS:** Whereas CAN was associated with increased mortality in this high-risk type 2 diabetes cohort, these analyses indicate that participants with CAN at baseline had similar mortality outcomes from intensive compared with standard glycemia treatment in the ACCORD cohort.

**Pop-Busui R et al; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial.**

*Diabetes Care. 2010 Jul;33(7):1578-84.*

# Neuropathy: the crystal ball for cardiovascular disease?

*"...The lessons to be learned from the ACCORD study is that somatic an autonomic dysfunction are significant risk factors for CVD with HRs that transcend traditional risk factors".*

*"...It should be emphasized that patients with neuropathy represent a high-risk group in which aggressive diabetes treatment strategies have to be weighted against the risk".*

*"...Identification of the presence of neuropathy is pivotal. In addition, there is something more that should be learned from the use of markers of somatic/autonomic nerve function in predicting outcomes. These observations should guide investigators into what creates this distinction and how this should impact further trials on reducing cardiovascular risk".*

**Vinik AI, Maser RE, Ziegler D. Neuropathy: the crystal ball for cardiovascular disease? Diabetes Care. 2010 Jul;33(7):1688-90.**

## La necesidad de una caracterización más amplia de la regulación cardiovascular

- ▶ El presente estudio mostró una forma de caracterizar la función autonómica, pero no debemos olvidarnos que en la complejidad del cuerpo humano, es decir en la interacción de diversos mecanismos de regulación, el resultado de la regulación cardiovascular no depende solamente del SNA.
- ▶ Por otro lado, no se tuvieron en cuenta ritmos de regulación más lentos, como los circadianos y los ultradianos, que han demostrado tener relación con el riesgo cardiovascular en pacientes hipertensos.

# La necesidad de una caracterización más amplia de la regulación cardiovascular

- ▶ Con respecto a otros mecanismos que afectan la regulación cardiovascular, tales como la modulación del retorno venoso, diversos estudios sugieren la importancia de dicha modulación en condiciones de salud como de enfermedad, tales como la taquicardia a la intolerancia ortostática y postural.
- ▶ La regulación cardiovascular es un proceso complejo, que involucra además del SNA otros sistemas, tales como el hormonal, las regulaciones locales en arterias y en el retorno venoso, con lo cual futuros desarrollos podrían estudiar como se relacionan estos mecanismos y proponer nuevos métodos para su análisis e integración de los resultados de los mismos.

# Conclusiones

- ▶ En conclusión, el análisis de las variables estudiadas en el dominio del tiempo y/o de la frecuencia permitirían un conocimiento más profundo de los mecanismos responsables del control neural de la regulación del funcionamiento del sistema cardiovascular, lo cual llevaría a un mejoramiento en el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial, la diabetes, y otras enfermedades que afectan el SNA, además de mejorar la terapéutica asociada.
- ▶ El análisis tiempo-frecuencia de la VFC durante la maniobra de Valsalva, utilizando la transformada ondita, permite caracterizar las distintas fases de la misma, proveyendo un análisis más detallado que el brindado por el análisis en el dominio del tiempo a través de la relación de Valsalva.

## Conclusiones

- ▶ En el presente estudio se ha demostrado que es posible combinar los resultados de diversas pruebas, para conformar un único indicador de la función autonómica, y de esta forma ayudar a diferenciar las etapas en la evolución de la enfermedad, para finalmente contribuir al tratamiento y al seguimiento de los pacientes.
- ▶ Estudios arriba mencionados, muestran la necesidad de integrar diversos estudios más allá del análisis de la FC y la PA, de forma de tener una visión más abarcativa de la regulación cardiovascular.