

ALTERACIONES DE LA VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDÍACA Y ARRÍTMIAS ASINTOMÁTICAS EN PACIENTES OBESOS

Alterations of variability of cardiac frequency and asymptomatic arrhythmias in obese patients

Luisa Gimenez,¹ Jorge Mitelman,² Luciano Acuña,³ Sabra Ahmad Hamze,⁴ Nery Linares.⁵

¹Docente Investigador Instituto Universitario de Ciencias de la Salud-Facultad de Medicina- Fundación HA Barceló-Médica Cardióloga Instituto Centenario Buenos Aires.

²Prosecretario Ciencia y Técnica-Docente Investigador Instituto Universitario de Ciencias de la Salud-Facultad de Medicina- Fundación HA Barceló. Jefe Cardiología Instituto Centenario Buenos Aires.

³Becario Investigador Instituto Universitario de Ciencias de la Salud-Facultad de Medicina. Médico Cardiólogo. Unidad Cardiología Hospital Álvarez.

⁴Coordinador de la Sala de Reanimación y Shock. Hospital de Agudos Donación Francisco Santojanni.

⁵Cardiólogo Hospital del Sur. Choluteca, Honduras.

RESUMEN. Introducción: La obesidad se asocia frecuentemente con alteraciones cardiovasculares potencialmente severas. Las importantes alteraciones metabólicas provocan cambios precoces disautonómicos no siempre detectados precozmente en la clínica. Objetivos estudiar la posible asociación entre arritmias ventriculares y alteraciones de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en pacientes obesos. Material y métodos: Se incorporaron 172 sujetos, 87 obesos (41 mujeres), edades entre 25 a 60 años, 85 sanos (39 mujeres), edades entre (35 a 60 años). La edad media fue 47.5 ± 10.5 años en los obesos y $40. \pm 10.7$ en no obesos ($p < 0.05$). En ellos se determinó la historia clínica, análisis de rutina, medición de índice masa corporal (IMC), variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) y la presencia de arritmias ventriculares (AV) mediante Holter de 24 Hs. Métodos estadísticos: Chi2, t de Student (muestras independientes), correlación de Spearman, Regresión Logística Múltiple (Máxima verosimilitud, "quasi-Newton"). Modelo logístico para el análisis de la asociación de arritmias ventriculares y otros covariados. Se consideró significativo todo valor de $p < 0.05$ (dos colas). Resultados: Las alteraciones de la variabilidad de la frecuencia se detectaron en el 57 % de los obesos, y presentaron arritmias ventriculares el 33 %. Se registró una diferencia significativa entre controles y obesos, especialmente en SDNN. La presencia de arritmias ventriculares fue más frecuente en obesos (33% vs 2%) tal diferencia alcanzó significación estadística ($p = 0.09$). En la regresión logística, SDNN resultó asociada con la obesidad aún ajustada por edad. Conclusiones: El valor pronóstico de estos hallazgos debería explorarse en estudios prospectivos, porque podrían contribuir al diagnóstico precoz de la alteración autonómica en obesos.

Palabras clave: Obesidad, Variabilidad frecuencia cardiaca, arritmias ventriculares.

INTRODUCCIÓN

La OMS proyectó que para el año 2015, aproximadamente 2,3 mil millones de adultos tendrían sobrepeso y más de 700 millones serán obesos. El sobrepeso y la obesidad se define como acumulación de grasa anormal o excesiva que puede deteriorar la salud. El índice de masa corporal (IMC) proporciona la medida más útil a nivel de población de sobrepeso y obesidad ya que es la misma para ambos sexos y para todas las edades de los adultos. (Peso en los kilogramos divididos por la altura al cuadrado en metros (kg/M²)). La Organización Mundial de la Salud (*OMS) define el "sobrepeso" como un IMC igual a o más que 25, y "obesidad" como un IMC igual o más de 30.^{1,2} Otros índices como grasa corporal, circunferencia de la cintura, índice cintura cadera parecerían tener mayor valor predictivo pero se

utilizan con menor frecuencia. En el seguimiento de la cohorte del estudio de Framingham se pudo observar que cada desviación standard de incremento de peso relativo se asociaba con un aumento de las afecciones cardiovasculares del 15 % en los hombres y el 22 % en las mujeres. Estudios epidemiológicos han demostrado que la obesidad es un factor de riesgo mayor de enfermedades cardiovasculares, tales como la enfermedad coronaria, la insuficiencia cardíaca, la fibrilación auricular, las arritmias ventriculares y la muerte súbita.³⁻⁶

Diferentes mecanismos fisiopatológicos, actúan de manera compleja para desencadenar la enfermedad cardiovascular, las arritmias y la muerte súbita, incluyendo la lesión endotelial, inflamación subclínica, activación neurohormonal, mayor irritabilidad eléctrica (alteraciones de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, presencia de potenciales ventriculares y alteraciones en la dispersión del qt) La variabilidad de la frecuencia cardíaca es un importante método de estudio para evaluar la modulación vagal del corazón y la influencia simpática determinando la presencia de disautonomias, que podrían ser desencadenante de arritmias y muerte súbita en obesos. La obesidad según dis-

Recibido para publicación 3/2015, aceptado 7/2015

Dirección para correspondencia: Dra Luisa Giménez

Domicilio postal: Avenida Belgrano 2124. CP 1094 CABA-Argentina

Correo electrónico: lgimenez@yahoo.com.ar

Conflictos de interés. Los autores declaran no poseer conflictos de interés en relación a este artículo.

tintas comunicaciones va acompañada de cambios del control vegetativo del ritmo cardiaco, que se manifestaría por una disminución del control parasimpático y una elevación de la actividad simpática. Estas anomalías predispondrían a la muerte súbita ya que la VFC sería el resultado de las interacciones del sistema autonómico y el aparato cardiovascular.^{7,8}

Objetivos: estudiar la posible asociación entre arritmias ventriculares y alteraciones de la variabilidad de la frecuencia cardiaca en pacientes obesos

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional, transversal se realizó a través de una encuesta de salud en la ciudad de CABA y conurbano, de carácter transversal, con diseño muestral aleatorio, con estratificación proporcional al tamaño de la población por grupo etario, sexo y nivel socioeconómico.

Se registraron las siguientes variables: identidad, lugar de nacimiento, sexo y edad, nivel de instrucción y ocupación. Tipo de alimentación, con un cuestionario estandarizado acerca de la ingestión regular de bebidas y alimentos (pastas, arroz, verduras, frutas, huevos, carnes rojas y blancas, agua, vino, cerveza, etc.) durante los 7 días de la semana. se jerarquizó más su término cualitativo (continuidad, regularidad) que el cuantitativo; la actividad física (caminatas o ejercicios realizados periódicamente o su ausencia); el sobrepeso y/o la obesidad (se controló en el momento de la incorporación con métodos fiables); perímetro de cintura, la altura (en metros con dos decimales), el peso (en kilogramos con un decimal) y el índice de masa corporal (IMC).

Población:

Se incorporaron 172 sujetos, 87 obesos (41 mujeres), edades entre 25 a 60 años, 85 sanos (39 mujeres), edades entre 35 a 60 años, obesidad (índice masa corporal IMC Kg/m²) superior a 30. Se realizaron historia clínica completa, frecuencia cardiaca en reposo (60 a 100 por minuto) análisis de rutina, prueba de tolerancia a la glucosa, estudios de función renal, fondo de ojo, electrocardiograma 12 derivaciones y radiografía de tórax. Se excluyeron sujetos con otros factores de riesgo tales como fumadores, hipertensos, la diabetes mellitus (DM) la menopausia, el consumo de tabaco y alcohol, y; diagnosticada por el médico de cabecera o por hallarse bajo tratamiento con fármacos específicos; la hipercolesterolemia (HC), según el antecedente de tener ≥ 3 valores de colesterol total ≥ 200 mg/dl. La hipertensión arterial (HTA) se definió por mediciones $\geq 140/90$ mmHg o por recibir tratamiento específico. No se registraron las variables no mensurables, como actitudes psicológicas (disciplina, optimismo, rutina), que podrían haber sido útiles para una evaluación más amplia. (Cuadro 1)

Procedimientos diagnósticos:

Holter: Se registró durante 24 horas mediante un grabador de estado sólido de tres canales, marca Galix modelo GBI-3 con tarjeta de memoria. Para las arritmias se utilizó la

Cuadro 1. Descripción muestra estudiada

	Obesos	controles	
Número	87	85	
Sexo	41 F	39 F	P=0,678
Edad	47.5±10.5	40±10.7	P<0,005
Índice masa corporal IMC (Kg/m ²)VN:18,50-24.99	35±3	19±4	P<0,005
Frecuencia cardiaca basal VN:60-100x minuto	115±5	75±4	P<0,001

clasificación de Lown (arritmias simples grado I y II; y ventriculares complejas grado III, IV A, IV B y V) (9) Variabilidad de la frecuencia cardiaca: se registró durante 24 hrs. mediante un grabador Holter de estado sólido de tres canales, marca Galix modelo GBI-3 S con tarjeta de memoria. Las mediciones se efectuaron en el dominio del tiempo y de frecuencia de acuerdo con las recomendaciones de la Fuerza de Tarea del Comité de Electrocardiografía y Electrofisiología.⁷ En dominio de tiempo se obtuvieron el valor medio del intervalo RR, el desvío estándar del total de los intervalos RR (SDNN;VN:141±39mseg) el desvío estándar de la media de los intervalos RR registrados cada 5 minutos (SDANN;VN:127±35mseg), la raíz cuadrada media de la diferencia entre Intervalos RR consecutivos (RMSSD;VN:27±12) y la diferencia porcentual entre intervalos RR consecutivos mayor de 50 milisegundos (pNN50;VN:>15% como alta variabilidad y < 4 % como baja variabilidad). En dominio de frecuencia se realizó el análisis espectral y del poder espectral de cada una de las frecuencias: muy baja (VLF<0,04Hz) baja(LF0,04-0,40Hz) y alta (HF0,15-0,40 Hz). Para la relación LF/HF se considero VN:1,5– 2,0. (estima la influencia vagal relacionada con la HF y la simpática relacionada con la LF).

Metodología estadística: La diferencia entre medias se exploró a través del empleo del test t de Student o del de Mann-Whitney según la distribución de la variable cuantitativa. La diferencia entre datos cualitativos se estudió a través del test de Chi 2 con correlación de Yates. La correlación entre variables ordinales se exploró empleando la técnica de Spearman. La regresión logística múltiple se utilizó a manera de función discriminante en el análisis de la asociación entre la presencia de diabetes y los diversos covariados independientes que resultaran significativos en el análisis univariado. Se empleó el modelo logístico para el análisis de la asociación entre presencia de arritmias ventriculares y otros covariados. Se consideró significativo todo valor de $p < 0,005$ (dos colas).

El estudio cumplió con la Declaración de Helsinki, fue aprobado por el Comité de Ética y los pacientes firmaron el consentimiento escrito.

Resultados: No se registró diferencia entre grupos respecto del sexo, ($p=0,678$). La edad media fue 47.5 ± 10.5 años en los obesos y $40. \pm 10.7$ en no obesos ($p<0.05$). Las alteraciones de la variabilidad de la frecuencia se detectaron en el 57 % de los obesos, y presentaron arritmias ventriculares el 33 %

Las mismas fueron extrasístoles ventriculares frecuentes, bigeminias, trigeminias. (Figuras 1, 2, 3, 4)

Se registró una diferencia significativa entre obesos y controles, especialmente en el SDNN. La diferencia en HF fue significativa $p=0,081$. La presencia de arritmias ventriculares fue más frecuente en obesos (33% vs 2%), ($p=0,09$). En la regresión logística (empleada como función discriminante), incluidas como variables independientes la edad, SDNN, sólo SDNN resultó significativamente asociadas con la condición de obesidad aun ajustada por edad. En el análisis univariado la presencia de arritmias se asoció con SDNN; HF/LF ($r= 0,22$; $p= 0,01$); SDNN ($r= 0,44$; $p < 0, 0001$). En el análisis multivariado la única variable que persistió significativamente asociada con la pre-

Figura 1. Presencia de alteraciones de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca en obesos y controles $P<0,001$

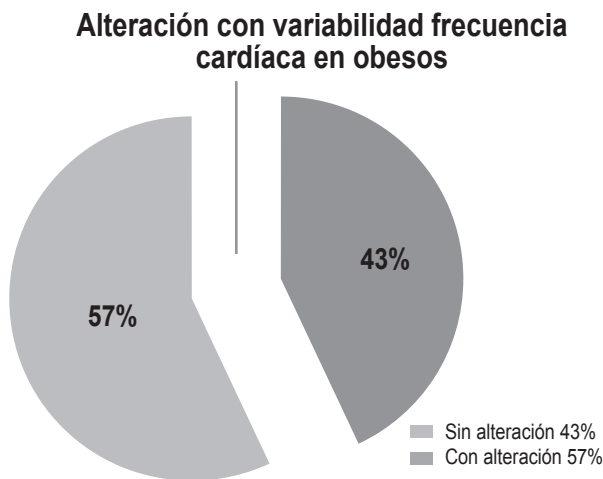


Figura 2.

Alteración de la variabilidad de la frecuencia en controles

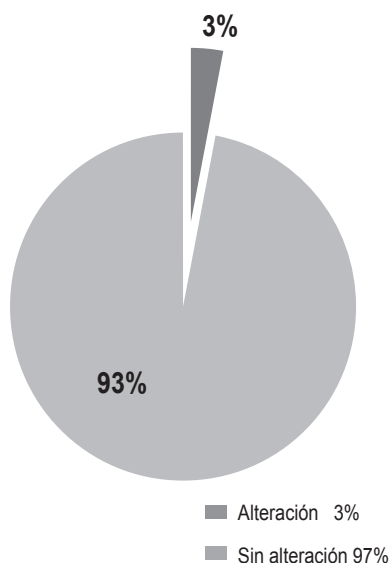


Figura 3. Presencia de arritmias en obesos y controles $P<0,001$

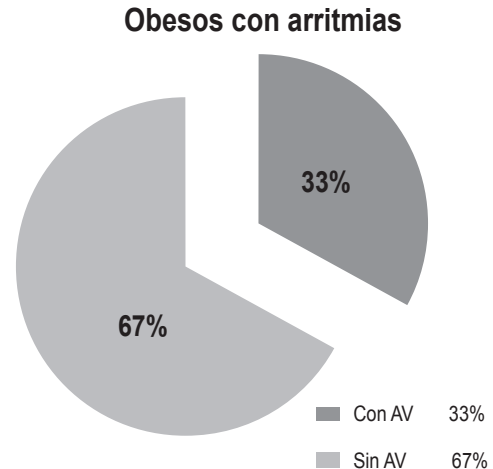
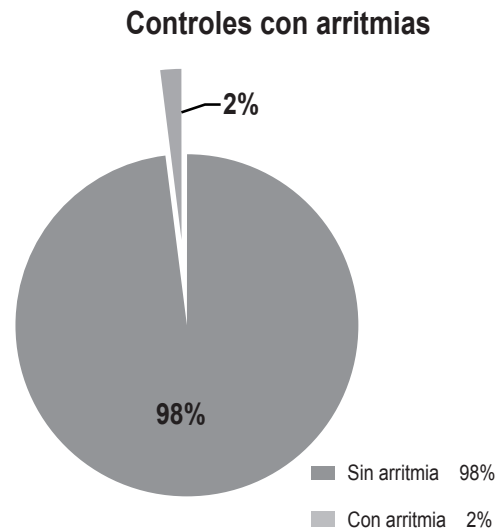


Figura 4.



sencia de arritmia SDNN (odd ratio: 1,05, IC 95% entre 1,2 y 1,07; $p<0.01$) (Cuadro 2)

Discusión: Algunos autores han postulado que la presencia de las alteraciones de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, podrían ser utilizadas como marcadores precoces de disfunción autonómica, y que su presencia podría estar asociada con la presencia de arritmias ventriculares severas.⁹⁻¹³

Algunos estudios indican que la obesidad se asocia a muerte súbita.¹⁴ Aunque el progreso a insuficiencia cardíaca puede ser la causa más frecuente de muerte en pacientes que tienen cardiopatía por obesidad, se ha informado también que la muerte súbita es más común en pacientes obesos aparentemente sanos que en sujetos delgados. Estudios electrofisiológicos han demostrado en sujetos con obesidad un aumento en la irritabilidad eléctrica que puede desencadenar la aparición de arritmias

Cuadro 2. Variabilidad de la frecuencia (Valores en dominio de tiempo y frecuencia)

	Obesos y Controles		P
	Obesos	Controles	
SDNN VN=141±39	98±3	135±10	0.000
RMSDD VN=27±12	15±2	27±5	0,802
LF VN=54±4	64±2	48±2	0,128
HF VN=29±3	26±1	30±2	0,0081
LF/HF VN=1,5-2	2,5±0.9	1.6±08	0,247

ventriculares, incluso en ausencia de disfunción ventricular o insuficiencia cardiaca clínica. En el estudio de Framingham, la tasa anual de muerte súbita cardiaca en obesos fue cerca de 40 veces mayor que en la población no obesa.³⁻⁵

La obesidad se asocia con un incremento de la frecuencia cardiaca debido a estimulación adrenergica, coincidente con nuestra observación y sería consecuencia también de una disminución de la actividad vagal muscarinica y que se pueden apreciar en los valores LF/HF.^{15,16}

La presencia de arritmias y las alteraciones autonómicas en pacientes obesos, nos llevó a realizar este trabajo para establecer si esta asociación era significativa. En la literatura hay numerosos trabajos que estudian estas herramientas en forma separada con conclusiones satisfactorias en cuánto a la información obtenida.

Las arritmias estuvieron asociadas en nuestro trabajo a la obesidad y a la presencia de alteración de la VFC.

Las alteraciones de la variabilidad de la frecuencia cardiaca detectadas por Holter de 24 hs estuvieron presentes más frecuentemente en los obesos que en los controles lo cual podría sugerir disautonomía precoz.

Muchos autores señalan el estudio de la VFC como útil en investigación y con limitaciones para su utilización en la clínica.¹⁷ No coincidimos con esta opinión al igual que otros investigadores

sino por el contrario creemos que su aplicación habitual en muchas condiciones patologicas es una herramienta de prevención hacia arritmias complejas y eventualmente para uso de terapéuticas precoces.¹⁸⁻²³

Entre las principales limitaciones de este trabajo podemos señalar el tamaño reducido de la muestra y el tipo de diseño empleado (transversal). Estudios prospectivos con mayor población incluida deberán probar si la asociación entre VFC y arritmias ventriculares en obesos constituyen un marcador confiable, precoz e indicativo de cardioneuropatía autonómica y muerte súbita. lo que se verá en el seguimiento longitudinal de estos pacientes. De ser así, tendría implicancias no sólo diagnósticas y pronosticas sino también terapéuticas.

AGRADECIMIENTO: Al Instituto Universitario de Ciencias de la Salud-Facultad de Medicina- Fundación HA Barceló por apoyo financiero y al Instituto Centenario por ayuda técnica.

REFERENCIAS

1. OMS. Obesidad www.who.int/topics/obesity/es/
2. OMS Estrategia Mundial sobre regimen alimentario, actividad fisica y salud. Obesidad y Sobrepeso. www.who.int/entity/dietphysicalactivity/childhood/es/ - 27k
3. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet* 2014; 383: 999–1008.
4. Oppenheimer GM. Becoming the Framingham Study. 1947–1950. *Am J Public Health*. 2005; 95:602–610.
5. Ebomoyi EW. Framingham Heart Study, The Legacy and health education implications in the age of genomic medicine. *Researcher*. 2010; 2:33-43.
6. O'Donnell CJ, Elosua R. Factores de riesgo cardiovascular. Perspectivas derivadas del Framingham Heart Study. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61: 299-310.
7. Marek M. Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurements, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 1996; 93: 1043-65. 1
8. Molino A; Fiorentini A; Tubani L; et al Body mass index is related to autonomic nervous system activity as measured by heart rate variability. *Eur.J.Clinic Nutr.*2009;63 (10)1263-1265
9. Lown B, Graboyes R. Management of patients with malignant ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 1977; 39: 910. 18
10. Molgaard H, Sorensen KE, Bjerregaard P. Attenuated 24-h heart rate variability in apparently healthy subjects, subsequently suffering sudden cardiac death. *Clin Auton Res*. 1991; 1:233-7.
11. Rodas G, Pedret C, Ramos J, Capdevila L. Variabilidad de la frecuencia cardiaca: concepto, medidas y relación con aspectos clínicos. *Archivos de Medicina del Deporte*. 2008; 123:41-8.
12. Maunder RG, Lancee WJ, Nolan RP, Hunter JJ, Tannenbaum DW. The relationship of attachment insecurity to subjective stress and autonomic function during standardized acute stress in healthy adults. *J Psychosom Res*. 2006; 60:283-90.
13. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P et al. Power of spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res* 1986;59: 178.
14. Parati G, Saul JP, Di Rienzo M, Mancia G. Spectral analysis of blood pressure and heart rate variability in evaluating cardiovascular regulation. A critical appraisal. *Hypertension* 1995;25: 1.276-1.286.
15. Adabag, S. et al. (2015). Obesity related risk of sudden cardiac death in the atherosclerosis risk in communities study. *Heart Journal: Heart* 2015; 101:215-221 doi:10.1136/heartjnl-2014-306238.
16. Lopez Jimenez F; Cortes Berdoguer M, Obesidad y Corazón. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(2):140-149
17. Palma Gámiz J, Arribas Jiménez A, González Juanatey et al ,Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en la monitorización ambulatoria del electrocardiograma y presión arterial. *Rev Esp Cardiol*. 2000; 53: 91 - 109 - Vol. 53 Núm.01
18. Gutiérrez O, Variabilidad de la frecuencia cardiaca en individuos sanos costarricenses. *Rev. Costarric. de Cardiol (on line)* 2000; Vol 2, n1, pp2-10. ISSN 1409-4142.
19. Talib Sh; Mulay.Py; et al Twenty-four Hour Ambulatory Holter Monitoring and Heart Rate Variability in Healthy Individuals. *JIACM* 2005; 6(2): 136-41.
20. Ducher M, Cerutti C, Gustin MP, Abou-Amara S, Thivolet C, Laville M, Paultre CZ, Fauvel JP. Noninvasive exploration of cardiac autonomic neu-

- ropathy. Four reliable methods for diabetes? *Diabetes Care* 1999; 22: 388-393.
21. Murata K, Sumida Y, Murashima S, Matsumura K, Takeda H, Nakagawa T, Shima T. A novel methods for assessment of autonomic neuropathy in type 2 diabetic patients: a comparative evaluation of I123-MIBG myocardial scintigraphy and power spectral analysis of heart rate variability. *Diabet. Med* 1996; 13: 266-272.
 22. Laederach-Hofmann k, Mussgay I; Winter A, Klinkenberg N, Ruddle H. Early dysfunction in patients with diabetes mellitus assessed by spectral analysis of heart rate and boold pressure variability. *Clin Physiol* 1999; 19: 97-106.
 23. Carolina J, Hernández J, Benn C. Alteración de la variabilidad del ritmo cardíaco en pacientes con síndrome coronario agudo sin supradesnivel del segmento ST. *Experiencia preliminar Rev. Chil. Cardiol* 2011; 31:104 -112.

ABSTRACT. Introduction: Obesity is frequently associated with potentially serious cardiovascular disorders. The important metabolic alterations produce dysautonomic precocious changes not always early detected in the clinic. **Objective:** To study the possible association between ventricular arrhythmias and alterations of the heart rate variability in obese patients. **Material and methods:** 172 subjects, 87 obese patients (41 women), 25 to 60 years old, 85 healthy volunteers (39 women), 35 to 60 years old, were incorporated. Mean age was 47.5 ± 10.5 years old among obese patients and $40. \pm 10.7$ among no obese patients ($p < 0.05$). Clinical record, routine analysis, body mass index (BMI), measurement, heart rate variability (HRV) and presence of ventricular arrhythmias were determined with 24 hs Holter. **Statistics methods:** Chi2, Student-t test (independent samples), Spearman correlation, Multiple Logistic Regression (Maximum likelihood, "quasi-Newton"). Logistic model to the analysis of ventricular arrhythmias association and other covariates. Each p-value < 0.05 (two- tailed) was assessed significant. **Outcomes:** In 57% of the obese patients, it was detected heart rate variability disorders and 33% showed ventricular arrhythmias. A significant difference was registered between controls and obese patients, especially in SDNN. The presence of ventricular arrhythmias was more often in obese patients (33% vs 2%) the difference reach statistic signification ($p = 0.09$). In the logistic regression, SDNN were associated with obesity even aged-adjusted. **Conclusions:** The prognostic value of these findings should be studied in prospective studies, because they may contribute to the early diagnostic of autonomic disorders in obese patients.

Keywords: Obesity, Heart rate variability, Ventricular arrhythmias.