

# Trabajos presentados en el XI congreso de Farmacología y Terapéutica

## Análisis de la sensibilidad barorefleja arterial mediante la aplicación de fenilefrina y nitroprusiato sódico en pacientes con trastorno depresivo mayor

Ronald G. García<sup>1,2</sup>, Carlos A. Barrera<sup>3</sup>, Juan G. Zarruk<sup>1</sup>, Alexander Pinzón<sup>3</sup>, Elizabeth Trillos<sup>3</sup>, Douglas Quintero<sup>3</sup>, William Arenas<sup>1</sup>, Patricio López-Jaramillo<sup>1</sup>, Carlos Tomaz<sup>2</sup>

### INTRODUCCIÓN

La depresión mayor se ha asociado fuertemente con un riesgo aumentado de desarrollar enfermedades cardiovasculares (ECV)<sup>1</sup> y con una tasa de mortalidad de dos a cuatro veces mayor después de un infarto agudo del miocardio<sup>2</sup>.

A pesar de la gran evidencia epidemiológica que soporta la relación entre la depresión y las ECV, los mecanismos fisiopatológicos de esta conexión permanecen poco conocidos. Las alteraciones en la función del sistema nervioso autónomo se han postulado como una de las causas probables del riesgo cardiovascular aumentado en pacientes con depresión<sup>3</sup>. Diversos autores han mostrado que los síntomas depresivos están asociados con aberraciones en la regulación autonómica cardíaca, caracterizadas por una actividad simpática aumentada y un tono parasimpático disminuido, que aumentan el riesgo de isquemia miocárdica, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y muerte cardíaca súbita<sup>4,5</sup>.

Los barorreceptores arteriales son mecanorreceptores localizados en el arco aórtico y en el seno carotídeo, que sirven para regular la presión arterial mediante cambios rápidos en la frecuencia y contracción cardíacas y en la

capacitancia venosa<sup>6</sup>. El barorreflejo cardíaco muestra un equilibrio entre la actividad simpática y vagal para el mantenimiento de una presión arterial adecuada. Las alteraciones en la sensibilidad barorefleja se han asociado a un mayor riesgo de presentar arritmias ventriculares y muerte cardíaca súbita en sujetos con ECV<sup>7</sup>. Recientemente, diversos estudios han mostrado que la sensibilidad de los barorreceptores arteriales está disminuida en sujetos con trastorno depresivo mayor (TDM) y ECV asociadas<sup>8,9</sup>. Sin embargo, existen dudas razonables acerca de que estas alteraciones están más relacionadas con la presencia de las ECV o con efectos secundarios de medicamentos antidepresivos que con el TDM mismo<sup>10</sup>. Por lo tanto, el objetivo del presente estudio fue analizar la sensibilidad barorefleja arterial mediante la aplicación de fenilefrina y nitroprusiato de sódico en pacientes con TDM *de novo* sin ECV asociada y antes de la instauración de tratamiento antidepresivo. *Salud UIS* 2008; 40: 160-162

### JUSTIFICACIÓN

El TDM es una condición con incidencia creciente en nuestra población que ha mostrado influenciar

1. Grupo de Investigación en Sistema Nervioso Autónomo, Laboratorio de Fisiología Autonómica, Instituto de Investigaciones, Fundación Cardiovascular de Colombia. Floridablanca, Santander.

2. Laboratorio de Neurociencias y Comportamiento, Universidad de Brasilia, Brasilia, DF, Brasil.

3. Departamento de Salud Mental, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Santander.

**Correspondencia:** Ronald G. García Gómez, MD, PhD (c). Laboratorio de Fisiología Autonómica. Instituto de Investigaciones. Fundación Cardiovascular de Colombia. Calle 155 A No.23-58 El Bosque Sector E-1. Teléfono: (PBX) 6399292 ext 345-309 Fax: 6392744. E-mail: [ronaldgarcia@fcv.org](mailto:ronaldgarcia@fcv.org)

el pronóstico y sobrevida de pacientes con ECV<sup>2</sup>. Los resultados obtenidos en este estudio pueden aportar conocimientos sobre los procesos fisiopatológicos que subyacen la relación entre el TDM y las ECV. Debido a la alta prevalencia de estas entidades, la generación de nuevo conocimiento en esta área puede contribuir al desarrollo de estrategias terapéuticas que ayuden a reducir el impacto de estas patologías en nuestra sociedad.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de casos y controles entre marzo del 2006 y mayo del 2007 para evaluar la sensibilidad barorefleja arterial en respuesta a la aplicación de fenilefrina y nitroprusiato de sodio en pacientes con diagnóstico de TDM y sujetos controles pareados por sexo y edad. El diagnóstico de TDM se realizó mediante la aplicación de una entrevista estructurada del DSM-IV. Se descartaron sujetos con ECV o factores de riesgo cardiovasculares clásicos, con comorbilidades psiquiátricas o que estuvieran recibiendo medicación antidepressiva.

Posterior a la valoración clínica inicial y previa firma de consentimiento informado, los sujetos fueron invitados al laboratorio de fisiología autonómica de la Fundación Cardiovascular de Colombia para realización de pruebas de función autonómica cardiovascular. Los pacientes fueron citados entre 8 a.m y 12 m, previa suspensión del consumo de cafeína y de nicotina 12 horas antes. Además de un ayuno mínimo de 4 horas, los pacientes debieron tener un descanso en cama de 8 horas.

Previa canalización de una vena periférica se instaló monitoreo electrocardiográfico y medición de presión arterial no invasiva por tonometría latido a latido de manera continua mediante los equipos Finapres 2300

(Ohmeda, USA) y Pilot 9000 (Collin Medical, USA). Todas las señales hemodinámicas obtenidas durante las pruebas fueron digitalizadas mediante la interfase de adquisición DATAQ720 y el software WINDAQ PRO+ (DATAQ instruments, USA) y analizadas mediante el software Cardiopulmonary Research Software (winCPRS-Absolute Aliens, Finland).

Se calculó la sensibilidad de los barorreceptores arteriales en respuesta a la aplicación de sustancias vasoactivas utilizando la técnica modificada de Oxford<sup>11</sup>. Se monitorizaron los cambios en el intervalo RR y la presión arterial sistólica en respuesta a la administración aguda de 150 mcg de fenilefrina (vasoconstrictor específico alfa 1) y posteriormente a la administración de 100 mcg de nitroprusiato de sodio (vasodilatador independiente de endotelio), dosis suficientes para producir un cambio en la presión arterial superior a 30 mm de Hg. La ganancia barorefleja se calculó mediante la correlación lineal entre los cambios del intervalo RR (aumento o disminución en milisegundos) subsiguiente a cambios de presión arterial sistólica (en mm de Hg). Únicamente se aceptaron para análisis las correlaciones  $>0,8$ .

## RESULTADOS

Se incluyeron 40 pacientes con diagnóstico de TDM y 40 sujetos controles pareados por género y edad. En total fueron incluidas 27 mujeres (67,5%) y 13 hombres (32,5%) en cada grupo. No hubo diferencias estadísticamente significativas en las variables clínicas o hemodinámicas entre los dos grupos de pacientes (Tabla 1). Con relación a la sensibilidad barorefleja arterial, se encontró una mayor sensibilidad barorefleja en respuesta a la aplicación de fenilefrina en los pacientes con diagnóstico de TDM en comparación con los sujetos controles (Tabla 1).

**Tabla 1.** Características Clínicas y hemodinámicas de los pacientes con TDM y controles pareados por género y edad.

Variable	TDM n=40	Controles n=40	Valor de P
Edad (años)	22,0±4,1	22,9±4,2	0,09
PAS (mmHg)	106,8±11,4	109,8±11,4	0,2
PAD (mmHg)	68,2±7,8	69,0±8,4	0,76
PAM (mmHg)	81,1±6,7	82,6±9,0	0,61
FC (lpm)	75,4±8,6	74,0±7,8	0,22
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	22,0±3,6	22,7±4,2	0,65
SBR Fenilefrina (ms/mmHg)	27,6±13,7	22,8±8,8	0,04
SBR Nitroprusiato (ms/mmHg)	19,9±14,8	17,9±11,3	0,83

Datos expresados en media ± desviación estándar. PAS: Presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, PAM: presión arterial media, FC: frecuencia cardíaca, IMC: índice de masa corporal, SBR: sensibilidad barorefleja arterial.

## DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio muestran una sensibilidad barorefleja arterial aumentada en respuesta a la aplicación de fenilefrina en los sujetos con TDM en comparación con controles sanos pareados por género y edad. Estos datos van en contraposición con lo encontrado en sujetos deprimidos con ECV asociadas ó con tratamiento antidepressivo instaurado<sup>8,9</sup>. Previamente, se ha reportado una sensibilidad barorefleja disminuida en grupos de pacientes deprimidos con enfermedad coronaria y en pacientes postinfarto agudo del miocardio<sup>12</sup>. Adicionalmente, en estudios recientes en sujetos deprimidos sin enfermedad cardiovascular en tratamiento antidepressivo se observaron resultados similares<sup>11</sup>. La sensibilidad barorefleja disminuida en estos estudios se asoció con una frecuencia cardíaca y presión arterial elevadas en los pacientes deprimidos. En nuestro estudio no hubo diferencias significativas en las variables hemodinámicas entre los dos grupos de pacientes lo que puede ser un factor determinante en la ausencia de una sensibilidad barorefleja alterada en estos pacientes deprimidos. Otra explicación para la divergencia de nuestros resultados con estudios previos puede estar en los distintos métodos utilizados para la determinación de la sensibilidad de los baroreceptores arteriales. El barorreflejo arterial es una herramienta útil para el estudio de los mecanismos de control cardiovascular<sup>13</sup>. La sensibilidad de los baroreceptores puede estudiarse mediante el análisis de la relación entre fluctuaciones espontáneas en la frecuencia cardíaca y la presión arterial en condiciones de reposo o con el llamado método de Oxford, que implica la manipulación de la presión arterial mediante la aplicación endovenosa de fenilefrina, lo que produce un rápido incremento en la presión arterial y una bradicardia refleja y que ha demostrado tener resultados más validos y reproducibles<sup>11</sup>. Por último, los resultados de disfunción de los baroreceptores arteriales en depresión mayor en estudios previos puede estar relacionada con la presencia de alteraciones en los reflejos cardiovasculares propias de la enfermedad coronaria u otras ECV potenciadas por el desbalance autonómico característico de la depresión mayor ó por los efectos secundarios de medicamentos antidepressivos sobre el sistema cardiovascular de estos sujetos. La afectación del sistema autonómico cardiovascular en el TDM parece ser una condición que requiere tiempo y que no se estaría manifestando en los estadios iniciales de la enfermedad.

## REFERENCIAS

1. Lett HS, Blumenthal JA, Babyak MA, Sherwood A, Strauman T, Robins C, et al. Depression as a risk factor for coronary artery disease: evidence, mechanisms, and treatment. *Psychosom Med* 2004; 66: 305-15.
2. Burg MM, Benedetto MC, Soufer R. Depressive symptoms and mortality two years after coronary artery bypass graft surgery (CABG) in men. *Psychosom Med* 2003; 65: 508-10.
3. Garcia-Gomez RG, López-Jaramillo P, Tomaz C. The role played by the autonomic nervous system in the relation between depression and cardiovascular disease. *Rev Neurol* 2007; 44: 225-33.
4. Lechin F, van der DB, Orozco B, Lechin ME, Baez S, Lechin AE, et al. Plasma neurotransmitters, blood pressure, and heart rate during supine-resting, orthostasis, and moderate exercise conditions in major depressed patients. *Biol Psychiatry* 1995; 38:166-73.
5. Curtis BM, O'Keefe JH, Jr. Autonomic tone as a cardiovascular risk factor: the dangers of chronic fight or flight. *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 45-54.
6. Papaioannou VE. Heart rate variability, baroreflex function and heart rate turbulence: possible origin and implications. *Hellenic J Cardiol* 2007; 48: 278-89.
7. Piepoli MF, Capucci A. Autonomic nervous system in the genesis of arrhythmias in chronic heart failure: implication for risk stratification. *Minerva Cardioangiol* 2007; 55: 325-33.
8. Watkins LL, Grossman P. Association of depressive symptoms with reduced baroreflex cardiac control in coronary artery disease. *Am Heart J* 1999; 137: 453-7.
9. Broadley AJ, Frenneaux MP, Moskvina V, Jones CJ, Korszung A. Baroreflex sensitivity is reduced in depression. *Psychosom Med.* 2005; 67: 648-51.
10. Davydov DM, Shapiro D, Cook IA, Goldstein I. Baroreflex mechanisms in major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2007; 31: 164-77.
11. Rudas L, Crossman AA, Morillo CA, Halliwill JR, Tahvanainen KU, Kuusela TA, et al. Human sympathetic and vagal baroreflex responses to sequential nitroprusside and phenylephrine. *Am J Physiol* 1999; 276:H1691-98.
12. Frenneaux MP. Autonomic changes in patients with heart failure and in post-myocardial infarction patients. *Heart* 2004; 90:1248-55.
13. Freeman R. Assessment of cardiovascular autonomic function. *Clin Neurophysiol* 2006; 117:716-30.