



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Facultad de Medicina

Unidad de Posgrado

Programa de Segunda Especialización en Medicina Humana

**Prevalencia de neuropatía autonómica cardíaca en
diabéticos recién diagnosticados del Hospital Nacional
Edgardo Rebagliati Martins. Lima-Perú 2006**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Para optar el Título de Especialista en Medicina Interna

AUTOR

Carlos Alberto SAAVEDRA PRIETO

ASESOR

Germán Víctor VALENZUELA RODRÍGUEZ

Lima, Perú

2007



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Saavedra C. Prevalencia de neuropatía autonómica cardíaca en diabéticos recién diagnosticados del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Lima-Perú 2006 [Trabajo de investigación]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Unidad de Posgrado; 2007.

Dedicado a mis padres y a mis amigos

INDICE

Resumen / Abstract	5-6
Introducción	7
Material y Métodos	13
Resultados	18
Discusión	20
Conclusiones	25
Recomendaciones	26
Bibliografía	27
Anexos	31

RESUMEN

Objetivo: Conocer la prevalencia de la neuropatía autonómica cardíaca (NAC) en los pacientes diabéticos recién diagnosticados.

Material y métodos: Fueron seleccionados 40 individuos que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión. Dichos individuos fueron evaluados prospectivamente con una batería de 5 pruebas clínicas para la detección de neuropatía autonómica cardíaca según Ewing y Clarke, Se considerará a un individuo con NAC si presenta un score de Ewing mayor o igual a 1. Posteriormente se realizó un análisis descriptivo e inferencial de los datos obtenidos, buscando evaluar la asociación entre la presencia de NAC y algunas variables clínicas como edad y sexo. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS versión 14.00

Resultados: La prevalencia de NAC fue de 30%. La edad promedio de los pacientes con NAC fue de 44.26 años (DS 4.18) y no difirió significativamente de los pacientes sin esta condición. El sexo de los pacientes con NAC fue predominantemente el sexo masculino (58.3%) sin encontrarse diferencias significativas en la distribución por sexo de los individuos sin esta condición. Las pruebas alteradas en los pacientes con neuropatía autonómica cardíaca fueron: maniobra de Valsalva en 66%, razón I/E en 50%, hipotensión ortostática en 8.33% y maniobra de Hand-grip en 8.33%. En ninguno de los pacientes con neuropatía autonómica cardíaca se encontró alteración de la prueba 30:15. Esto refleja un compromiso mayoritario del sistema parasimpático en nuestra serie.

Conclusiones: La prevalencia de NAC fue 30% en diabéticos recién diagnosticados y no se asoció con edad ni con sexo. El compromiso predominante fue del sistema parasimpático.

Palabras Clave: Neuropatía autonómica cardíaca, Diabetes, prevalencia.

ABSTRACT

Objective: To know the prevalence of autonomic cardiac neuropathy (ACN) in newly-diagnosed diabetics. **Methods:** We enrolled 40 patients according with inclusion criteria. They were prospectively evaluated with Ewing and Clarke tests. An individual had ACN if the total score was equal or more than 1 point. Then, we performed a descriptive analysis, to evaluate the relation between ACN and another clinical variables like age and sex using SPSS –program 14.00

Results: ACN prevalence was 30%. The mean age of patients with ACN was 44.26 years (SD 4.18) and did not differ from patients without ACN . Sex of patients with ACN was masculine (58.3%) and did not differ too from patients without ACN. The tests which had abnormal results were Valsalva maneuver in 66%, I/E ratio in 50%, orthostatic hypotension in 8.33% and hand-grip maneuver in 8.33%. No one had abnormal results in 30:15 test. This data reflects a major parasympathetic compromise in our patients.

Conclusions: Prevalence of ACN was 30% in newly-diagnosed diabetics and it was not associated with age and sex. The major compromise was parasympathetic.

Keywords: autonomic cardiac neuropathy, Diabetes, prevalence.

INTRODUCCION

En tiempos en que existe una transición epidemiológica en países subdesarrollados, caracterizada por el marcado incremento en la incidencia de Diabetes tipo 2; este fenómeno representa un serio problema de Salud Pública, debido a la gran variedad de complicaciones tardías asociadas a esta enfermedad de afectación multisistémica.^{1-5,7}

La Diabetes produce anomalías tanto en la reactividad micro y macrocirculatoria, siendo el endotelio vascular el blanco primario del desbalance del metabolismo glucémico. Por otro lado, la disfunción endotelial desempeña un papel importante no sólo en la génesis de la placa de ateroma, sino también en la progresión rápida del proceso aterosclerótico.^{1-5,10}

Esta disfunción precede a la aparición de la placa ateromatosa y se halla presente en individuos con factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión arterial, la dislipidemia, la diabetes, entre otros.^{7,8,10}

Hay evidencias que indican que los niveles de glucosa elevados pueden alterar las propiedades antiaterogénicas y antitrombóticas del endotelio vascular, jugando un rol primordial en la génesis de las complicaciones micro y macrocirculatorias de la diabetes.^{7,10}

La fase inicial del daño endotelial es definido como la perturbación endotelial el cual se refiere a una disfunción reversible caracterizada por un incremento simultaneo de factor de Von Willebrand (vWF) y Factor activador del plasminógeno tisular (tPA) a niveles 2 veces del estándar. Esta perturbación está asociada con un estado protrombótico progresivo y un riesgo incrementado de eventos trombóticos, los cuales a la larga podrían representar un índice pronóstico negativo para los pacientes. ^{7,10,11}

La Diabetes Mellitus es una enfermedad no transmisible que día a día cobra más importancia en la salud pública de nuestro país. Cada vez se requieren establecer estrategias efectivas de intervención tanto para diagnosticarla más oportunamente y evitar llegar hasta sus consecuencias tardías, así como para establecer, corregir y limitar sus complicaciones. ^{7,10,12}

El organismo del paciente diabético, es un ente expuesto constantemente a riesgos y complicaciones donde los más sutiles cambios en su equilibrio lo llevan con más frecuencia a alteraciones irreversibles en las que se comprometen tanto sus funciones elementales como su integridad misma. ^{1-5,7,10}

Se ha demostrado en estudios multicéntricos que la hiperglicemia sostenida está en relación con el mayor número de complicaciones de la diabetes, algunas de éstas, severas e irreversibles. ^{8,11,13-19}

En nuestro país, la prevalencia de Diabetes Mellitus oscila entre el 4.5 y 5.2%, dependiendo de los lugares evaluados. El estudio multicéntrico de Seclén muestra que por ejemplo, la ciudad de Piura es una de las ciudades con mayor prevalencia de Diabetes a nivel nacional. Por otro lado, es frecuente encontrar una fuerte asociación entre Diabetes Mellitus, Hipertensión Arterial, Obesidad, Dislipidemia, y algunas complicaciones asociadas a la Diabetes, sobre todo cuando ésta es mal controlada. ^{12,13-19}

Considerando aún más que en nuestro país, sólo un pequeño porcentaje de pacientes tiene acceso a sistemas de salud, es frecuente encontrar en la práctica diaria, pacientes con complicaciones asociadas a la Diabetes, algunas de ellas, severas y funestas, y que desconocían que eran portadores de esta patología. Pero el espectro de la Diabetes es mayor al que podemos aún imaginar, si recordamos que muchos de los fenómenos de disfunción endotelial y aterosclerosis comienzan en la primera década de la vida. ¹⁷⁻²¹

La **neuropatía autonómica cardiovascular (NAC)** afecta de forma silente a una elevada proporción de diabéticos, los cuales están en riesgo de sufrir una muerte súbita en aquellos estados o condiciones que presuponen una respuesta adaptativa del sistema nervioso autónomo sobre el control cardiovascular y respiratorio como el estrés físico, intervenciones quirúrgicas, infecciones; y probablemente se asocie a la presencia de isquemia o infartos silentes del miocardio en estos pacientes. Cualquier órgano inervado por el sistema nervioso simpático-vagal puede ser afectado por disfunción autonómica (DA), la cual se define como

una disminución en la función del sistema nervioso autonómico periférico expresada a través de su órgano efector. Además, la **NAC** en la diabetes mellitus puede ser dividida en el tipo subclínico en la cual puede ser detectada sólo por pruebas de función autonómica y clínica por la presencia de síntomas y signos.

Los diversos estudios clínicos realizados han señalado una amplia prevalencia de la **NAC**, que oscila entre el 10% y el 80% de los diabéticos examinados. Este insatisfactorio estado del conocimiento de la afección se debe a los diferentes criterios empleados en la selección de las muestras, el relativo escaso número de pacientes evaluados en diferentes regiones del mundo que no permiten una visión más global del grado de afectación de esta complicación, y a la falta de consenso en relación con una batería estandarizada de pruebas autonómicas cardiovasculares. Al margen de estas limitaciones, es generalmente aceptado que afecta a una cuarta parte de los diabéticos tipo 1 y a una tercera parte de los diabéticos tipo 2.

En relación con el empleo de una metodología estandarizada para diagnosticar la **NAC**, en la actualidad existe controversia entre los diversos grupos de investigación destinados a su estudio. En 1988, la Asociación Americana de Diabetes y la Academia Americana de Neurología, se pronunciaron en consenso por la introducción de una batería de 5 pruebas autonómicas cardiovasculares basada en los estudios de Ewing y Clarke. Sin embargo, dicha propuesta ha sido ampliamente criticada por diversos autores por no tener en cuenta la edad en la definición de los rangos de normalidad para las pruebas así como la presencia de errores metodológicos en el registro de los resultados de algunas maniobras.

Posteriormente, en 1992, durante un consenso sobre mediciones estandarizadas en la neuropatía diabética, se recomendaron sólo 3 índices para las pruebas de función cardiovascular, teniendo en cuenta su adecuada sensibilidad, especificidad y reproducibilidad para diagnosticar la **NAC**, pero no se llegó a un acuerdo entre los diferentes investigadores en cuanto a la aceptación para su introducción en la práctica clínica. En consecuencia, en la actualidad es necesaria una real estandarización de los estudios para el diagnóstico de la **NAC**.

En nuestro país no se ha realizado ningún trabajo de investigación que explore este tópico, por lo cual los datos obtenidos serán muy importantes para la medicina nacional y latinoamericana. Estamos convencidos que el compromiso autonómico cardíaco se presenta en individuos diabéticos de manera precoz y precede o acompaña al compromiso estructural asintomático. Es por ello que su precoz detección permitirá identificar a una población en riesgo cuyo seguimiento debería realizarse de manera integral y a intervalos más cortos que los recomendados en esta época.

OBJETIVOS DE LA INVESTIGACION

Objetivos General

-Determinar la prevalencia de neuropatía autonómica cardiaca en los diabéticos tipo 2 recién diagnosticados.

Objetivos específicos

-Determinar la prevalencia de neuropatía autonómica cardiaca en los diabéticos tipo 2 mediante la puntuación de Ewing y Clarke.

-Determinar la asociación entre la presencia de neuropatía autonómica cardiaca y las variables clínicas de sexo y edad.

MATERIAL Y METODOS

DISEÑO DE LA INVESTIGACION:

Tipo de Estudio:

Estudio prospectivo, descriptivo.

Area de estudio: Cardiología No Invasiva, Endocrinología.

Universo y muestra:

Criterios de Inclusión:

-Individuos con reciente diagnóstico de Diabetes Mellitus 2 atendidos en el Consultorio de Endocrinología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Se considerará reciente diagnóstico de Diabetes Mellitus 2, si el diagnóstico de Diabetes ha sido realizado en un tiempo menor o igual a 3 meses hasta la evaluación en este protocolo.

Criterios de Exclusión:

-Edad mayor a 60 años.

-Consumo de fármacos antihipertensivos, antidepresivos y diuréticos en los tres meses anteriores.

-Consumo de sustancias tóxicas:

-Tabaco más de 20 cigarrillos por día, cocaína en cualquier dosis, alcohol más de 60 gramos al día para el caso de los varones y más de 20 gramos al día para el caso de las mujeres

-Enfermedades crónicas:

-Hipertensión Arterial.- 3 mediciones con valores de presión arterial por encima de 130/80 mmHg

- Enfermedad cardiaca o vascular.- por datos de anamnesis
- Insuficiencia Renal Crónica.-con creatinina mayor de 1.5mg %
- Infección por VIH-SIDA.- por datos de anamnesis
- Enfermedades agudas concomitantes
- Historia de infarto de miocardio previo

DEFINICIONES OPERACIONALES

Edad: Se consideró el número de años cumplidos desde que nace un individuo

Sexo: Se consideró el sexo genético de un individuo, es decir masculino o femenino

Perímetro de cintura: Número de centímetros del perímetro por encima de ambas crestas ilíacas.

Diabetes recién diagnosticada: Individuos que acudieron a la evaluación en un tiempo menor o igual a 3 meses de haber sido diagnosticados de Diabetes Mellitus en una evaluación ambulatoria ,

Neuropatía Autonómica Cardíaca: Pacientes con Score de Ewing mayor o igual de 1

Puntuación de Ewing: Es la sumatoria de las puntuaciones obtenidas en cada una de las cinco pruebas que evalúan neuropatía autonómica cardíaca. Para cada una de ellas se considerará cero puntos si es una prueba con resultados dentro de los valores normales, 0.5 si es una respuesta sugestiva con valores en el rango limítrofe o 1 punto si la prueba es claramente positiva. La puntuación de Ewing consta de la prueba de respiración profunda, la toma de frecuencia cardíaca después de la maniobra de Valsalva, prueba de hipotensión ortostática, respuesta de la frecuencia cardíaca al levantarse, y el apretón de manos sostenida

1.-Prueba de respiración profunda: Después de un período de descanso de 15 minutos en posición de pie, se evalúa el electrocardiograma después de 6 respiraciones profundas, con intervalos de duración de los períodos de inspiración y espiración de al menos cinco segundos y sin descanso. La diferencia entre las frecuencias cardíacas máximas y mínimas serán calculadas considerando los promedios de las diferencias en los 6 ciclos respiratorios subsecuentes.

2.-Frecuencia cardíaca después de la maniobra de Valsalva: Después de 15 minutos de descanso en posición de sentado, se llevará a cabo la maniobra de Valsalva que consistirá en la fuerza inspiratoria para vencer la resistencia de 40 mmHg en un esfigomanómetro modificado de mercurio. Se empleará para ello un clip nasal. Después de 15 segundos la presión será abruptamente liberada removiendo la pieza oral y el clip nasal, registrándose un electrocardiograma treinta segundos después. Se calculará el cociente de Valsalva entre el R-R máximo durante la maniobra y el R-R mínimo. Pueden realizarse 3 pruebas con un período de reposo de 2 minutos entre pruebas, considerándose el cociente mayor.

3.-Prueba de hipotensión ortostática: Después de 15 minutos de reposo en posición acostado, se medirá la presión sanguínea sistólica y diastólica con un esfigomanómetro anaeroide calibrado al final del período de reposo y en el minuto 1 y 3 de pasar a la posición de pie. La diferencia entre las presiones será calculada, considerándose para los efectos de la prueba los valores de presión sistólica

4.-Respuesta de la frecuencia cardíaca al levantarse: Se medirá la frecuencia cardíaca durante y después de pasar a la posición de pie. El intervalo 30/15 será calculado como el cociente entre el intervalo R-R en el latido 30 después de ponerse de pie sobre el latido 15 después de ponerse de pie.

5.-Apretón de manos o presión manual sostenida: Se calculará la diferencia en la presión arterial diastólica después de que el sujeto mantenga la posición de "apretón de manos" por un período de 5 minutos. El incremento con relación a la presión diastólica basal, será considerado en esta prueba.

TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCION DE DATOS

1.-Cuarenta pacientes diabéticos recién diagnosticados, es decir aquellos con un tiempo de diagnóstico de Diabetes menor o igual a 3 meses, fueron seleccionados aleatoriamente de los consultorios externos de Endocrinología del Hospital Edgardo Rebagliati Martins.

2.-Estos individuos acudieron al Servicio de Cardiología (piso 11B) para la detección de Neuropatía Autonómica Cardiovascular según el protocolo de Ewing y Clarke. Este protocolo incluyó las siguientes pruebas :

- Razón inspiración/expiración

- Prueba de Valsalva

- Razón 30:15

- Hipotensión ortostática

- Handgrip

La duración aproximada de las pruebas fue de 30 minutos.

3.-Un informe detallado fue entregado a cada paciente al finalizar la evaluación.

6.4. ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE LOS DATOS

-Los resultados obtenidos fueron comparados empleándose:

- Estadística descriptiva

- Pruebas de normalidad: Kolmogorov-Smirnow

- Pruebas para 2 muestras: T de Student o U de Mann Whitney para el caso de variables cuantitativas.

- Prueba de Chi cuadrado con la corrección del Test exacto de Fisher para el caso de variables cualitativas.

- El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS versión 14.00

RESULTADOS

Se evaluaron a 40 pacientes diabéticos recién diagnosticados. La prevalencia de neuropatía autonómica cardíaca fue de 30%. Los pacientes fueron predominantemente de sexo masculino (50.33%), sin registrarse diferencias estadísticamente significativas en lo relacionado a la distribución por sexo de los pacientes sin neuropatía autonómica cardíaca (Tabla 1)

Tabla 1.-Clasificación por sexo

Sexo	con NAC		sin NAC	
Masculino	7	58.3%	20	71.4%
Femenino	5	41.6%	8	28.6%
Total	12	100.0%	28	100.0%

Chi cuadrado: 0.66

Valor de p: 0.417 (p NS)

En la Tabla 2 se clasifican a los pacientes por grupos de edad. El grupo mayoritario estuvo conformado por individuos entre 40 y 50 años de edad (66.66%) para el caso de los pacientes con Neuropatía Autonómica Cardíaca (NAC), seguido del grupo entre 50 y 60 años de edad (25%). Para el caso de los pacientes sin Neuropatía Autonómica Cardíaca, el grupo mayoritario estuvo conformado por individuos entre los 40 y 50 años de edad (71.42%) y entre 50 y 60 años de edad (25%), sin registrarse diferencias estadísticamente significativas para los grupos con NAC y sin NAC.

Además de la categorización de la edad por grupos, se estudió el valor promedio de la misma y su variación con respecto a la media. Así, la edad promedio de los individuos con NAC fue de 44.26 años (DS 4.18) y de los individuos sin NAC de 45.28 años. No se registraron variaciones entre los promedios de edad desde el punto de vista estadístico.

Tabla 2.-Clasificación por grupos de edad

Grupos de edad	con NAC		sin NAC	
40-50 años	8	66.66%	20	71.42%
50-60 años	3	25.0%	7	25.0%
60-70 años	1	8.33%	1	3.58%
Total	12	100.0%	28	100.0%

Chi cuadrado: 0.41

Valor de p: 0.815 (p NS)

Edad promedio NAC: 44.26 años (DS 4.18)

Edad promedio sin NAC: 45.28 años (DS 3.22)

T de student para la diferencia entre promedios de edades: -1.16,
p:0187

Tabla 3.-Distribución de los hallazgos de las pruebas autonómicas

Pruebas	Positiva	Dudosa	Negativa
Razón Inspiración/Espiración	6 (50%)	2 (16.6%)	4 (33.34%)
Maniobra de Valsalva	8 (66.6%)	1 (8.33%)	3 (25.0%)
Razón 30:15	0 (0 %)	0 (0 %)	12 (100.0%)
Hipotensión Ortostática	1 (8.33%)	0 (0 %)	11 (91.67%)
Handgrip	1 (8.33%)	0 (0 %)	11 (91.67%)

Asimismo se evaluó la prevalencia de pruebas positivas en los individuos con **NAC**. Todas estas pruebas estaban incluidas en la batería propuesta por Ewing y Clarke, obteniendo que la maniobra de Valsalva fue la prueba más comúnmente alterada en el 66% de los evaluados con NAC, seguida de la alteración en la razón I/E en el 50% de los evaluados. Se obtuvieron 3 pruebas dudosas, 1 paciente con maniobra de Valsalva alterada (8.33%) y 2 con razón I/E alterada (16.6%). Asimismo en la Tabla 4 podemos observar el comportamiento de cada uno de los individuos con **NAC** según los resultados de las cinco pruebas incluidas en la batería de Ewing y Clarke.

Tabla 4.-Distribución de las pruebas por paciente evaluado

No	Sexo	Edad	R I/E	Valsalva	R 30/15	Hip. Ort	Handgrip
1	M	40	+	+	-	+	+
2	M	42	*	*	-	-	-
3	M	43	+	+	-	-	-
4	M	41	+	+	-	-	-
5	M	42	+	+	-	-	-
6	M	39	-	+	-	-	-
7	M	42	-	-	-	-	-
8	F	44	-	-	-	-	-
9	F	42	+	+	-	-	-
10	F	38	+	+	-	-	-
11	F	39	*	+	-	-	-
12	f	41	-	-	-	-	-

(+): positiva
(-): negativa
(*): dudosa

DISCUSION

El desarrollo de pruebas cardiovasculares simples y no invasivas han ayudado enormemente en la evaluación de la Neuropatía Autonómica Cardíaca. Sin embargo, la mayoría de estos estudios relacionados con la prevalencia de Neuropatía Autonómica Cardíaca, su historia natural, su pronóstico, sus manifestaciones clínicas, sus correlatos fisiopatológicos y su relación con otras complicaciones crónicas de la Diabetes, se han realizado en poblaciones muy pequeñas.^{31,36-39}

La idea de estandarizar esas pruebas ha sido una tarea complicada. La batería de pruebas de Ewing y Clarke, que usamos en el presente estudio, ha sido recomendada por la conferencia de Neuropatía Diabética de San Antonio-Estados Unidos de Norteamérica. La conferencia anterior sólo incluía 3 pruebas y la inclusión de pruebas adicionales ha traído consigo algunos problemas con las técnicas de exploración, las medidas de normalidad o anormalidad y los índices empleados para algunas pruebas como son las pruebas de respiración profunda y la prueba de pie-acostado. Sin embargo, cabe resaltar que las pruebas más comúnmente usadas, validadas y mejor conocidas son la maniobra de respiración profunda, la prueba de pie-acostado, la maniobra de Valsalva y la respuesta de la presión arterial al cambio a la posición de pie.³⁶⁻³⁹

La población de diabéticos recién diagnosticados es pequeña por lo cual la mayoría de estudios a nivel mundial han podido incluir un pequeño número de pacientes. Así, Ducher y colaboradores evaluaron algunas pruebas no invasivas en la exploración de neuropatía diabética, comparándolas con hallazgos de la electrocardiografía de

registro continuo. Los pacientes evaluados quienes fueron 11 pacientes diabéticos, 9 tipo 1 y 2 tipo 2, con una edad promedio de 48 años (DS 5), tuvieron respuestas anormales a las pruebas de la siguiente forma: todos tuvieron una respuesta anormal a las variaciones sistólicas de presión arterial en la posición de pie, 7/11 tuvieron una respuesta anormal en la prueba razón 15:30, 8/11 tuvieron respuestas anormales en la frecuencia cardiaca con la maniobra de Valsalva , 5/11 tuvieron respuestas anormales con la prueba de respiración profunda y 3/11 pruebas anormales en la presión diastólica con el apretón de manos sostenido. Nos llama la atención que en nuestros pacientes, las pruebas anormales fueron predominantemente la maniobra de Valsalva y la razón I/E en 66.6% y 50% de los individuos con **NAC** respectivamente.²⁵

En nuestro estudio, el hallazgo de pruebas anormales, marcadoras de una alteración en el sistema parasimpático, estaría en relación con un compromiso precoz del sistema parasimpático descrito en los pacientes diabéticos recién diagnosticados.²⁸

Esto se aproxima a los hallazgos de Jacob, Costa y Biaggioni de Nashville-Tennessee-Estados Unidos de Norteamérica quienes evaluaron las respuestas de hipotensión ortostática en los pacientes diabéticos, relacionadas directamente con los niveles incrementados de norepinefrina plasmática. Su estudio incluyó a 16 pacientes cuya edad promedio fue de 53 años (DS 4). Todos los pacientes habían tenido episodios presincoales y el 50% de ellos había tenido episodios sincopales. En ellos, la función autonómica vagal que fue determinada por la maniobra de Valsalva y la presencia de arritmia sinusal fue anormal en ambos grupos de diabéticos, el grupo con respuesta hipoadrenérgica y el grupo con respuesta

hiperadrenérgica. Sin embargo, las pruebas de función simpática sólo se encontraron afectadas en el grupo de individuos con respuesta hipoadrenérgica. Nuestros hallazgos y los del grupo de Jacob y colaboradores, estarían en relación con un compromiso simpático posterior y que podría predecirse con niveles plasmáticos menores de norepinefrina plasmática, hormona que en nuestro medio es difícil de dosar.

La variabilidad de la frecuencia cardiaca es una técnica que mide la variabilidad latido a latido de los intervalos RR, la cual es un reflejo de algunos cambios en la actividad autonómica y su impacto en la función cardiovascular.^{1,3} Una reducción en la variabilidad de la frecuencia cardiaca ha sido notada en los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad coronaria y neuropatía autonómica diabética.^{1,9,18,22} Asimismo, muchos factores fisiológicos fundamentales afectan la variabilidad de la frecuencia cardiaca como la edad, los cambios posturales y las horas del día.^{5,8,9,14} La variación circadiana en los dominios de tiempo y de frecuencia han sido correlacionadas con el ritmo circadiano de isquemia ambulatoria y sugieren los cambios relativos en el tono simpático y vagal en diferentes momentos del día que pueden tener relación directa con la severidad de los eventos clínicos. Esos cambios durante el día del balance simpático han sido sugeridos como una posible explicación para la incidencia incrementada de infarto de miocardio en las primeras horas de la mañana.^{1,2,5,8,9,13,14}

Se ha encontrado que la neuropatía autonómica diabética está asociada con una pérdida de la variabilidad de la frecuencia cardiaca. Estos pacientes tienen un pobre pronóstico cardiovascular, con una mortalidad a 5 años de casi el 50%. Algunos

cambios han sido atribuidos a enfermedad micro y macrovascular, sin embargo estos cambios no han sido bien definidos.²¹⁻²³

Nosotros no hemos incluido en el presente estudio la evaluación de la variabilidad de la frecuencia cardiaca. Debemos resaltar que está reconocida su utilidad adicional en la detección de neuropatía autonómica cardiaca, y su capacidad para predecir eventos cardiovasculares futuros, inclusive la muerte, en la población de pacientes diabéticos.^{35,40-44}

También el registro Holter serviría en la población diabética para evaluar la prevalencia de prolongación del intervalo QT, el cual está prolongado si tiene un tiempo mayor de 440 milisegundos.^{9,11,12}

Algunos reportes internacionales como el de Bassin, han reflejado que la pubertad temprana es un período crítico para el desarrollo de neuropatía autonómica cardiaca en pacientes con Diabetes 1.²⁷ Esto nos haría suponer que algunos cambios podrían ocurrir precozmente en pacientes con Diabetes 2.^{4,8} Se ha reportado que en la Diabetes 2, la presencia de una hipotensión ortostática hiperadrenérgica sería un estadio inicial de la neuropatía cardiaca; sin embargo la mayoría de estudios ha mostrado que el compromiso simpático se produce después que el compromiso parasimpático. En nuestra serie sólo un paciente tuvo hipotensión ortostática, pero con valores anormales adicionales de las pruebas razón I/E, maniobra de Valsalva y prueba de Handgrip, datos que estarían a favor de un deterioro autonómico más severo por compromiso precoz de ambos subsistemas. Asimismo, la disfunción autonómica en combinación con un pobre esfuerzo físico sería un mecanismo asociado con un metabolismo alterado de la glucosa y con el desarrollo de diabetes.

Algunas futuras líneas de investigación serían la evaluación adicional de la presencia de neuropatía autonómica según subsistemas involucrados, el índice de masa corporal, el nivel de ejercicio físico realizado así como marcadores nutricionales o marcadores bioquímicos de severidad de la Diabetes.^{2,6,7,10,15,20}

De una manera similar se ha descrito isquemia miocárdica silente en los pacientes con diabetes y se aconseja la evaluación de este parámetro en toda la población diabética, sobre todo aquella con más de 10 años de Diabetes 2 o en un tiempo menor cuando algunos factores de riesgo cardiovascular adicionales están presentes.^{2,7,15-17} La utilidad del estudio Holter sería poder definir algunas variables asociadas con la presencia de neuropatía autonómica cardíaca, las cuales se han asociado a mortalidad y a complicaciones a largo plazo, así como permitir a los investigadores la posibilidad de detectar el compromiso miocárdico por patología coronaria obstructiva también relacionada con la Diabetes descompensada. A la fecha, estamos realizando un subestudio con los pacientes incluidos en el presente protocolo que incluirá los datos de la evaluación Holter.

A pesar de que la detección de la neuropatía autonómica diabética podría valerse de métodos clínicos como los utilizados en el presente estudio, con el sustento adicional de la evaluación Holter, su tratamiento es hasta el momento desconocido, a pesar de que en los últimos años, una gran variedad de estudios clínicos y experimentales han arrojado nuevos conocimientos respecto a su patogenia ²⁻⁸. Algunos de estos conceptos han sido ampliamente aceptados y otros continúan aún siendo fuente de debate. Sin embargo, se acepta que es una complicación

multifactorial. Por ello se postulan algunas posibilidades patogénicas como son las alteraciones en la vía de los polioles, las alteraciones microvasculares endoneurales, la formación de productos finales de la glicolización no enzimática, la derivación de factores neurotrópicos, algunos mecanismos inmunológicos, la presencia del óxido nítrico, entre otros.³⁷⁻³⁹ Nuestra posición es que además de los estudios clínicos en humanos, deberán incrementarse los estudios preclínicos en animales con la finalidad de encontrar el mecanismo principal en su patogenia, tratando de intervenir sobre él y evitar las complicaciones asociadas a ésta.

De esta manera reportamos que las pruebas relacionadas con el compromiso parasimpático de nuestra serie fueron las más frecuentemente alteradas. Conocedores de la importancia de las pruebas adicionales que aporta la electrocardiografía ambulatoria, es que planteamos la necesidad de considerar la utilidad de ambas pruebas no invasivas en el seguimiento oportuno del paciente diabético.

CONCLUSIONES

- 1.-La prevalencia de neuropatía autonómica cardíaca fue de 30% en nuestra serie
- 2.-La edad promedio de los pacientes con neuropatía autonómica cardíaca fue de 44.26 años (DS 4.18) y no difirió significativamente de los pacientes sin esta condición
- 3.-El sexo de los pacientes con neuropatía autonómica cardíaca fue predominantemente el sexo masculino (58.3%) sin encontrarse diferencias significativas en la distribución por sexo de los individuos sin esta condición.
- 4.-Las pruebas alteradas en los pacientes con neuropatía autonómica cardíaca fueron: maniobra de Valsalva en 66%, razón I/E en 50%, hipotensión ortostática en 8.33% y maniobra de Hand-grip en 8.33%. En ninguno de los pacientes con neuropatía autonómica cardíaca se encontró alteración de la prueba 30:15. Esto refleja un compromiso mayoritario del sistema parasimpático en nuestra serie.

RECOMENDACIONES

La atención del paciente diabético debe incluir una evaluación cardíaca integral y periódica. La evaluación clínica y electrocardiográfica deberá ser el pilar de la evaluación cardiológica, con la salvedad de que además de explorar las condiciones asociadas con Diabetes como son Hipertensión Arterial y enfermedad arterial coronaria, es necesario explorar la presencia de neuropatía autonómica cardíaca.

Los métodos no invasivos de exploración de la neuropatía autonómica cardíaca son útiles para determinar si un individuo tiene o no compromiso autonómico cardíaco, y permitir aproximarse al grado de compromiso, simpático o parasimpático asociado. Sin embargo, la evaluación adicional que proporciona el sistema de electrocardiografía ambulatoria debe también tomarse en cuenta con la finalidad de explorar algunos parámetros como variabilidad de la frecuencia cardíaca, variaciones espectrales del intervalo QT electrocardiográfico, e inclusive pruebas de función en dominios espaciales electrocardiográficos de alta y baja frecuencia cuyos resultados permitirán confirmar los hallazgos encontrados en las pruebas no invasivas.

BIBLIOGRAFIA

- 1.-Melidonis A., Dimopoulos V., Lempidakis E., Hatzissavas J., Kouvaras G., Stefanidis A., Foussas S. Angiographic study of coronary artery disease in diabetic patients in comparison with nondiabetic patients. *Angiology* 1999;50 (12):997-1006.
- 2.-Pajunen P., Taskinen M-R., Nieminen M.S., Syväne M. Angiographic severity and extent of coronary artery disease in patients with type 1 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2000; 86:1080-1085.
- 3.-Özeren M., Kaya M., Kar M., Yücel E., Durmaz T. Coronary artery disease incidence between type II diabetic and non-diabetic patients with Leriche syndrome. *Ind J Med Sci* 2003;57(10): 442-449.
- 4.-Sukhija R., Yalamanchili K., Aronow W.S. Prevalence of left main coronary artery disease, of three- or four vessel coronary disease, and of obstructive coronary artery disease in patients with and without peripheral arterial disease undergoing coronary angiography for suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2003;92:304-305.
- 5.-Ledru F., Ducimetière P., Battaglia S., Courbon D., Beverelli F., Guize L., Guermontprez J-L., Diébold B. New diagnostic criteria for diabetes and coronary artery disease: insights from an angiographic study. *J Am Coll Cardiol* 2001;31:1543-1550.
- 6.-Horimoto M., Hasegawa A., Ozaki T., Takenaka T., Igarashi K., Inoue H. Independent predictors of the severity of angiographic coronary atherosclerosis: the lack of association between impaired glucose tolerance and stenosis severity. *Atherosclerosis* 2005;XXX:1-7
- 7.-Islas S, Lifshitz A. Diabetes Mellitus. Editorial Mc Graw Hill México. Segunda Edición. 1999
- 8.-Criqui M, Langer R, Fronker A, Feigelson H. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 1992; 326: 381-386
- 9.-Vaquero M. La aterosclerosis: una enfermedad dinámica de la íntima arterial con una evolución crónica en una fase predecible y otra impredecible. *Medicina Clínica* 1997; 109(6): 229-236
- 10.-O'Brien K, Chait A. Aspectos biológicos de la pared arterial en la aterogénesis. *Clínicas Médicas de Norteamérica* 1994, 1: 43-47
- 11.-González-Clemente J. Diabetes Mellitus no dependiente de Insulina en un área de Barcelona. *Medicina Clínica* 1997; 108 (3): 91-97.
- 12.-Calderón R, Peñaloza J. Diabetes Mellitus en el Perú. Primera Edición. Lima. 1996.

- 13.-Breay P, Managing myocardial infarction in the diabetic patient. En: Endocrinology and metabolism clinics of North America. Volumen 29. Número 4. 2000. 833-842
- 14.- Berger B, Stemstrom G, Sundkvist G. Incidence, prevalence, and mortality of diabetes in a large population. A report from the Skaraborg Diabetes Registry. Diabetes Care 1999; 22 (5): 773-777.
- 15.- Brun E, Nelson R, Bennett P, et al. Diabetes duration and cause-specific mortality in the Verona Diabetes Study. Diabetes Care 2000; 23 (8): 1119-1123.
- 16.- Bertoni A, Saydah S, Brancati F. Diabetes and the risk of infection-related mortality in the U.S. Diabetes Care 2001; 24 (6): 1044-1049.
- 17.- Li Morgan C, Currie C, Peters J. Relationship between Diabetes and mortality. Diabetes Care 2000; 23(8): 1103-1107.
- 18.- Chyun D, Obata J, Kling J, Tocchi C. In-hospital mortality after acute myocardial infarction in patients with Diabetes Mellitus. Am Journ Crit Care 2000; 9 (3): 168-179.
- 19.- Vaccarino V, Parsons L, Every N, Barron H, Krumholz H. Impact of history of Diabetes Mellitus on hospital mortality in men and women with first acute myocardial infarction. Am J Cardiol 2000; 85 (15): 1486-1489.
- 20.- Shindler D, Palmeri S, Antonelli T, Sleeper L, Boland J, Cocke T and Hochman J. Diabetes Mellitus in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: a report from the SHOCK trial registry. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 1097-1103
- 21.- Tenenbaum A, Motro M, Fisman E, Boyko V, Mandelzweig L, et al. Clinical impact of borderline and undiagnosed Diabetes Mellitus in patients with Coronary Artery Disease. Am J Cardiol 2000;86:1363-1366.
- 22.-Burger A., Charlamb M, Sherman H. Circadian patterns of heart variability in normals, chronic stable angina and diabetes mellitus. Int J Cardiol 1999;71: 41-48
- 23.-Spallone V., Menzinger G. Diagnosis of Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Diabetes. Diabetes 1997; 46(Suppl 2) S67-S76
- 24.-Massin M., Withofs N., Ravet F., Gérard P. Circadian rhythm of heart rate variability. Arch Dis Child 2000; 83: 179-182
- 25.-Ducher M., Cerutti C., Gustin MP., Abou-Amara S., Thivolet C., et al. Non invasive exploration of cardiac autonomic neuropathy. Diabetes Care 1999 ; 22 :388-393
- 26.-Veglio M., Giunti S., Stevens L.K., Fuller J.H., Cavallo P. Prevalence of Q-T Interval dispersion in type 1 Diabetes and its relation with cardiac ischemia. Diabetes Care 2002;25: 702-707.

- 27.-Massin M.M., Derkenne B., Tallsund M.; Rocour-Brumioui D., Ernould C., et al. Cardiac autonomic dysfunction in diabetic children. *Diabetes Care* 1999; 22: 1845-1850
- 28.-Jacob G., Costa F., Biaggioni I. Spectrum of autonomic cardiovascular neuropathy in diabetes. *Diabetes Care*. 2003; 26:2174-2180
- 29.-Carnethon M.R.; Jacobs D.R., Sidney S., Liu K. Influence of autonomic nervous system dysfunction on the development of type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 3035-3041.
- 30.-Valensi P.E., Johnson N.B., Maison-Blanche P., Extramania F., Motte G., et al. Influence of cardiac autonomic neuropathy on heart rate dependence of ventricular repolarization in diabetic patients. *Diabetes Care* 2002; 25:918-923
- 31.-Romero Mestre J.C. Recientes avances en la neuropatía autonómica cardiovascular de la Diabetes Mellitus. *Rev Cubana Endocrinol* 1998; 9(2): 149-163.
- 32.-Aytemir K., Aksöyek S., Özer N., Gürlek A., Oto A. QT dispersión and autonomic nervous system function in patients with type 1 diabetes. *Int J Cardiol* 1998;65:45-50
- 33.-Carpeggiani C., L'Abbate A, Landi P., Michelassi C., Raciti M.,et al. Early assessment of heart rate variability is predictive of in-hospital death and major complications after acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2004;96:361-368.
- 34.-Whang W., Bigger J.T. Comparison of the prognostic value of RR-Interval variability after acute myocardial infarction in patients with versus those without Diabetes Mellitus. *Am J Cardiol* 2003; 92:247-251.
- 35.-Mohan Mittal C., Wig N., Mishra S., Deepak K.K. Heart rate variability in human immunodeficiency virus-positive individuals. *Int J Cardiol* 2004; 94: 1-6.
- 36.-Poirier P, Bogarty P., Garneau C., Fortin C., Dumesnil J.G. Preclinical Diabetic Cardiomyopathy: relation of left ventricular diastolic dysfunction to cardiac autonomic neuropathy in men with uncomplicated well-controlled type 2 Diabetes. *Metabolism* 2003; 52(8): 1056-1061.
- 37.-Spezia M., Hathaway D., Tolley P. Cardiovascular autonomic function in healthy adolescents. *Heart and Lung* 2003;32:10-22
- 38.-Momiyama Y., Susuki Y., Ohtomo M., Atsumi Y., Matsuoka K. Cardiac autonomic nervous dysfunction in diabetic patients with a mitochondrial DNA mutation. *Diabetes Care* 2002; 25:2308-2313-
- 39.-May O., Arildsen H. Assessing cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes mellitus. How many tests to use. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2000;14:7-12.

- 40.-Singh J.P., Larson M.G., J.O'Donnell C.J., Wilson P.F., Tsuji H., et al. Association of hyperglycemia with reduced heart rate variability (The Framingham Heart Study) . Am J Cardiol 2000;86:309-312.
- 41.-Kaaver N, Das AK, Agrawal A, Madanmoham V. Cardiovascular autonomic dysfunction in type 2 diabetics diagnosed within six months. J Postgrad Med 2004;50:233-234.
- 42.-Al-Hazimi A., Al-Ama N., Syjamic A., Qosti R., Abdel-Galil K. Time-domain análisis of Heart rate variability in diabetic patients with and without autonomic neuropathy. Annals of Saudi Medicine 2002;22:400-403.
- 43.-Liao D., Carnethon M., Evans G.W., Cascio W.E., Heiss G. Lower heart rate variability is associated with the development of coronary heart disease in individuals with diabetes. Diabetes 2002; 51:3524-3531-
- 44.-Heart Rate Variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task force of the European society of cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. European Heart Journal 1996; 17:354-381.

ANEXOS

A) Ficha Clínica

Edad ____ (años)

Sexo ____

IMC _____

Perímetro de cintura _____ cm

Examen Clínico

POSITIVA DUDOSA NEGATIVA

-Razón inspiración/expiración

-Prueba de Valsalva

-Razón 30:15

-Hipotensión ortostática

-Handgrip

Score de Ewing _____

Neuropatía Autonómica Cardíaca ____ (S-SI N-NO)

**RECOMENDACIONES DE LA ASOCIACIÓN AMERICANA DE DIABETES Y LA
ACADEMIA AMERICANA DE NEUROLOGÍA (1988) PARA LOS ESTUDIOS DE
FUNCIÓN AUTONÓMICA**

<i>Pruebas autonómicas</i>	<i>Sistema explorado</i>
I-Determinaciones de la FC - <i>Maniobra de valsalva</i> - <i>Respiraciones profundas</i> - <i>Ortostasia</i>	Parasimpático
II-Pruebas de control de la PA - <i>Ortostasia activa o pasiva</i> - <i>Dinamómetro (handgrip)</i>	Simpático
III-Pruebas del control sudomotor - <i>Sudación inducida por temperatura</i> - <i>Sudación inducida por agentes químicos (acetilcolina o pilocarpina)</i>	Simpático

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

HOSPITAL NACIONAL "EDGARDO REBABIATI MARTINS" – ESSALUD, LIMA

YO _____; IDENTIFICADO CON DOCUMENTO NACIONAL DE IDENTIDAD (OTROS) Nº _____ HE MANTENIDO UNA REUNIÓN CON EL DR. _____, MÉDICO DEL SERVICIO DE CARDIOLOGIA DONDE VENGO SIENDO ATENDIDO Y ME HA INFORMADO AMPLIAMENTE SOBRE MI ENFERMEDAD, LOS ESTUDIOS Y TRATAMIENTOS QUE ELLA REQUIERE.

PADEZCO DE **DIABETES MELLITUS 2**, ENFERMEDAD QUE PUEDE OCASIONAR UNA SERIE DE COMPLICACIONES A NIVEL DEL CORAZON.

UNA DE ESTAS COMPLICACIONES ES LA ALTERACION DEL SISTEMA AUTONOMO CARDIACO LA CUAL PODRIA ESTAR RELACIONADA CON LA APARICION DE ARRITMIAS Y MUERTE, POR LO QUE SE ME HA PLANTEADO LA NECESIDAD DE REALIZAR CINCO PRUEBAS NO INVASIVAS LAS CUALES DURARÁN APROXIMADAMENTE TREINTA MINUTOS. ESTOS PROCEDIMIENTOS NO ME GENERARAN NINGUNA MOLESTIA NI TAMPOCO NINGUN DOLOR. SE ME HA INFORMADO TAMBIEN QUE DICHS RESULTADOS SERÁN ANALIZADOS Y QUE OBTENDRÉ UN INFORME DETALLADO AL FINALIZAR ESTAS EVALUACIONES.

HE REALIZADO LAS PREGUNTAS QUE CONSIDERÉ OPORTUNAS, TODAS LAS CUALES HAN SIDO ABSUELTAS Y CON RESPUESTAS QUE CONSIDERO SUFICIENTES Y ACEPTABLES. ADICIONALMENTE SE ME HA OFRECIDO INFORMACIÓN ESCRITA.

POR LO TANTO, EN FORMA CONSCIENTE Y VOLUNTARIA DOY MI CONSENTIMIENTO PARA QUE SE ME REALICE UN ESTUDIO DE MONITOREO HOLTER DE LA FRECUENCIA CARDIACA POR 24 HORAS .

FIRMA DEL PACIENTE O RESPONSABLES

DNI

HUELLA DIGITAL

FIRMA DEL MEDICO CMP

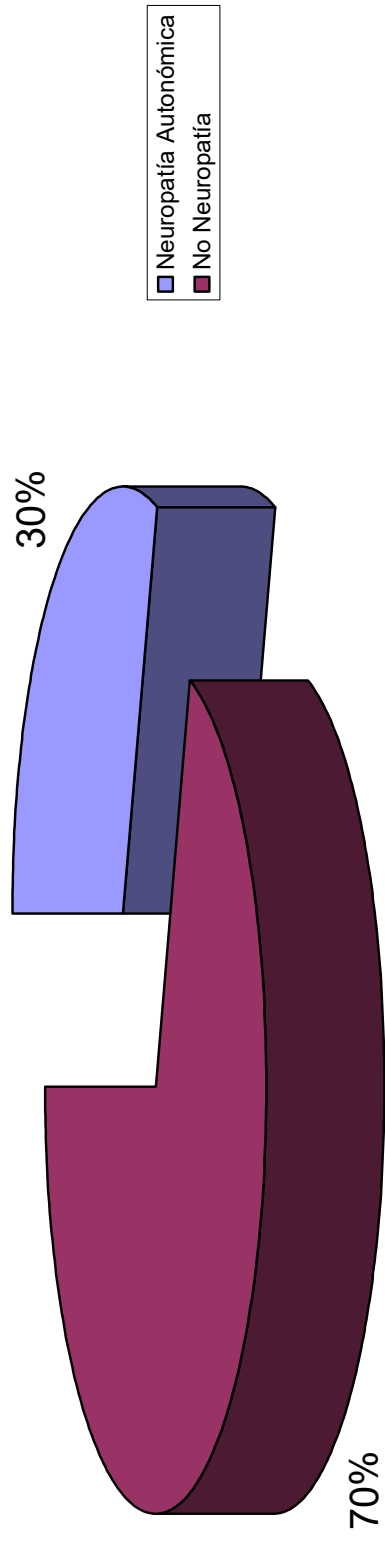
INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

DIABETES MELLITUS 2 : ENFERMEDAD PRODUCIDA POR LA DEFICIENCIA DE INSULINA ENDOGENA, ASOCIADA A COMPROMISO DE LOS SISTEMAS MICRO Y MACROVASCULAR. ESTA RELACIONADA CON UN MAL CONTROL DEL METABOLISMO DE LA GLUCOSA, LO CUAL PUEDE GENERAR UN DAÑO SOBRE ALGUNOS ÓRGANOS COMO EL CORAZÓN, CEREBRO, RIÑÓN Y RETINA ENTRE OTROS

NEUROPATÍA AUTONÓMICA CARDIACA: COMPROMISO CARDIACO ASOCIADO A LA DIABETES CUYA CAUSA NO ESTA BIEN DEFINIDA PERO QUE PODRIA ASOCIARSE EN SU EVOLUCIÓN CON MIOCARDIOPATIA DILATADA (DILATACION ANORMAL DEL CORAZON), ALTERACIÓN DEL RITMO CARDIACO O MUERTE.

SISTEMAS SIMPÁTICO Y PARASIMPÁTICO: CARDIACOS: MIEMBROS DEL SISTEMA NERVIOSO AUTONOMICO. REGULAN LA PRESIÓN ARTERIAL Y FRECUENCIA CARDIACA EN CIRCUNSTANCIAS ESPECIALES . AMBOS PUEDEN DAÑARSE SECUNDARIAMENTE A LA DIABETES MELLITUS.

GRAFICO 1.-PREVALENCIA DE NEUROPATIA AUTONOMICA CARDIACA EN DIABETICOS RECIEN DIAGNOSTICADOS



**GRAFICO 2.-PREVALENCIA DE PRUEBAS ANORMALES EN
PACIENTES CON NEUROPATIA AUTONOMICA CARDIACA**

