

11227



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

170

SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LAS PRUEBAS
DIAGNOSTICAS DE DISAUTONOMIA CARDIOVAS-
CULAR EN PACIENTES DIABETICOS TIPO 2.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO EN LA ESPECIALIDAD EN:

M E D I C I N A I N T E R N A

P R E S E N T A

Juan Gabriel Paredes Saralegui

ASESOR: DR. FRANCISCO RAFAEL ANAYA
MEDICO INTERNISTA



MEXICO, D. F.

SEPTIEMBRE, 2002



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

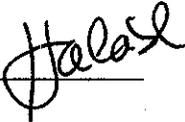
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOJA DE AUTORIZACIÓN.

Dr. José Halabe Cherem.
Jefe de la División de Educación e Investigación Médica
Hospital de Especialidades C.M.N. Siglo XXI.

Firma:



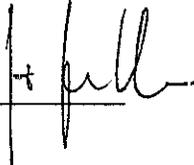
Dr. José Halabe Cherem
Profesor titular del curso de especialización en
Medicina interna. Hospital de Especialidades
C M N. Siglo XXI

Firma:



Dr. Haiko Nellen Hummel.
Jefe del Servicio de Medicina Interna
Hospital de Especialidades C.M.N. Siglo XXI.

Firma:



Dr. Francisco Rafael Anaya
Médico Internista. Asesor de tesis.
Hospital de Especialidades C.M.N. Siglo XXI.

Firma:



Dr. Oscar Orihuela Rodríguez
Cardiólogo. Asesor de Tesis.
Hospital de Especialidades C.M.N. Siglo XXI.

Firma:





DEDICATORIA:

A MIS PADRES, HERMANOS,
ESPOSA E HIJO

INDICE	
TEMA	PAG.
SECCION I	
ANTECEDENTES	1
JUSTIFICACIÓN	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
PREGUNTA	10
HIPÓTESIS	10
OBJETIVOS	10
MATERIAL, PACIENTES Y METODOS	10
DISEÑO	10
UNIVERSO DE TRABAJO	10
VARIABLES	11
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	12
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	12
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	13
PROCEDIMIENTOS	13
PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO	14
CONSIDERACIONES ETICAS	14
RESULTADOS	15
DISCUSIÓN	21
CONCLUSIÓN	22
BIBLIOGRAFIA	23

Sensibilidad y especificidad de las pruebas diagnosticas de disautonomia cardiovascular en pacientes Diabéticos tipo 2.

Juan Gabriel Paredes Saralegui Residente de Medicina Interna Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI.

Dr. Francisco Rafael Anaya Médico Internista Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI.

Introducción: La disautonomia cardiovascular es la disrregulación de la actividad y balance del simpático y parasimpático, los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 de 4 o mas años de diagnóstico la presentan hasta en el 40% cuando se estudian para establecer su diagnóstico, este diagnóstico se basa en las pruebas clinicas autonómicas establecidas por Ewing en 1975 y validadas 10 años después estableciendo que se requiere del conjunto de las pruebas para establecer el diagnóstico (3). Son el patrón de oro hasta el momento actual para establecer el diagnóstico de disautonomia cardiovascular por encima de métodos farmacológicos y de medicina nuclear (5). Se desconoce la sensibilidad y especificidad de estas pruebas en los diabéticos tipo 2 de nuestro medio

Objetivo: Conocer la sensibilidad y especificidad de las pruebas autonómicas descritas por Ewing en pacientes Diabéticos Tipo 2 de nuestro hospital.

Métodos: Se captaron pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, de la consulta de valoración preoperatoria durante un periodo de 6 meses, a quienes se les realizó una historia clinica completa y cuestionario para descartar otras patologías que simulen disautonomia cardiovascular, así como evaluación por el servicio de Oftalmología para Diagnóstico de retinopatía Se les realizaron las pruebas de disautonomia cardiovascular y se clasificaron de acuerdo a los establecido por Ewing. Se compararon con voluntarios sanos con una relación 2 a 1 a quienes de igual forma se les realizaron las pruebas clinicas autonómicas de Ewing

Resultados: Se analizaron un total de 46 personas 30 sanos y 16 pacientes con diabetes mellitus, todos los pacientes con Diabetes Mellitus tuvieron diferentes grados de disautonomia y en el grupo de sanos ninguno presentó diagnostico de disautonomia cardiovascular. Se encontró que una prueba aislada puede ser util para el diagnóstico de disautonomia cardiovascular, con resultados de la respuesta de la frecuencia cardiaca a la respiración profunda de una sensibilidad del 100% y especificidad del 73%, en la respuesta de la frecuencia cardiaca al incorporarse una sensibilidad del 72% y una especificidad del 77%, en la respuesta de la tensión arterial a la contracción sostenida de la mano demostró una sensibilidad del 53% y una especificidad del 72%, y la respuesta de la presión arterial al incorporarse una sensibilidad del 53% y especificidad del 72%. Al analizar en conjunto a las cuatro pruebas encontramos que tiene una sensibilidad del 58% y especificidad del 79%.

Conclusión: La sensibilidad y especificidad de las pruebas clinicas para el diagnóstico de disautonomia cardiovascular descritas por Ewing son diferentes en los pacientes diabéticos tipo 2 de nuestro hospital. Una prueba aislada puede ser util para establecer el diagnóstico de disautonomia cardiovascular.

I.-INTRODUCCION.

DIABETES MELLITUS.

La diabetes mellitus es un conjunto de síndromes caracterizados por hiperglucemia, en cuya génesis participan la predisposición genética y factores ambientales, que causan predominantemente resistencia a la insulina al inicio y después una disfunción de la secreción por glucotoxicidad a nivel de las células Beta del páncreas. El estado metabólico alterado de carbohidratos, proteínas y lípidos y la hiperglucemia persistente producen alteraciones vasculares de pequeños y grandes vasos y daño neuronal a nivel de sistema nervioso autónomo y periférico, constituyendo las complicaciones tardías de la enfermedad (1).

NEUROPATÍA AUTONÓMICA.

El sistema nervioso autónomo controla los sistemas viscerales incluyendo el cardiovascular, gastrointestinal, urinario, función sexual así como la termorregulación.

Los cuerpos celulares de las neuronas autonómicas aferentes se localizan en las raíces de los ganglios dorsales de los nervios craneales y espinales y viajan a través de los nervios simpáticos y parasimpáticos hacia el sistema nervioso central. Las neuronas del sistema nervioso central se localizan desde la corteza cerebral a la médula espinal. Las vías eferentes se divide en componentes simpático y parasimpático.

El sistema nervioso autónomo se encarga de la regulación de las funciones homeostáticas imprescindibles para la supervivencia y se pone de manifiesto cuando se altera la conexión entre la inervación periférica y el control central, dividiéndose estos trastornos en generalizados, segmentarios o focales.

Las manifestaciones clínicas de la neuropatía autonómica dependen de la alteración de el equilibrio normal de la inervación simpático-parasimpático, de la naturaleza de la enfermedad subyacente y de la gravedad y fase de progresión de la enfermedad, así como del órgano afectado (46)

Los trastornos autonómicos más frecuentes y los más significativos desde el punto de vista clínico en general son la hipotensión ortostática, síntomas sugestivos que pueden aparecer al permanecer de pie como son el mareo, la visión borrosa, las náuseas, la pérdida de la audición, la sudoración, la palidez y la debilidad.

Las pruebas autonómicas pueden ser fisiológicas o farmacológicas. Durante las primeras se encuentra la variación de la frecuencia cardíaca con la respiración profunda, respuesta a la maniobra de Valsalva, la función sudomotora, el registro de la presión ortostática, la prueba presora con frío, las cuales se individualizarán y se describirán más ampliamente de acuerdo a la función cardiovascular autonómica. Las pruebas farmacológicas están dirigidas a diferenciar un trastorno periférico de uno central y se basan en determinaciones de metabolitos de norepinefrina y la respuesta de la presión arterial con la infusión de medicamentos como noradrenalina, tiramina y adrenalina, sin embargo estas pruebas farmacológicas no son instrumentos clínicos de rutina. (1).

NEUROPATÍA AUTONÓMICA CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS.

La neuropatía autonómica cardiovascular es la disregulación de la actividad y balance de la función simpática y parasimpática sobre la variabilidad de la frecuencia cardíaca y la presión arterial.

La presentan entre un 20 y 40% de pacientes diabéticos que se estudian para establecer el diagnóstico, lo cual sugiere un importante daño subclínico aún en el diagnóstico reciente de Diabetes Mellitus (39). Se presenta en un período de 10 años de evolución de Diabetes Mellitus. La mortalidad de los diabéticos tipo 1 con neuropatía autonómica cardiovascular excede por 5 años a aquellos que no la presentan, cuando se han realizado estudios incluyendo a la DM tipo 1 y la tipo 2, se observó la relación que existe con la retinopatía, nefropatía, control glucémico y los factores de riesgo cardiovascular. El pronóstico de los pacientes con DM2 es menos caracterizado, estudios

recientes han concluido que la determinación a 5 años predijo la mortalidad cardiovascular a 10 años (15). La mortalidad por infarto del miocardio silenciosa parece ser independiente de la neuropatía autonómica cardiovascular, y cuando se asocian, la morbimortalidad se incrementa significativamente (7), (4). Se conoce que la neuropatía autonómica cardiovascular incrementa el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular debido a la alteración simpátovagal con los siguientes efectos: prolongación del intervalo QTc, incremento de la dispersión del QT, (19), incapacidad de reconocimiento de la angina de pecho, infarto del miocardio silente, disminución de la frecuencia cardíaca, caída de la respuesta cronotrópica al ejercicio, incapacidad para la regulación vasomotora coronaria, disfunción diastólica y sistólica, factor en la cardiomiopatía, incremento del riesgo para las arritmias ventriculares, pérdida de la protección nocturna de infarto de miocardio, altera la regulación circadiana de la presión arterial, incrementa la masa cardíaca, factor de riesgo para microalbuminuria y la nefropatía diabética, afección de la historia natural de la insuficiencia cardíaca congestiva, y causa de inestabilidad hemodinámica durante el período perioperatorio. (15). Parece que el sistema nervioso autónomo juega un importante papel en la estabilidad hemodinámica e influencia el pronóstico de los pacientes sometidos a anestesia y cirugía, la función refleja normal sugieren que los pacientes presentarán menor riesgo de desarrollar alteración hemodinámica durante el periodo perioperatorio, lo que hace indispensable una valoración preoperatoria de la función del sistema nervioso autónomo (2) y es importante hacer notar que la incidencia perioperatoria de hipotensión es un 35% más frecuente que en pacientes sanos, siendo el periodo de mayor riesgo después de la inducción y antes de la incisión quirúrgica, por lo que la valoración preoperatoria es de utilidad para el anesthesiólogo al planear el anestésico para estos pacientes (5). Sin embargo existen estudios que han establecido que el incremento de la inestabilidad hemodinámica durante la inducción de la anestesia no tiene relación con la neuropatía autonómica cardiovascular comparándolo con sujetos sanos y diabéticos sin neuropatía autonómica cardiovascular

diagnosticada por métodos estándar (11), lo que hace suponer que se requieren de mayores estudios sobre el tema.

Existen situaciones clínicas que pueden simular neuropatía autonómica cardiovascular como son: reducción del volumen circulatorio (hemorragia, deshidratación, quemaduras, venas varicosas, posthemodiálisis y postejercicio), incapacidad de respuesta refleja (reposo prolongado en cama, hipertermia), agentes farmacológicos (antidepresivos, diuréticos, bloqueadores adrenérgicos, bloqueadores de los canales de calcio, fenotiazidas, tricíclicos, nitratos, alcohol, insulina, benzodiazepinas, y otros (arritmias, desequilibrio hidroelectrolítico, especialmente hipocalcemia, insuficiencia adrenal, neoplasias y neuronitis infecciosa), así como, patologías como lo es la hipertensión arterial sistémica, insuficiencia renal y tabaquismo. (13).

Se han considerado varios mecanismos que pueden contribuir a la etiopatogenia de la neuropatía autonómica cardiovascular. Se conoce la relación entre las cifras de glucemia con la presentación de neuropatía autonómica cardiovascular, ya que un adecuado control glucémico puede mejorar su curso clínico, pero no su reversibilidad (32). Se han propuesto mecanismos de autoinmunidad con la demostración de autoanticuerpos contra ganglios simpáticos, GAD o fosfatasa de tirosina (IA-2), e ICAs, sin poder hasta el momento establecer su especificidad, ya que se presentan aún en ausencia de disautonomía cardiovascular (34), sin embargo existe una relación entre la seropositividad de anticuerpos contra receptores gangliónicos de acetilcolina y la severidad de la función autonómica sugiriendo que mecanismos autoinmunes intervienen en su patogenia (35). Se ha considerado la relación de los niveles de proinsulina y péptido C en el balance simpato-vagal, pero debido a que la secreción de insulina por la célula beta está regulada por el sistema simpático, dificulta establecer cuando estos niveles se encuentran altos por la disautonomía per sé (16). Por lo anterior los mecanismos etiopatogénicos no están bien esclarecidos y son motivo de investigaciones actuales

DIAGNOSTICO DE NEUROPATÍA AUTÓNOMICA CARDIOVASCULAR.

En la actualidad el diagnóstico de la neuropatía autonómica cardiovascular puede preceder al desarrollo de los síntomas, debido a que se dispone de métodos cuantitativos y cualitativos no invasivos para el estudio de la función del sistema nervioso autónomo.

El estándar diagnóstico son las 5 pruebas de Ewing para establecer la contribución de la disfunción simpática y parasimpática en el paciente diabético, aún en etapas subclínicas (22) Estas pruebas consisten en:

*Pruebas que reflejan el daño cardíaco parasimpático.

- 1 Respuesta de la frecuencia cardíaca a la maniobra de Valsalva: la prueba se realiza con el paciente soplando en una boquilla conectada a un manómetro aneroide o un esfigmomanómetro modificado y manteniéndola a una presión de 40 mmHg por 15 segundos mientras se registra un electrocardiograma continuo. La maniobra se realiza en tres ocasiones con intervalo de 1 minuto entre cada una. La prueba debe de evitarse en pacientes con retinopatía proliferativa, debido al riesgo de hemorragia retiniana. El resultado se expresa como la relación de Valsalva, la cual es la relación entre el intervalo R-R más largo después de la maniobra (reflejando la superación de la bradicardia tras el descanso) a el intervalo R-R más corto durante la maniobra (reflejando la taquicardia durante el esfuerzo), medido con una regla en el trazo electrocardiográfico. El promedio de tres relaciones de Valsalva es tomado como resultado final. Se considera normal un valor ≥ 1.21 , límite de 1.11-1.20, y anormal ≤ 1.10 .
2. Variación de la frecuencia cardíaca (intervalo R-R) durante la respiración profunda: el paciente sentado, calladamente respira profundamente con frecuencia de 6 respiraciones por minuto (5 segundos inhala y 5 segundos exhala) Se registra un trazo electrocardiográfico durante el periodo de respiración profunda, con la utilización de un marcador para indicar el inicio de cada inspiración y espiración. Se mide el máximo y el mínimo intervalo R-R durante cada ciclo respiratorio con una regla y se convierte a latidos

por minuto. El resultado es después expresado como la diferencia entre la máxima y la mínima frecuencia cardíaca para los 6 ciclos medidos en latidos por minuto. Se considera normal un valor ≥ 15 , límite 11-14, y anormal ≤ 10 .

- 3 Respuesta inmediata de la frecuencia cardíaca al levantarse. Se realiza con el paciente acostado calladamente en un sillón mientras se registra un electrocardiograma continuamente. Se le pide al paciente que se levante sin ayuda y el momento en que empieza a levantarse es marcado en el electrocardiograma. El intervalo R-R más corto es alrededor del 15vo latido y el intervalo R-R más largo alrededor del 30vo latido después de iniciar a levantarse es medido con una regla. La característica de la respuesta de la frecuencia cardíaca se expresa como la relación 30:15. Se considera normal un valor ≥ 1.04 , límite 1.01-1.03, y anormal ≤ 1.0 .

*Pruebas que reflejan el daño simpático.

- 4 Respuesta de la presión arterial al levantarse: se realiza por medio de la medición de la presión arterial del paciente con un esfigmomanómetro mientras está acostado calladamente y de nuevo cuando se levanta. La caída postural de la presión arterial se toma como la diferencia entre la presión sistólica acostado y la presión sistólica de pie. Se considera normal un valor ≤ 10 , límite 11-29, y anormal ≥ 30 .
- 5 Respuesta de la presión arterial a la contracción sostenida de la mano: se determina inicialmente la máxima contracción voluntaria de la mano utilizando un dinamómetro. Después se mantiene una contracción de un 30% de la máxima voluntaria, por un período tan largo como sea posible por arriba de 5 minutos. LA presión arterial es medida tres veces antes y a intervalos de 1 minuto durante la contracción. El resultado se expresa como la diferencia entre la más alta presión arterial diastólica durante la contracción y el promedio de la presión diastólica de las tres mediciones de tensión arterial antes de iniciar la contracción. Se considera normal un valor ≥ 16 , límite 11-15, y anormal ≤ 10 .

Desde 1975 que inició Ewing el desarrollo de las pruebas diagnósticas para disautonomía cardiovascular, se validaron 10 años después realizando el diagnóstico de disautonomía cardiovascular a siete mil setenta y cuatro pacientes con diabetes mellitus tipo 2, concluyendo que el utilizar las pruebas de función autonómica provee un diagnóstico objetivo del involucro del sistema nervioso autónomo y ayuda a relacionarse con las anomalías y manifestaciones clínicas, demostrando que el conjunto de las pruebas es mejor que una sola prueba en donde se evaluó la sensibilidad y la especificidad se encontró que la prueba de la respuesta de la frecuencia cardíaca a la respiración profunda tiene una sensibilidad del 60% y especificidad del 93%, con un valor predictivo positivo de 0.9% y un valor predictivo negativo de 0.7%, en la maniobra de valsalva se encontró una sensibilidad de 60% y especificidad de 80% con un valor predictivo positivo de 0.75% y un valor predictivo negativo de 0.66%, en la prueba de la respuesta de la frecuencia cardíaca al incorporarse se encontró una sensibilidad del 66.6% y una especificidad del 100% con un valor predictivo positivo del 1.0% y un valor predictivo negativo del 0.75%, en la prueba de la respuesta de la presión arterial al incorporarse se encontró una sensibilidad de 53.3% y una especificidad del 100%. La prueba de la respuesta de la tensión arterial sostenida de la mano demostró una sensibilidad del 43% y una especificidad del 32% con un valor predictivo positivo de 0.7% y un valor predictivo negativo de 0.54% (3).

El análisis de los resultados consiste en clasificar a los pacientes en 1 de 5 categorías, de acuerdo a los resultados individuales de las pruebas de la siguiente manera: normal (N), todas las pruebas normales o una limítrofe. Involucro temprano (E), una de las tres pruebas de frecuencia cardíaca anormales o dos limítrofes. Involucro definitivo (D), dos o más de las pruebas de frecuencia cardíaca anormales. Involucro severo (S), dos o más de las pruebas de frecuencia cardíaca son anormales, más una o ambas de la presión sanguínea anormales o ambas limítrofes. Patrón atípico (A) cualquier otra combinación anormal de las pruebas. Se han referido a las categorías E, D y S como parasimpática temprana (EPS), parasimpática definitiva (PS), y

parasimpática más adicional simpática (PS+S). Otros autores han sugerido dos sistemas de clasificación para graduar el daño autonómico severo: a) Dando un 0 para resultados normales; $\frac{1}{2}$ para un resultado limítrofe, y 1 para el resultado anormal, dando una calificación del 0 al 5 para cada sujeto sometido a las pruebas b) De acuerdo al número de pruebas definitivamente anormales, dando una calificación del 0 al 5 para cada sujeto (3)

En la actualidad se discute la posibilidad de nuevos métodos para estandarizar el diagnóstico de la neuropatía autonómica cardiovascular con los avances tecnológicos como es el empleo de la centellografía con hidroxiefedrina marcada así como con I123 metaiodobenzylguanidina demostrando anomalías en la inervación miocárdica simpática, sin embargo el significado de estos hallazgos necesitan clarificar cuando se trata de una expresión funcional o cuando de un defecto estructural. El análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca mediante mediciones del intervalo R-R se han postulado para el diagnóstico de la disautonomía, pero sin lograr precisar la secuencia de los eventos del desequilibrio de la fase autonómica con el predominio simpático relativo y sin lograr determinar diferencias entre la DM1 y la DM2. El registro electrocardiográfico de 24 hrs ha establecido datos sobre el ciclo circadiano y el control nervioso cardiovascular y ha establecido una relación entre el patrón circadiano y el balance simpato-vagal en la mortalidad en la población general, sin embargo, existe controversia en cuanto al verdadero significado fisiológico de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (¿Qué parte del sistema nervioso es investigado?) Se han establecido análisis matemáticos de la variabilidad de la frecuencia cardíaca y la presión arterial espontánea con la utilización de un monitor de Finapres con resultados consistentes relacionados con el grado de disfunción autonómica cardíaca, siendo útil en la detección de la neuropatía incipiente en pacientes diabéticos, correlacionado con las pruebas de Ewing (10). Igualmente se han sugerido nuevas pruebas diagnósticas como es el reflejo de inmersión facial (17) Sin embargo, hasta la actualidad solo son aceptadas por consenso las pruebas de Ewing para el diagnóstico y estadificación de la neuropatía autonómica

cardiovascular en el paciente diabético (13), teniendo una sensibilidad que van del 50-60% y una especificidad del 80-100% (17).

II.- JUSTIFICACIÓN.

La neuropatía autonómica es una importante complicación de la Diabetes Mellitus, con implicación de alta incidencia de mortalidad cuando existe afectación cardiovascular. Se estima que puede ser detectada por alteraciones de la función autonómica en por lo menos un cuarto de los pacientes diabéticos tipo 1 y un tercio de los diabéticos tipo 2, cuando se utilizan los métodos de pruebas no invasivas descritas por Ewing al realizarlas en forma intencional, ya que el curso de la patología suele ser subclínico, manifestándose durante situaciones de estrés donde se requiere de la regulación simpatovagal para mantener la homeostasia imprescindible para conservar la vida. Por lo que su determinación tiene implicaciones preventivas y pronósticas para el paciente diabético. Es de gran importancia realizar la validación de estas pruebas en nuestro medio y saber su sensibilidad y especificidad de cada una y en conjunto para conocer su utilidad como método diagnóstico de disautonomía cardiovascular en los pacientes diabéticos tipo 2 de nuestro hospital.

III.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI es un hospital de tercer nivel donde reciben atención pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2. No tenemos datos en nuestros pacientes sobre la prevalencia de neuropatía autonómica cardiovascular. Se cuenta con datos indirectos de complicaciones en pacientes diabéticos cuando se someten a situaciones de estrés como es la cirugía mayor presentando una mortalidad de un 4-8% por causas relacionadas a patología cardiovascular, sin haberse indagado la presencia de disautonomía cardiovascular, que es la principal causa que se refiere en la literatura internacional de estas complicaciones, por lo que se requiere de conocer en los pacientes diabéticos tipo 2 de nuestro medio la sensibilidad y especificidad de las pruebas autonómicas descritas por Ewing,

cardiovascular en el paciente diabético (13), teniendo una sensibilidad que van del 50-60% y una especificidad del 80-100% (17).

II.- JUSTIFICACIÓN.

La neuropatía autonómica es una importante complicación de la Diabetes Mellitus, con implicación de alta incidencia de mortalidad cuando existe afectación cardiovascular. Se estima que puede ser detectada por alteraciones de la función autonómica en por lo menos un cuarto de los pacientes diabéticos tipo 1 y un tercio de los diabéticos tipo 2, cuando se utilizan los métodos de pruebas no invasivas descritas por Ewing al realizarlas en forma intencional, ya que el curso de la patología suele ser subclínico, manifestándose durante situaciones de estrés donde se requiere de la regulación simpatovagal para mantener la homeostasia imprescindible para conservar la vida. Por lo que su determinación tiene implicaciones preventivas y pronósticas para el paciente diabético. Es de gran importancia realizar la validación de estas pruebas en nuestro medio y saber su sensibilidad y especificidad de cada una y en conjunto para conocer su utilidad como método diagnóstico de disautonomía cardiovascular en los pacientes diabéticos tipo 2 de nuestro hospital.

III.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI es un hospital de tercer nivel donde reciben atención pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2. No tenemos datos en nuestros pacientes sobre la prevalencia de neuropatía autonómica cardiovascular. Se cuenta con datos indirectos de complicaciones en pacientes diabéticos cuando se someten a situaciones de estrés como es la cirugía mayor presentando una mortalidad de un 4-8% por causas relacionadas a patología cardiovascular, sin haberse indagado la presencia de disautonomía cardiovascular, que es la principal causa que se refiere en la literatura internacional de estas complicaciones, por lo que se requiere de conocer en los pacientes diabéticos tipo 2 de nuestro medio la sensibilidad y especificidad de las pruebas autonómicas descritas por Ewing,

cardiovascular en el paciente diabético (13), teniendo una sensibilidad que van del 50-60% y una especificidad del 80-100% (17).

II.- JUSTIFICACIÓN.

La neuropatía autonómica es una importante complicación de la Diabetes Mellitus, con implicación de alta incidencia de mortalidad cuando existe afectación cardiovascular. Se estima que puede ser detectada por alteraciones de la función autonómica en por lo menos un cuarto de los pacientes diabéticos tipo 1 y un tercio de los diabéticos tipo 2, cuando se utilizan los métodos de pruebas no invasivas descritas por Ewing al realizarlas en forma intencional, ya que el curso de la patología suele ser subclínico, manifestándose durante situaciones de estrés donde se requiere de la regulación simpatovagal para mantener la homeostasia imprescindible para conservar la vida. Por lo que su determinación tiene implicaciones preventivas y pronósticas para el paciente diabético. Es de gran importancia realizar la validación de estas pruebas en nuestro medio y saber su sensibilidad y especificidad de cada una y en conjunto para conocer su utilidad como método diagnóstico de disautonomía cardiovascular en los pacientes diabéticos tipo 2 de nuestro hospital.

III.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI es un hospital de tercer nivel donde reciben atención pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2. No tenemos datos en nuestros pacientes sobre la prevalencia de neuropatía autonómica cardiovascular. Se cuenta con datos indirectos de complicaciones en pacientes diabéticos cuando se someten a situaciones de estrés como es la cirugía mayor presentando una mortalidad de un 4-8% por causas relacionadas a patología cardiovascular, sin haberse indagado la presencia de disautonomía cardiovascular, que es la principal causa que se refiere en la literatura internacional de estas complicaciones, por lo que se requiere de conocer en los pacientes diabéticos tipo 2 de nuestro medio la sensibilidad y especificidad de las pruebas autonómicas descritas por Ewing,

para investigar su presencia o ausencia y poder establecer una terapéutica y recomendaciones especiales en pacientes con la enfermedad y así poder modificar su curso natural y prevenir sus complicaciones, por lo que surge la pregunta ¿Cuál es la sensibilidad y especificidad de las pruebas autonómicas descritas por Ewing en los pacientes diabéticos tipo 2 de nuestro hospital?.

IV.- HIPÓTESIS.

La sensibilidad y especificidad de las pruebas autonómicas descritas por Ewing es igual a la de los pacientes diabéticos tipo 2 de nuestro hospital

V.- OBJETIVOS.

Conocer la sensibilidad y especificidad de las pruebas diagnósticas autonómicas descritas por Ewing en los pacientes diabéticos tipo 2 de nuestro hospital.

VI.- MATERIAL, PACIENTES Y METODOS.

1 - Diseño:

-Prueba diagnóstica.

2.-Universo de trabajo:

pacientes adultos diabéticos tipo 2 que acuden al servicio de Valoración preoperatoria, en un período de 6 meses

3 - Variables:

VARIABLES INDEPENDIENTES

Diabetes Mellitus tipo 2

VARIABLES DEPENDIENTES

Neuropatía autonómica

4. Descripción de las variables:

para investigar su presencia o ausencia y poder establecer una terapéutica y recomendaciones especiales en pacientes con la enfermedad y así poder modificar su curso natural y prevenir sus complicaciones, por lo que surge la pregunta ¿Cuál es la sensibilidad y especificidad de las pruebas autonómicas descritas por Ewing en los pacientes diabéticos tipo 2 de nuestro hospital?.

IV.- HIPÓTESIS.

La sensibilidad y especificidad de las pruebas autonómicas descritas por Ewing es igual a la de los pacientes diabéticos tipo 2 de nuestro hospital

V.- OBJETIVOS.

Conocer la sensibilidad y especificidad de las pruebas diagnósticas autonómicas descritas por Ewing en los pacientes diabéticos tipo 2 de nuestro hospital.

VI.- MATERIAL, PACIENTES Y METODOS.

1 - Diseño:

-Prueba diagnóstica.

2.-Universo de trabajo:

pacientes adultos diabéticos tipo 2 que acuden al servicio de Valoración preoperatoria, en un período de 6 meses

3 - Variables:

VARIABLES INDEPENDIENTES

Diabetes Mellitus tipo 2

VARIABLES DEPENDIENTES

Neuropatía autonómica

4. Descripción de las variables:

para investigar su presencia o ausencia y poder establecer una terapéutica y recomendaciones especiales en pacientes con la enfermedad y así poder modificar su curso natural y prevenir sus complicaciones, por lo que surge la pregunta ¿Cuál es la sensibilidad y especificidad de las pruebas autonómicas descritas por Ewing en los pacientes diabéticos tipo 2 de nuestro hospital?.

IV.- HIPÓTESIS.

La sensibilidad y especificidad de las pruebas autonómicas descritas por Ewing es igual a la de los pacientes diabéticos tipo 2 de nuestro hospital

V.- OBJETIVOS.

Conocer la sensibilidad y especificidad de las pruebas diagnósticas autonómicas descritas por Ewing en los pacientes diabéticos tipo 2 de nuestro hospital.

VI.- MATERIAL, PACIENTES Y METODOS.

1 - Diseño:

-Prueba diagnóstica.

2.-Universo de trabajo:

pacientes adultos diabéticos tipo 2 que acuden al servicio de Valoración preoperatoria, en un período de 6 meses

3 - Variables:

VARIABLES INDEPENDIENTES

Diabetes Mellitus tipo 2

VARIABLES DEPENDIENTES

Neuropatía autonómica

4. Descripción de las variables:

para investigar su presencia o ausencia y poder establecer una terapéutica y recomendaciones especiales en pacientes con la enfermedad y así poder modificar su curso natural y prevenir sus complicaciones, por lo que surge la pregunta ¿Cuál es la sensibilidad y especificidad de las pruebas autonómicas descritas por Ewing en los pacientes diabéticos tipo 2 de nuestro hospital?.

IV.- HIPÓTESIS.

La sensibilidad y especificidad de las pruebas autonómicas descritas por Ewing es igual a la de los pacientes diabéticos tipo 2 de nuestro hospital

V.- OBJETIVOS.

Conocer la sensibilidad y especificidad de las pruebas diagnósticas autonómicas descritas por Ewing en los pacientes diabéticos tipo 2 de nuestro hospital.

VI.- MATERIAL, PACIENTES Y METODOS.

1 - Diseño:

-Prueba diagnóstica.

2.-Universo de trabajo:

pacientes adultos diabéticos tipo 2 que acuden al servicio de Valoración preoperatoria, en un período de 6 meses

3 - Variables:

VARIABLES INDEPENDIENTES

Diabetes Mellitus tipo 2

VARIABLES DEPENDIENTES

Neuropatía autonómica

4. Descripción de las variables:

para investigar su presencia o ausencia y poder establecer una terapéutica y recomendaciones especiales en pacientes con la enfermedad y así poder modificar su curso natural y prevenir sus complicaciones, por lo que surge la pregunta ¿Cuál es la sensibilidad y especificidad de las pruebas autonómicas descritas por Ewing en los pacientes diabéticos tipo 2 de nuestro hospital?.

IV.- HIPÓTESIS.

La sensibilidad y especificidad de las pruebas autonómicas descritas por Ewing es igual a la de los pacientes diabéticos tipo 2 de nuestro hospital

V.- OBJETIVOS.

Conocer la sensibilidad y especificidad de las pruebas diagnósticas autonómicas descritas por Ewing en los pacientes diabéticos tipo 2 de nuestro hospital.

VI.- MATERIAL, PACIENTES Y METODOS.

1 - Diseño:

-Prueba diagnóstica.

2.-Universo de trabajo:

pacientes adultos diabéticos tipo 2 que acuden al servicio de Valoración preoperatoria, en un período de 6 meses

3 - Variables:

VARIABLES INDEPENDIENTES

Diabetes Mellitus tipo 2

VARIABLES DEPENDIENTES

Neuropatía autonómica

4. Descripción de las variables:

VARIABLES INDEPENDIENTES:

Diabetes Mellitus tipo 2: diagnosticada por los siguientes criterios:

1. Síntomas típicos: poliuria, polidipsia y pérdida de peso sin motivo aparente, y una glucemia igual o superior a 200 mg/dl (11.1 mmol/l) en cualquier momento del día (casual).
2. Glucemia en ayunas (ausencia de la ingesta calórica de 8 hrs como mínimo), con una determinación igual o superior a 126 mg/dl (7.0 mmol/l)
3. Glucemia igual o superior a 200 mg/dl (11.1 mmol/l) a las 2 hrs de la prueba de tolerancia a la glucosa oral.

VARIABLES DEPENDIENTES

1.- Neuropatía autonómica: es la presencia de los siguientes síntomas desencadenados por el ortostatismo y/o que cumpla con los criterios diagnósticos establecidos mediante las pruebas de Ewing.

-Mareo

-Visión borrosa

-Palidez

-Náusea

-Pérdida de la audición

-Debilidad

-Dispersión del QT: refleja la variación regional en la repolarización ventricular, se obtiene mediante la diferencia entre el QT máximo y el QT mínimo obtenido del electrocardiograma de 12 derivaciones, dividido por la raíz cuadrada del número de derivaciones medidas, el cual se ha visto prolongado en los pacientes con falla autonómica pura (32 ± 19 mseg) en comparación a controles sanos (21 ± 5 mseg).

-Criterios Diagnóstico de Ewing: con base a las pruebas clásicas para evaluar la función autonómica cardiovascular, (variación de la frecuencia cardíaca con el ortostatismo, la maniobra de Valsalva y con la respiración profunda, y de la tensión arterial con el ortostatismo y la contracción sostenida de la mano, que evalúan las tres primeras la función parasimpática y las últimas dos la función simpática), se clasifica a los pacientes en 1 de 5 categorías, de acuerdo a los

resultados individuales de las pruebas de la siguiente manera: normal (N), todas las pruebas normales o una límite. Involucro temprano (E), una de las tres pruebas de frecuencia cardiaca anormales o dos límites. Involucro definitivo (D), dos o más de las pruebas de frecuencia cardiaca anormales. Involucro severo (S), dos o más de las pruebas de frecuencia cardiaca anormales, más una o ambas de las pruebas de tensión arterial anormales, o ambas límites. Patrón atípico (A) cualquier otra combinación anormal de las pruebas. Se han referido a las categorías E, D y S como parasimpática temprana (EPS), parasimpática definitiva (PS), y parasimpática más adicional simpática (PS+S). La agrupación de los pacientes para fines estadísticos se interpretará de forma dicotómica como normal y anormal, en el caso de análisis de cada prueba se describirá como anormal cuando se encuentre límite o anormal tanto para el grupo control como para el grupo de casos, y al evaluar las pruebas en conjunto se describirá de la misma forma como normal y anormal, siendo anormal cuando la disautonomía cardiovascular sea atípica, de involucro temprano, involucro definitivo y severa y normal cuando el conjunto de las pruebas se interprete como normal.

CRITERIOS DE INCLUSION

- Pacientes con Neuropatía autonómica con Diabetes Mellitus tipo 2
- Hombres y mujeres
- Mayores de 18 años
- Que acepten participar en el estudio

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Hipertensión arterial sistémica
- Tabaquismo
- Síndrome urémico
- Hemorragia
- Arritmias previas
- Deshidratación
- Quemaduras
- Venas varicosas

resultados individuales de las pruebas de la siguiente manera: normal (N), todas las pruebas normales o una límite. Involucro temprano (E), una de las tres pruebas de frecuencia cardiaca anormales o dos límites. Involucro definitivo (D), dos o más de las pruebas de frecuencia cardiaca anormales. Involucro severo (S), dos o más de las pruebas de frecuencia cardiaca anormales, más una o ambas de las pruebas de tensión arterial anormales, o ambas límites. Patrón atípico (A) cualquier otra combinación anormal de las pruebas. Se han referido a las categorías E, D y S como parasimpática temprana (EPS), parasimpática definitiva (PS), y parasimpática más adicional simpática (PS+S). La agrupación de los pacientes para fines estadísticos se interpretará de forma dicotómica como normal y anormal, en el caso de análisis de cada prueba se describirá como anormal cuando se encuentre límite o anormal tanto para el grupo control como para el grupo de casos, y al evaluar las pruebas en conjunto se describirá de la misma forma como normal y anormal, siendo anormal cuando la disautonomía cardiovascular sea atípica, de involucro temprano, involucro definitivo y severa y normal cuando el conjunto de las pruebas se interprete como normal.

CRITERIOS DE INCLUSION

- Pacientes con Neuropatía autonómica con Diabetes Mellitus tipo 2
- Hombres y mujeres
- Mayores de 18 años
- Que acepten participar en el estudio

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Hipertensión arterial sistémica
- Tabaquismo
- Síndrome urémico
- Hemorragia
- Arritmias previas
- Deshidratación
- Quemaduras
- Venas varicosas

- Posthemodiálisis
- Postejercicio
- Reposo prolongado en cama.
- Hipertermia.
- Uso de fármacos antidepresivos, diuréticos, bloqueadores beta adrenérgicos, bloqueadores de los canales de calcio, fenotiazidas, tricíclicos, nitratos, alcohol, insulina, benzodiacepimas.
- Arritmias
- Desequilibrio hidroelectrolítico, especialmente hipocalcemia.
- Insuficiencia adrenal.
- Neoplasias.
- Neuritis infecciosa.

CRITERIOS DE ELIMINACION

- Pruebas autonómicas inconclusas por cualquier causa.

PROCEDIMIENTOS

Los pacientes diagnosticados con Diabetes mellitus tipo 2 de acuerdo a los criterios del comité de expertos de la American Diabetes Association que acuden a la consulta de VPO y acepten participar en el estudio se les realizará una historia clínica completa, con signología vital basal, se determinarán las patologías concomitantes y complicaciones de la diabetes mellitus, incluyendo la retinopatía diabética con apoyo del servicio de Oftalmología del HECMN S. XXI. Se validarán las pruebas de Ewing realizándolas en personas sanas para verificar la reproducibilidad de los resultados, con la participación de voluntarios dentro del mismo hospital, una vez validado se determinará el diagnóstico de neuropatía autonómica cardiovascular de acuerdo a las 5 pruebas descritas por Ewing en los pacientes diabéticos tipo 2, con la colaboración del servicio de Cardiología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, realizándolas en sus instalaciones.

- Posthemodiálisis
- Postejercicio
- Reposo prolongado en cama.
- Hipertermia.
- Uso de fármacos antidepresivos, diuréticos, bloqueadores beta adrenérgicos, bloqueadores de los canales de calcio, fenotiazidas, tricíclicos, nitratos, alcohol, insulina, benzodiacepimas.
- Arritmias
- Desequilibrio hidroelectrolítico, especialmente hipocalcemia.
- Insuficiencia adrenal.
- Neoplasias.
- Neuritis infecciosa.

CRITERIOS DE ELIMINACION

- Pruebas autonómicas inconclusas por cualquier causa.

PROCEDIMIENTOS

Los pacientes diagnosticados con Diabetes mellitus tipo 2 de acuerdo a los criterios del comité de expertos de la American Diabetes Association que acuden a la consulta de VPO y acepten participar en el estudio se les realizará una historia clínica completa, con signología vital basal, se determinarán las patologías concomitantes y complicaciones de la diabetes mellitus, incluyendo la retinopatía diabética con apoyo del servicio de Oftalmología del HECMN S. XXI. Se validarán las pruebas de Ewing realizándolas en personas sanas para verificar la reproducibilidad de los resultados, con la participación de voluntarios dentro del mismo hospital, una vez validado se determinará el diagnóstico de neuropatía autonómica cardiovascular de acuerdo a las 5 pruebas descritas por Ewing en los pacientes diabéticos tipo 2, con la colaboración del servicio de Cardiología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, realizándolas en sus instalaciones.

PLAN DE ANALISIS ESTADISTICO

La evaluación de la exactitud de una prueba se basa en su relación con alguna forma de saber si la enfermedad está verdaderamente presente o no lo está, por lo que se evaluara de acuerdo a los datos obtenidos para realizar una prueba de dos por dos, se obtendrán datos de sensibilidad y especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo; para valorar el equilibrio que existe de estas mediciones en cada prueba y su conjunto se realizará una curva e características operativas para el receptor (ROC) y decir donde debe de estar el mejor punto de corte

La agrupación de los pacientes para obtener los datos de la prueba de dos por dos y la curva ROC se realizaran teniendo una relación 2-1 entre controles y casos, interpretándose de forma dicotómica como normal y anormal.

VII.- CONSIDERACIONES ETICAS.

El presente trabajo no presenta problema ético importante por tratarse de un diseño observacional, se considerarán las contraindicaciones para realizar las pruebas diagnósticas y se solicitará el consentimiento informado de los pacientes de acuerdo a las normas éticas internacionales para la investigación en humanos. Este trabajo se someterá a la evaluación y autorización del Comité Local de Ética e Investigación del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social.

VIII.- RECURSOS PARA EL ESTUDIO.

Recursos humanos

Médicos Internistas efectuarán el diagnóstico de neuropatía autonómica cardiovascular, asesorados por Médico Internista con maestría realizada en ciencias médicas.

Se contará con la colaboración del servicio de Cardiología del HECMNSXXI para valoración cardiovascular y la realización de pruebas autonómicas en su servicio.

Recursos materiales.

PLAN DE ANALISIS ESTADISTICO

La evaluación de la exactitud de una prueba se basa en su relación con alguna forma de saber si la enfermedad está verdaderamente presente o no lo está, por lo que se evaluara de acuerdo a los datos obtenidos para realizar una prueba de dos por dos, se obtendrán datos de sensibilidad y especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo; para valorar el equilibrio que existe de estas mediciones en cada prueba y su conjunto se realizará una curva e características operativas para el receptor (ROC) y decir donde debe de estar el mejor punto de corte

La agrupación de los pacientes para obtener los datos de la prueba de dos por dos y la curva ROC se realizaran teniendo una relación 2-1 entre controles y casos, interpretándose de forma dicotómica como normal y anormal.

VII.- CONSIDERACIONES ETICAS.

El presente trabajo no presenta problema ético importante por tratarse de un diseño observacional, se considerarán las contraindicaciones para realizar las pruebas diagnósticas y se solicitará el consentimiento informado de los pacientes de acuerdo a las normas éticas internacionales para la investigación en humanos. Este trabajo se someterá a la evaluación y autorización del Comité Local de Ética e Investigación del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social.

VIII.- RECURSOS PARA EL ESTUDIO.

Recursos humanos

Médicos Internistas efectuarán el diagnóstico de neuropatía autonómica cardiovascular, asesorados por Médico Internista con maestría realizada en ciencias médicas.

Se contará con la colaboración del servicio de Cardiología del HECMNSXXI para valoración cardiovascular y la realización de pruebas autonómicas en su servicio.

Recursos materiales.

Electrocardiógrafo: para la toma de electrocardiogramas gráficos para la evaluación de las pruebas parasimpáticas de neuropatía autonómica cardiovascular, el cual se proporcionará por el servicio de Cardiología del HECMNSXXI.

Baumanómetro anaeroide y estetoscopio, el cual se tiene disponible en el servicio de Cardiología del HECMNSXXI

Dinamómetro: para la realización de las pruebas de valoración simpática en el diagnóstico de neuropatía autonómica cardiovascular.

Manómetro de mercurio: para medir la fuerza espiratoria durante la maniobra de Valsalva del diagnóstico de afectación parasimpática de las pruebas diagnósticas de neuropatía autonómica cardiovascular.

Reposet, cama de exploraciones: para la realización de las pruebas autonómicas, se proporcionará por el servicio de cardiología del HECMNSXXI.

Reactivos de laboratorio: para la determinación del estado metabólico basal, se proporcionará por el servicio de Laboratorio Clínico del HECMNSXXI

Ecocardiograma: para verificación de ausencia de cardiopatía isquémica previa al diagnóstico de neuropatía autonómica, será proporcionado y realizado por el servicio de cardiología del HECMNSXXI.

Estudio de tallo y dipiridamol: en caso de requerirse determinación de isquemia residual, se proporcionará por el servicio de medicina nuclear del HECMNSXXI.

IX.- CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

Elaboración, revisión y corrección del proyecto.....	Abril 2001
Autorización y registro.....	Junio 2002
Ejecución de la fase clínica.....	Junio 2002
Descripción del análisis estadístico.....	Septiembre 2002

X.- RESULTADOS.

Se analizaron a 30 personas dentro del grupo de control de las cuales 17 fueron hombres y 13 mujeres, con una edad media en el grupo de hombres de 26.5 años (22-31 años), y una edad media en las mujeres de 24.5 años (21-28 años), en el grupo de pacientes se analizaron a 16 pacientes de

Electrocardiógrafo: para la toma de electrocardiogramas gráficos para la evaluación de las pruebas parasimpáticas de neuropatía autonómica cardiovascular, el cual se proporcionará por el servicio de Cardiología del HECMNSXXI.

Baumanómetro anaeroide y estetoscopio, el cual se tiene disponible en el servicio de Cardiología del HECMNSXXI

Dinamómetro: para la realización de las pruebas de valoración simpática en el diagnóstico de neuropatía autonómica cardiovascular.

Manómetro de mercurio: para medir la fuerza espiratoria durante la maniobra de Valsalva del diagnóstico de afectación parasimpática de las pruebas diagnósticas de neuropatía autonómica cardiovascular.

Reposet, cama de exploraciones: para la realización de las pruebas autonómicas, se proporcionará por el servicio de cardiología del HECMNSXXI.

Reactivos de laboratorio: para la determinación del estado metabólico basal, se proporcionará por el servicio de Laboratorio Clínico del HECMNSXXI

Ecocardiograma: para verificación de ausencia de cardiopatía isquémica previa al diagnóstico de neuropatía autonómica, será proporcionado y realizado por el servicio de cardiología del HECMNSXXI.

Estudio de tallo y dipiridamol: en caso de requerirse determinación de isquemia residual, se proporcionará por el servicio de medicina nuclear del HECMNSXXI.

IX.- CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

Elaboración, revisión y corrección del proyecto.....	Abril 2001
Autorización y registro.....	Junio 2002
Ejecución de la fase clínica.....	Junio 2002
Descripción del análisis estadístico.....	Septiembre 2002

X.- RESULTADOS.

Se analizaron a 30 personas dentro del grupo de control de las cuales 17 fueron hombres y 13 mujeres, con una edad media en el grupo de hombres de 26.5 años (22-31 años), y una edad media en las mujeres de 24.5 años (21-28 años), en el grupo de pacientes se analizaron a 16 pacientes de

los cuales 12 fueron hombres y 4 mujeres con edad media en el grupo de hombres de 66,5 años (51-72 años), y una edad media en las mujeres de 59 años (46-72 años). Todos los pacientes tenían más de 4 años de diagnóstico de diabetes mellitus, y todos tuvieron disautonomía cardiovascular en distintos grados, de acuerdo a la evaluación propuesta por Ewing. En todos los pacientes diabéticos analizados se encontró retinopatía proliferativa lo que los excluyó para realizarles la prueba de la respuesta de la frecuencia cardíaca a la maniobra de Valsalva.

Se encontraron diferencias significativas entre las distintas pruebas autonómicas, siendo la respuesta de la frecuencia cardíaca la que demostró una sensibilidad del 100%, especificidad del 73%, con un valor predictivo positivo de 31% y un valor predictivo negativo del 100% (fig. 1). En la respuesta de la frecuencia cardíaca al incorporarse se encontró una sensibilidad del 72%, especificidad del 77% con un valor predictivo positivo del 50%, valor predictivo negativo del 90% (fig. 2), la respuesta de la tensión arterial a la contracción sostenida demostró una sensibilidad de 53%, especificidad del 72%, un valor predictivo positivo del 56% y un valor predictivo negativo del 80% (fig. 3), la respuesta de la presión arterial al incorporarse demostró una sensibilidad del 53%, especificidad del 72%, con un valor predictivo positivo del 50% y un valor predictivo negativo del 76% (fig. 4).

Al analizar en conjunto a las cuatro pruebas encontramos que tienen una sensibilidad del 58%, especificidad del 79%, con valor predictivo positivo del 62% y un valor predictivo negativo del 76% (fig. 5).

La evaluación del equilibrio existente entre estas pruebas se analizó con la curva ROC que muestra el mejor punto de corte, donde se muestra la prueba diagnóstica ideal para la disautonomía cardiovascular encontrando que es la que más se acerca al cuadrante superior izquierdo siendo la prueba de la respuesta de la tensión arterial al incorporarse. (fig. 6).

Fig. 1 * Fc. Resp.prof.

Crosstab

Count		Fc. Resp.prof.		Total
		1	2	
GPO	1	30		30
	2	11	5	16
Total		41	5	46

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	10.518 ^b	1	.001		
Continuity Correction ^a	7.540	1	.006		
Likelihood Ratio	11.753	1	.001		
Fisher's Exact Test				.003	.003
Linear-by-Linear Association	10.290	1	.001		
N of Valid Cases	46				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 2 cells (50.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1.74

fig. 2 * fc de pie.

Crosstab

Count		fc de pie		Total
		1	2	
GPO	1	27	3	30
	2	8	8	16
Total		35	11	46

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	9.176 ^b	1	.002		
Continuity Correction ^a	7.109	1	.008		
Likelihood Ratio	8.921	1	.003		
Fisher's Exact Test				.004	.004
Linear-by-Linear Association	8.977	1	.003		
N of Valid Cases	46				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 1 cells (25.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3.83

fig. 3 * Ta contracc.

Crosstab

Count		Ta contracc.		Total
		1	2	
GPO	1	6	24	30
	2	9	7	16
Total		15	31	46

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp Sig (2-sided)	Exact Sig (2-sided)	Exact Sig (1-sided)
Pearson Chi-Square	6.240 ^b	1	.012		
Continuity Correction ^a	4.699	1	.030		
Likelihood Ratio	6.132	1	.013		
Fisher's Exact Test				.021	.016
Linear-by-Linear Association	6.104	1	.013		
N of Valid Cases	46				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 5.22

Fig. 4 * TA.de pie

Crosstab

Count		TA.de pie		Total
		1	2	
GPO	1	23	7	30
	2	8	8	16
Total		31	15	46

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	3.377 ^b	1	.066		
Continuity Correction ^a	2.272	1	.132		
Likelihood Ratio	3.309	1	.069		
Fisher's Exact Test				.100	.067
Linear-by-Linear Association	3.303	1	.069		
N of Valid Cases	46				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 0 cells (0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 5.22

Fig. 5 * Interp. De las cuatro pruebas.

Crosstab

Count		Interp.		Total
		1	2	
GPO	1	23	7	30
	2	6	10	16
Total		29	17	46

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	6.870 ^b	1	.009		
Continuity Correction ^a	5.292	1	.021		
Likelihood Ratio	6.836	1	.009		
Fisher's Exact Test				.012	.011
Linear-by-Linear Association	6.721	1	.010		
N of Valid Cases	46				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 0 cells (0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 5.91

ESTA TESIS NO HAY
DE LA BIBLIOTECA

1 Prueba : Sensibilidad 100%, especificidad 73%, valor predictivo positivo 31%, valor predictivo negativo 100%.

2 Prueba: S 72%, E 77%, VPP 50%, VPN 90%.

3 Prueba. S 53%, E 72%, VPP 56%, VPN 80%

4 Prueba: S 53% E 72%, VPP 50%, VPN 76%.

Resultados:

S 58%, E 79%, VPP 62%, VPN 76%

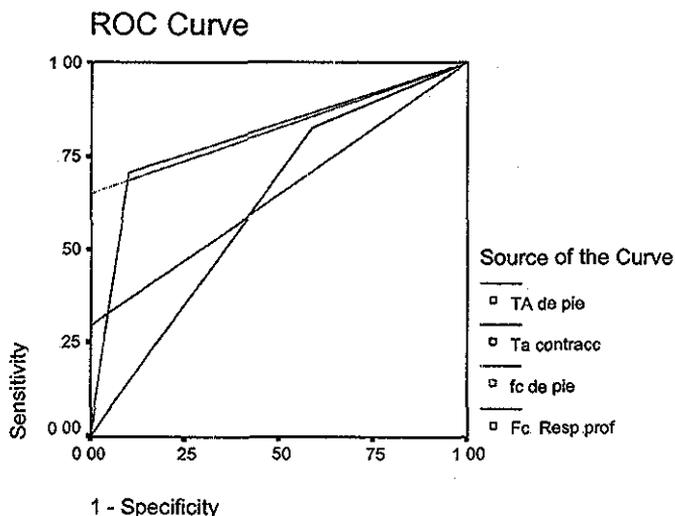
Fig. 6 Curva ROC.

Case Processing Summary

Interp.	Valid N (listwise)
Positive ^a	17
Negative	29

Larger values of the test result variable(s) indicate stronger evidence for a positive actual state

a The positive actual state is 2



Diagonal segments are produced by ties

Area Under the Curve

Test Result Variable(s)	Area
Fc. Resp.prof.	.647
fc de pie	.824
Ta contracc.	.619
TA.de pie	.801

The test result variable(s): Fc. Resp.prof., fc de pie, Ta contracc , TA.de pie has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group. Statistics may be biased.

XI.- DISCUSION.

La decisión de evaluar las pruebas de disautonomía cardiovascular es proveer un diagnóstico objetivo de la disautonomía, y las pruebas clínicas descritas por Ewing son las internacionalmente aceptadas como patrón de oro y su utilidad radica en determinar el diagnóstico en fases subclínicas, y la base de esta aprobación es la experiencia de 10 años con la validación de las pruebas en Edimburgo, nuestros resultados a diferencia de los reportados por Ewing demuestran que una sola prueba tiene adecuada sensibilidad y especificidad para establecer el diagnóstico de disautonomía cardiovascular, siendo la respuesta de la frecuencia cardíaca a la respiración profunda la prueba con mayor sensibilidad y especificidad aun superior al análisis de las cuatro pruebas en su conjunto, estos resultados son contradictorios con los reportados por el grupo de Ewing, en nuestra investigación a diferencia de la de Ewing se excluyeron a los pacientes que tenía patologías que pueden simular una disautonomía cardiovascular, se sabe que las pruebas son edad dependientes y esto puede ser un factor que influya en los resultados de nuestro estudio, de igual forma la cantidad y el periodo de 10 años de estudio realizado en Edimburgo pueden ser factores determinantes en la diferencia de los resultado. Así mismo el análisis realizado en esta investigación fue fundamentalmente de 4 pruebas ya que se encontró contraindicada la maniobra de valsava en todos los pacientes diabéticos analizados y esto no es comparable con la evaluación de las 5 pruebas realizadas por Ewing. De la misma forma se encontró al realizar el análisis del equilibrio que existe entre cada prueba y su conjunto que una sola prueba en este caso la respuesta de la tensión arterial al incorporarse

Area Under the Curve

Test Result Variable(s)	Area
Fc. Resp.prof.	.647
fc de pie	.824
Ta contracc.	.619
TA.de pie	.801

The test result variable(s): Fc. Resp.prof., fc de pie, Ta contracc , TA.de pie has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group Statistics may be biased.

XI.- DISCUSION.

La decisión de evaluar las pruebas de disautonomía cardiovascular es proveer un diagnóstico objetivo de la disautonomía , y las pruebas clínicas descritas por Ewing son las internacionalmente aceptadas como patrón de oro y su utilidad radica en determinar el diagnóstico en fases subclínicas, y la base de esta aprobación es la experiencia de 10 años con la validación de las pruebas en Edimburgo, nuestros resultados a diferencia de los reportados por Ewing demuestran que una sola prueba tiene adecuada sensibilidad y especificidad para establecer el diagnóstico de disautonomía cardiovascular, siendo la respuesta de la frecuencia cardiaca a la respiración profunda la prueba con mayor sensibilidad y especificidad aun superior al análisis de las cuatro pruebas en su conjunto, estos resultados son contradictorios con los reportados por el grupo de Ewing, en nuestra investigación a diferencia de la de Ewing se excluyeron a los pacientes que tenía patologías que pueden simular una disautonomía cardiovascular, se sabe que las pruebas son edad dependientes y esto puede ser un factor que influya en los resultados de nuestro estudio, de igual forma la cantidad y el periodo de 10 años de estudio realizado en Edimburgo pueden ser factores determinantes en la diferencia de los resultado. Así mismo el análisis realizado en esta investigación fue fundamentalmente de 4 pruebas ya que se encontró contraindicada la maniobra de valsava en todos los pacientes diabéticos analizados y esto no es comparable con la evaluación de las 5 pruebas realizadas por Ewing. De la misma forma se encontró al realizar el análisis del equilibrio que existe entre cada prueba y su conjunto que una sola prueba en este caso la respuesta de la tensión arterial al incorporarse

es la prueba ideal para el diagnóstico de esta patología según la curva ROC, estos resultados demuestran que una sola prueba puede ser útil para establecer el diagnóstico de disautonomía cardiovascular. La poca utilidad de la prueba de la respuesta de la tensión arterial a la contracción sostenida puede estar en relación a que es más subjetiva la medición de la fuerza entre cada individuo analizado ya que el empleo de un dinamómetro no garantiza que se realice una fuerza igualmente sostenida durante toda la prueba, lo que implica mayor colaboración del paciente.

El conjunto de las pruebas es útil para determinar los grados de afectación una vez establecido el diagnóstico de disautonomía cardiovascular y es donde encuentra su valía el realizar el total de las pruebas en conjunto, con este estudio se demuestra de igual forma que las pruebas clínicas descritas por Ewing son útiles para establecer el diagnóstico de disautonomía cardiovascular en el paciente diabético tipo 2

XII.- CONCLUSION.

La realización de las pruebas autonómicas descritas por Ewing tienen una sensibilidad y especificidad diferente para establecer el diagnóstico de disautonomía cardiovascular en los pacientes diabéticos tipo 2 de nuestro medio. Es posible establecer el diagnóstico con una prueba aislada y la interpretación del conjunto de las pruebas es útil para establecer los diferentes grados de disautonomía

es la prueba ideal para el diagnóstico de esta patología según la curva ROC, estos resultados demuestran que una sola prueba puede ser útil para establecer el diagnóstico de disautonomía cardiovascular. La poca utilidad de la prueba de la respuesta de la tensión arterial a la contracción sostenida puede estar en relación a que es más subjetiva la medición de la fuerza entre cada individuo analizado ya que el empleo de un dinamómetro no garantiza que se realice una fuerza igualmente sostenida durante toda la prueba, lo que implica mayor colaboración del paciente.

El conjunto de las pruebas es útil para determinar los grados de afectación una vez establecido el diagnóstico de disautonomía cardiovascular y es donde encuentra su valía el realizar el total de las pruebas en conjunto, con este estudio se demuestra de igual forma que las pruebas clínicas descritas por Ewing son útiles para establecer el diagnóstico de disautonomía cardiovascular en el paciente diabético tipo 2

XII.- CONCLUSION.

La realización de las pruebas autonómicas descritas por Ewing tienen una sensibilidad y especificidad diferente para establecer el diagnóstico de disautonomía cardiovascular en los pacientes diabéticos tipo 2 de nuestro medio. Es posible establecer el diagnóstico con una prueba aislada y la interpretación del conjunto de las pruebas es útil para establecer los diferentes grados de disautonomía

XIII.- REFERENCIAS.

1. Harrison's Principles of Internal Medicine Vol. 2 15th ed Braunwald, Fauci, Kasper et al. Mc Garw Hill pag. 2416
2. Advances in Anesthesia Vol. 10. 1993, Mosby-Year Book, Inc. Pag 49-68.
3. Ewing D, Martyn C, Young R, Clarke B. The Value of Cardiovascular Autonomic Function Tests: 10 Years Experience in Diabetes. Diabetes Care 1985; 8: 491-98.
4. Ewing D, Campbell I, Clarke B. Assesment of Cardiovascular Effects in Diabetic Autonomic Neuropathy and Prognostic Implications Annals of Internal Medicine 1988; 92: 308-11
5. Burgos L, Ebert I, Asiddao C, et al. Increased Intraoperative Cardiovascular Morbidity in Diabetics with Autonomic Neuropathy. Anesthesiology 1989; 70: 591-7
6. Ziegler D. Cardiovascular autonomic neuropathy: clinical manifestations and measurement. Diabetes Reviews 1999; 7 (4): 342-57.
7. Valensi P, Sachs R, Lormeau B, et al. Predictive Value of Cardiac Autonomic Neuropathy in diabetic patients With or Without Silent Myocardial Ischemia Diabetes Care 2001; 24: 3339-43.
8. Stevens M, Raffel D, Allman K, et al. Cardiac Sympathetic Dysinnervation in Diabetes. Implications for Enhanced Cardiovascular Risk. Circulation 1998; 98: 961-8.
9. Pfeifer M, Schumer M. Cardiovascular Autonomic Neuropathy. Diabetes Care 1994; 17: 1545-6.
10. Ducher M, Cerutti C, Gustin M, et al. Noninvasive Explopration of Cardiac Autonomic Neuropathy Diabetes Care 1999; 22: 388-93.
11. Cardiovascular Anesthesia: Society of Cardiovascular Anesthesiologists. Cardiovascular Autonomic Dysfunction and Hemodynamic Response to Anesthetic Induction in Patients with Coronary Artery Disease and Diabetes Mellitus. Annesth Analg 1999; 88: 985-91.
12. Hirsch I. The Heart of Diabetes Clinical Diabetes 2000; 18 (4) Editorial
13. Bloomgarden, Z. American Diabetes Association 60th Scientific Sessions, 2000: Cardiovascular disease in diabetes. Diabetes Care 2001; 24: 399-404.
14. Bloomgarden, Z. European Association for the Study of Diabetes Annual Meeting, 1999: Complications of Diabetes. Diabetes Care 2000; 23 (9): 1423-28.
15. Braunwald: Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 6th ed. 2001

16. Ioyry J, Niskanen L, Mantysaari M, et al. Do High Proinsulin and C-Peptide Levels Play a Role in Autonomic Nervous Dysfunction?: Power Spectral Analysis in Patients With Non-Insulin-Dependent Diabetes and Nondiabetic Subjects. *Circulation* 1997; 96: 1185-91.
17. Ariza R, Burgos G, Frati A. Face Immersion Reflex for Diagnosis of Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy. *Archives of Medical Research* 1995; 26 (3): 227-31.
18. Spallone V, Menzinger, G. *Diagnosis of Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Diabetes*. *Diabetes* 1997; 46 (2S):67S-76S
19. Jermendy G. QTc dispersion and risk of cardiac death in peripheral vascular disease: QTc dispersion also occurs in diabetes. *British Medical Journal* 1996; 313 (7064): 1082.
20. Borrmayr S, Castenfors J, Svensson H, et al. Detection of Autonomic Sympathetic Dysfunction in Diabetic Patients. A study using laser Doppler imaging. *Diabetes Care* 1999; 22: 593-7.
21. Utsonomiya K, Narabayashi I, Nakatani Y, et al. I-123 MIBG Cardiac Imaging in Diabetic Neuropathy Before and After Epalrestat Therapy. *Clinical Nuclear Medicine* 1999; 24 (6): 413-20
22. Ewing D, Clarke B. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *British Medical Journal* 1982; 285:916-8.
23. Ziegler D, Schatz H, Conrad F, et al. Effects of Treatment With the Antioxidant alpha-Lipoic Acid on Cardiac Autonomic Neuropathy in NIDDM Patients: A 4-month randomized controlled multicenter trial (DEKAN Study). *Diabetes Care* 1997; 20 (3): 369-73
24. Ziegler D, Gries A. Alpha-Lipoic Acid in the treatment of Diabetic Peripheral and Cardiac Autonomic Neuropathy. *Diabetes* 1997; 46 (2S): 62S-66S
25. Oppenheim U, Kohen-Raz R, Dait a, et al. Postural Characteristics of Diabetic Neuropathy. *Diabetes Care* 1999; 22: 328-32.
26. Srinivasan S, Stevens M, Wiley J. Evidence for Apoptosis and Associated Mitochondrial Dysfunction. *Diabetes* 2000; 49:1932-8.
27. Hicks K, Seifen E, Stimers J, et al. Diabetes with and without ketoacidosis on right atrial pacemaker rate and autonomic responsiveness. *AJP Heart Circ Physiol*; 273 (4): H1888-H1893.

28. Mukkamala R, Mathias J, Mullenl I, et al. System identification of closed-loop cardiovascular control mechanism: diabetic autonomic neuropathy. *Am J Physiol. Regul Integr Compar Physiol*; 276 (3): R905-R912
- 29 Flemming N, Rossing P, Bang L, et al. On the Mechanisms of Blunted Nocturnal Decline in Arterial Blood Pressure in NIDDM With Nephropathy. *Diabetes* 1995; 44: 783-9.
30. Mäkimattila S, Schlenzka A, Mäntysaari M, et al. Predictors of Abnormal Cardiovascular Autonomic Function Measured by Frequency Domain Analysis of Heart Rate Variability and Conventional Tests in Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 1686-93.
- 31 Hauerslev F, Vestbo E, Froland A, et al. Autonomic Neuropathy in Nondiabetic Offspring of Type 2 Diabetic Subjects Is Associated With Urinary Albumin Excretion Rate and 24 h Ambulatory Blood Pressure: The Fredericia Study. *Diabetes* 2001; 50: 630-6.
32. Burger A, Weinrauch L, D'Elia J, Aronson D. Effect of Glycemic Control on Heart Rate Variability in Type I Diabetic Patients With Cardiac Autonomic Neuropathy. *The American Journal of Cardiology* 1999; 84: 687-91
- 33 Lefrandt J, Mulder M, Bosma E, et al. Inverse Relationship Between Blood Glucose and autonomic Function in Healthy Subjects. *Diabetes Care* 2000; 1862 (Cartas).
- 34 Muhr D, Mollenhauer U, Ziegler A, et al. Autoantibodies to Sympathetic Ganglia, GAD, or Tyrosine Phosphatase in Long-Term IDDM With and Without ECG-Based Cardiac Autonomic Neuropathy. *Diabetes Care* 1997; 20: 1009-12
35. Vernino S, Low P, Fealey R, et al. Autoantibodies to Ganglionic Acetylcholine Receptors in Autoimmune Autonomic Neuropathies. *The New England Journal of Medicine* 2000; 343: 847-55.
- 36 Consensus Statement Report and Recommendations of the San Antonio Conference on Diabetic Neuropathy. *Diabetes* 1988; 37: 1000.
- 37 Almog Y, Eliash S, Akselrod. Nonlinear analysis of BP signal. Can it detect malfunctions in BP control?. *The American Physiological Society* 1996. H396-H403.
38. Baroreflex modulation of blood pressure and pressure and heart rate variabilities in rats: assessment by spectral analysis. *The American Physiological Society* 1994:H1993-H2000.

- 39 Di Carli M, Blanco-Batlles D, Landa M, et al. Effects of Autonomic Neuropathy on Coronary Blood Flow in Patients with Diabetes Mellitus. *Circulation* 1999; 100(8): 813-819
- 40 Wheeler I, Watkins P Cardiac Denervation in Diabetes *British Medical Journal* 1973;4: 584-6.
- 41 Bertinieri G, Di Rienzo M, Cavallazzi A, et al Evaluation of baroreceptor reflex by blood pressure monitoring in unanesthetized cats *The American Physiological Society* 1998: H377-83.
- 42 Lantelme P, Cerutti C, Lo M, et al Mechanisms of spontaneous baroreflex impairment in lion hypertensive rats. *The americal Physiological Society*. R920-5
43. Saul P, Berger R, Hui M, et al Transfer function analysis of autonomic regulation II. Respiratory sinus arrhythmia. *The American Physiological Society* H153-61
44. Cerutti C, Ducher M, Lantelme p, et al Assessment of spontaneous baroreflex sensitivity in rats: a new method using the concept of statistical dependence. *The American Physiological Society* R382-8
- 45 Choy A, Lang C, Roden D, et al. Abnormalities of the QI interval in primary disorders of autonomic failure. *American Heart Journal* 1998; 136: 664-71
46. *Textbook of Clinical Neurology* 1999; 1st edition. Goetz C Saunders Company. Pag 351-8