

BIBLIOTECA CENTRAL

11227

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

188

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL GENERAL DR. FERNANDO QUIRÓZ  
GUTIÉRREZ

I.S.S.S.T.E.

**“ UTILIDAD DE LA MEDICIÓN DEL INTERVALO Qtc  
COMO PRUEBA DIAGNÓSTICA PARA DETECTAR Y  
EVALUAR LA SEVERIDAD DE LA NEUROPATÍA  
AUTONÓMICA CARDIACA EN PACIENTES CON  
DIABETES MELLITUS TIPO 2 “**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA EL  
DR. JOSÉ LUIS REYNA SANTES**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD DE  
MEDICINA INTERNA**

MÉXICO, D.F.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

1996 - 2000.

2002

BIBLIOTECA CENTRAL



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

I. S. S. S. T. E.  
SUBDIRECCION GENERAL MEDICA  
H.G. DR. FERNANDO QUIROZ OTZ

FEB. 29 2000

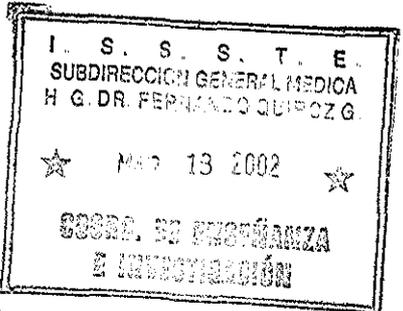


**DR. EMILIO MONTES NÚÑEZ**  
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN MÉDICA

COORD. DE ENSEÑANZA E  
INVESTIGACION



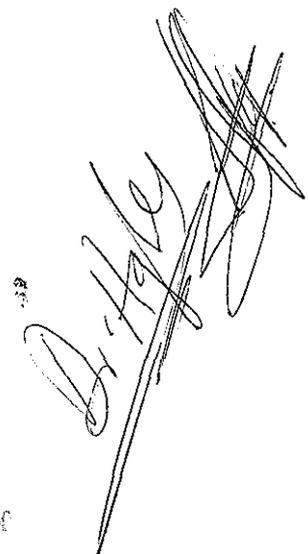
**DR. SERGIO S. VALDÉS ROJAS**  
COORDINADOR DE MEDICINA INTERNA



**DR. HÉCTOR ARREOLA MUCIÑO**  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA Y ASESOR DE  
TÉISIS



**DR. JOSÉ LUIS REYNA SANTES**  
AUTOR DE TESIS



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
T. N. S. S. S.

*Dedicada a:*

*A mis Padres Juanita y José Luis*

*A mi abuelita Tina*

*A mis hermanos Mario, César Daniel y Oscar*

*A mi Amor*

*Gracias por su amor y su apoyo que me han brindado durante toda mi vida..y en mi carrera*

*En agradecimiento*

*Al maestro Luis Fernando Cervantes Avalos pilar invaluable para mi formación como persona y profesionalista.*

*A la Dra. Laura Patricia Sánchez, por estar siempre conmigo.*

*A mis amigos de siempre Carlos, Flor, Rafa, Ciria, Fernando y Jacinto, ustedes sí saben serlo.*

*A la familia Martínez Barragán, gracias Sra. Marina, Don José Guadalupe y Carlos, mi segunda familia.*

*Al Dr. Héctor Arreola Muciño por su amistad y apoyo en la culminación de ésta obra y de mi especialidad.*

*A todos, gracias.*

**CONCLUSIONES:** La medición del intervalo Qtc es una prueba diagnóstica con una pobre sensibilidad pero adecuada especificidad en la NAC de pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

**PALABRAS CLAVE:** DIABETES MELLITUS TIPO 2, Qtc, NEUROPATÍA AUTONÓMICA CARDIACA.

## ABSTRACT

**OBJECTIVE:** Assessment the sensibility, specificity, positive predictive value, negative predictive value of the measurement of the Qtc interval in order to establish the diagnosis of CAN in diabetic patient type 2, and compare against the habitual diagnosis tests.

**MATERIAL AND METHODS:** Prolective, transverse, comparative, with group control, open-label study. To all the subjects carriers out them clinical history and fisical exploration complete in a first visit, subsequently in a second visit carriers out them determination of:

- A) Variation of de heart rate and blood pressure during the Valsalva maneuver.
- B) Changes of the heart rate and blood pressure to the change of position supine – upright.
- C) Changes on the heart rate and the blood pressure to the change of position sit – upright.
- D) Changes on the heart rate of the blood of position of sitdow – upright,
- E) EKG of 12-lead with measurement of the Qtc.

It's considered like positive test for the diagnosis of CAN, if yhe patient were at least an abnormal test. Statiscal Analysis: Univariate: measurs of central tendency and dispersion according to the unit of mensuration of each variable. Bivariate: sensibility, specificity, positive predictive value, negative predictive value, X2 and t student.

Entered 49 patients to the study, 21 in the study group (42.8%), and 28 (57.2%) in the control group. The age average in the study group was 52+- 9 years, and in yhe control group was 37+- 12 years.

The sex distribution in study group male 6 patients (28.5%) and female 15 patients (71.5%); and in the control group male 16 (57.1%) and female 12 (42.9%). The test active position change supine – upright were a sensibility (S) of 61.9%, a specificity (E) of 96.4%, a positive predictive value (PPV) of 92.8% and a negative predictive value (NPV) of 77%; the test active position change supine – upright were a S of 52.8%, a E to 71%, a PPV of 66.6% and a NPV to 80%. The Qtc measurement with a S of 33.3%, a E to 82%, a PPV of 70% and a NPV to 89.2%. Carrier out a second comparison takin gold standard to active position change supine – upright and active position changes beeseching – upright test with next results: a S was 38.4%, the E of 82.9%, the PPV to 70% and the NPV to 89.2%; and a S to 44.4%, a E of 75%, the PPV of 57.1% and the NPV of 64.2%.

**CONCLUSIONS:** The measurement of the Qtc is a diagnosis test of CAN with an unfortunate sensibility but adecuate specificity in the of patient with diabetes mellitus type 2.

**KEY WORDS:** DIABETES MELLITUS TYPE 2, Qtc, AUTONOMIC NEUROPHATY.

## INTRODUCCIÓN

El intervalo  $Q_t$  en un electrocardiograma de superficie (ECG), es una medida indirecta de la despolarización y repolarización miocárdica. Las alteraciones en el intervalo  $Q_t$ , que indican una repolarización anormal, han sido relacionadas con el desarrollo de arritmias ventriculares, principalmente en los síndromes de  $Q_t$  largo, y después de un infarto al miocárdio. Existen cambios pronunciados en el balance autonómico durante el sueño, condicionado por incremento del tono parasimpático o un descenso del tono simpático, o ambos, dependiendo de la fase del sueño. Existen también variaciones diurnas en las catecolaminas endógenas, todos éstos factores pueden influir en la repolarización ventricular(1).

Recientemente se ha incrementado el interés por obtener información clínica del intervalo  $Q_t$  del ECG. Una de las razones es la asociación entre  $Q_t$  prolongado y arritmias ventriculares graves. Varios factores influyen en el intervalo  $Q_t$ , incluyendo alteraciones electrolíticas, y drogas. El efecto de la actividad del sistema nervioso autónomo en el intervalo  $Q_t$  ha sido ampliamente establecido (2).

En un gran porcentaje de pacientes con diabetes mellitus se puede identificar una perturbación en la regulación autonómica del sistema cardiovascular por medio de pruebas reflejas no invasivas.

Además, se han reportado paro cardiorespiratorio y muerte súbita en pacientes diabéticos con evidencia clínica de neuropatía autonómica, aunque la relación entre la neuropatía y los eventos catastróficos es incierta (3).

Flegelman et al, y Merdler et al sugirieron que las alteraciones en el intervalo  $Q_t$  en el paciente diabético, son el resultado de la neuropatía autonómica. Kahn et al, en 1978, demostraron la existencia de una relación directa entre la severidad y la neuropatía con el grado de prolongación del intervalo  $Q_t$  en pacientes diabéticos sin cardiopatía isquémica (4). Datos similares fueron reportados por Bellavere et al en 1988 (5).

Existen estudios contradictorios acerca de la utilidad de la medición del intervalo  $Q_t$ , los cuáles afirman o niegan los beneficios probables obtenidos de su medición, para establecer el diagnóstico de neuropatía autonómica cardíaca (NAC), en pacientes diabéticos tipo 2 (2,4,5,6,7,8).

Actualmente el diagnóstico de NAC se establece mediante varias maniobras clínicas como son las respiraciones profundas, cambios ortostáticos de la frecuencia cardíaca, cambios ortostáticos de la presión arterial sistólica y diastólica, excreción de albúmina y medición del diámetro pupilar.

Por lo que el diseño del presente estudio cuyo objetivo fue determinar la sensibilidad, especificidad, valor productivo positivo, valor productivo negativo de la medición del intervalo  $Q_t$  para establecer el diagnóstico de NAC en pacientes diabéticos tipo 2, y compararlos contra las pruebas habituales.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio prolectrivo, transversal, comparativo, con grupo control, abierto.

Se incluyeron pacientes de la consulta externa del club del diabético del Hospital General " Dr. Fernando Quiróz Gutiérrez ", y un grupo de pacientes no portadores de diabetes mellitus. Los cuáles otorgaron su consentimiento informado por escrito previo a su inclusión en el estudio.

Los criterios de inclusión fueron:

1. Pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2.
2. Género femenino o masculino.
3. Pacientes sin antecedentes de patología cardiovascular, sin alteraciones electrolíticas, farmacológicas o congénitas del sistema nervioso autónomo.
4. Sin nefropatía diabética en fase terminal.
5. Pacientes sin incapacidad física que les limite la realización de alguna de las pruebas.

A todos los sujetos del estudio se les realizó historia clínica y exploración física completa en una primera cita, posteriormente en una segunda cita se les realizó determinación de:

- A. Variación de la frecuencia cardiaca durante la respiración profunda.
- B. Respuesta de la frecuencia cardiaca y de la presión arterial al cambio de posición decúbito – de pie.
- C. Respuesta de la frecuencia cardiaca y de la presión arterial al cambio de posición sentado – de pie.
- D. Respuesta de la frecuencia cardiaca y de la presión arterial al cambio de posición cuclillas – de pie.
- E. Electrocardiograma de 12 derivaciones con medición del intervalo Qtc.

Se consideró como prueba positiva para el diagnóstico de NAC si la división del intervalo R-R más largo entre el más corto era menor o igual a 1.20segundos para la prueba de respiraciones profundas y si era menor o igual a 1.00 para las pruebas de decúbito – de pie, sentado – de pie y cuclillas – de pie, y para el intervalo Qtc si éste era mayor o igual a 433msegundos.

Se realizó el diagnóstico de NAC si presentaban una o más pruebas positivas.

Análisis estadístico: Univariado: medidas de tendencia central y dispersión de acuerdo a la unidad de medición de cada variable. Bivariado: sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo de cada una de las variables, X<sup>2</sup>, t student.

## RESULTADOS

Ingresaron un total de 49 pacientes, de los cuáles 21 pacientes fueron portadores de diabetes mellitus (42.8%), y 28 en el grupo control (57.2%). La edad promedio en el grupo de diabéticos fue de 52+- 9 años, mientras en el grupo control fue de 37+- 12 años.

La distribución por sexo en el grupo de diabéticos masculinos 6 pacientes (28.5%) y femeninos 15 pacientes (71.5%); en el grupo control masculino 16 sujetos (57.1%) y femeninos 12 sujetos (42.9%).

Los puntajes obtenidos en cada una de las pruebas realizadas tuvieron los siguientes valores: en el grupo de diabéticos la prueba cambio de posición acostado – de pie con un puntaje promedio de 1.01+- 0.09 segundos, contra 1.31+- 0.1seg. en el grupo control ( $p=0.001$ ); a la prueba cambio de posición sentado – de pie en el grupo diabético con un puntaje promedio de 1.01 +- 0.05 seg. y en el grupo control promedio de 1.04 +- 0.05 seg. ( $p=0.08$ ); la prueba de cambio de posición cuclillas – de pie en el grupo de diabéticos con un puntaje promedio de 1.07 +- 0.12 seg. contra 1.13 +- 0.13 seg. en el grupo control ( $p=0.04$ ); la prueba de las respiraciones profundas en el grupo de diabéticos con un puntaje promedio de 1.15 +- 0.16 seg. , y en el grupo control promedio de 1.28 +- 0.13 seg. ( $p=0.002$ ).

Mientras que los valores obtenidos en la medición del Qtc en el grupo de diabéticos con un promedio de 473 +- 66 contra 395 +- 44 mseg. ( $p=0.01$ ).

El número de pruebas alteradas en cada uno de los grupos fue: prueba cambio de posición acostado – de pie 13 en el grupo de diabéticos, contra 1 en el grupo control; prueba cambio de posición sentado – de pie 11 en el grupo de diabéticos contra 8 en el grupo control; prueba cambio de posición cuclillas – de pie 9 en el grupo de diabéticos, y 0 en el grupo control.

El número de pruebas alteradas en la maniobra de respiraciones profundas en el grupo de diabéticos fue de 16, mientras en el grupo control se encontró 8 pruebas alteradas.

Con relación al Qtc se encontraron 7 mediciones alteradas, contra 3 en el grupo control.

La prueba cambio de posición acostado – de pie tuvo una sensibilidad (S) de 61.9%, una especificidad (E) de 96.4%, un valor predictivo positivo (VPP) de 92.8% y un valor predictivo negativo (VPN) de 77%; la prueba de cambio de posición sentado – de pie con una S de 52.8%, una E de 71.4%, una VPP de 57.8% y un VPN de 66.6%; la prueba de cambio de posición cuclillas – de pie con una S de 42.8%, una E de 100%, un VPP de 100% y un VPN de 70%; la prueba de las respiraciones profundas con una S de 76.1%, una E de 71%, un VPP de 66.6% y un VPN de 80%. Mientras que el Qtc mostró una S de 33.3%, una E de 82%, un VPP de 70% y un VPN de 89.2%.

Se realizó una segunda comparación tomando como estándar de oro a las pruebas de cambio de posición acostado – de pie y cambio de posición cuclillas – de pie a partir de contar con la especificidad más alta contra el Qtc con los siguientes resultados, al tomar como estándar de oro al cambio de posición acostado – de pie la S fue de 34.4%, la E de 82.9%, el VPP de 70% y el VPN de 89.2%. Mientras que cuándo se empleó como estándar de oro a la prueba de cambio de posición cuclillas – de pie la S fue de 44.4%, la E de 75%, el VPP de 57.1% y el VPN de 64.2%.

## DISCUSION Y CONCLUSIONES

Varios investigadores han reportado que el 50% de todos los pacientes diabéticos con una evolución igual o mayor de 25 años presentan neuropatía autonómica. Ewing et al demostraron en 1976, que los pacientes con NAC tienen un pronóstico pobre, con una incidencia elevada de muerte súbita, infarto al miocárdio silencioso, e insuficiencia renal. En un gran porcentaje de pacientes con diabetes mellitus, se puede identificar una perturbación en la regulación autonómica del sistema cardiovascular por medio de pruebas reflejas no invasivas (6).

Flugelman et al, y Merdler et al sugirieron que las alteraciones en el intervalo Qt en el paciente diabético son un resultado de la neuropatía autonómica. Kahn et al, en 1987, demostraron la existencia de una relación directa entre la severidad de la neuropatía con el grado de prolongación del intervalo Qt en pacientes diabéticos sin cardiopatía isquémica (4). Datos similares fueron reportados por Bellavere et al en 1988 (5).

Existen estudios contradictorios acerca de la utilidad de la medición del intervalo Qt los cuáles afirman o niegan los beneficios probables obtenidos de su medición, para establecer el diagnóstico de neuropatía autonómica cardíaca (NAC) en pacientes diabéticos tipo 2 (2,4,5,6,7,8).

Actualmente el diagnóstico de NAC se establece mediante varias maniobras clínicas como son la variación de la frecuencia cardíaca con la respiración profunda, cambios ortostáticos de la frecuencia cardíaca, cambios ortostáticos de la presión arterial sistólica y diastólica, excreción de albúmina, medición del diámetro pupilar (6).

Nuestros hallazgos mostraron que las pruebas estándar empleadas para el diagnóstico de NAC presentan grandes defectos, la sensibilidad de las mismas es pobre, ya que en 3 de ellas fue menor del 80%, aunque en 2 la especificidad fue mayor del 95% (cambio de posición acostado – de pie 96.8% y cambio de posición cuclillas – de pie 100%), lo que nos permite descartar adecuadamente a los pacientes no portadores de ésta patología.

Por otra parte las determinaciones del Qtc en nuestro estudio correlaciona con los hallazgos de otros autores como Gonin (4), Bellavere (5) quienes refieren que ésta prueba diagnóstica de NAC es altamente específica pero pobremente sensible, la sensibilidad encontrada en nuestro estudio fue de 33.3% y la especificidad del 82.9%.

Sin embargo otros autores como Bravenboer (6) no es una herramienta útil en el diagnóstico de NAC, lo cuál podría ser apoyado por el segundo análisis en nuestro estudio en el cuál empleamos como estándar de oro a las pruebas más específicas como fueron las del cambio de posición acostado – de pie y cuclillas – de pie en donde encontramos para el Qtc una sensibilidad del 38.4% pero una especificidad del 75% con la primera prueba, y al comparar con la segunda prueba la S fue de 44.4% y la E del 75%.

Otra situación que podría explicar éstos resultados es el tamaño de la muestra ya que es pequeña y permite que la variabilidad biológica pueda establecer sesgos aleatorios.

Por lo que concluimos que la medición del Qtc como diagnóstico de NAC tiene una pobre sensibilidad y moderada especificidad, y que es necesario continuar con el estudio hasta completar una muestra significativa para corroborar o rebatir nuestros resultados.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

<b>PRUEBA DIAGNÓSTICA</b>	<b>DIABETES MELLITUS</b>	<b>CONTROL</b>	<b>VALOR DE P</b>
<b>ACOSTADO - DE PIE</b>	1.01 +- 0.09*	1.31 +- 0.1*	0.0001
<b>SENTADO - DE PIE</b>	1.01 +- 0.05*	1.04 +- 0.05*	0.08
<b>CUCLILLAS - DE PIE</b>	1.07 +- 0.12*	1.13 +- 0.13*	0.04
<b>RESPIRACIONES PROFUNDAS</b>	1.15 +- 0.16*	1.28 +- 0.13*	0.002
<b>Qtc</b>	<b>473 +- 66&amp;</b>	<b>395 +- 44&amp;</b>	<b>0.01</b>

Cuadro 1. Puntajes obtenidos para cada prueba diagnóstica.

\* Segundos.

& msegundos

<b>PRUEBA DIAGNÓSTICA</b>	<b>DIABETES MELLITUS</b>		<b>CONTROL</b>		<b>TOTAL</b>
	<b>ANORMAL</b>	<b>NORMAL</b>	<b>ANORMAL</b>	<b>NORMAL</b>	
<b>ACOSTADO - DE PIE</b>	13	8	1	27	49
<b>SENTADO - DE PIE</b>	11	10	8	20	49
<b>CUCLILLAS - DE PIE</b>	9	12	0	28	49
<b>RESPIRACIONES PROFUNDAS</b>	16	5	8	20	49
<b>Qtc</b>	<b>7</b>	<b>14</b>	<b>3</b>	<b>25</b>	<b>49</b>

Cuadro 2. Número de pruebas diagnósticas alteradas por grupo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bexton RS, Vallin HO, Camm AJ. Diurnal variation of the Qt interval – influence of the autonomic nervous system. *Br Heart J* 1986; 55: 253-258.
2. Ahnve S, Vallin H. Influence of the heart rate and inhibition of autonomic tone on Qt interval. *Circulation* 1982; 65 (3): 435-439.
3. Khan JK, Sisson JC, Vinik AI. QT interval prolongation and sudden cardiac death in diabetic autonomic neuropathy. *J. Clin Endocrinol metab* 1987; 64: 751-754.
4. Gonin JM, Kadrofske MM, Schmaltz S, Bastyr EJ, Vinik AI. Corrected QT interval prolongation as diagnosis tool for assessment of cardiac autonomic neuropathy in diabetes mellitus. *Diabetes care* 1990; 13 (1): 68-71.
5. Bellavere F., Ferri M, Guarini L, Bax G, Piccoli A, Cardone C, Fedele D. Prolonged QT period in diabetic autonomic neuropathy: A possible role in sudden cardiac death. *Br Heart J* 1998; 59: 379-383.
6. Bravenboer B, Hendricksen PH, Oey LP, Gispen WH, van Huffelen AC, Erkelens DW. Is the corrected Qt interval reliable indicator of the severity of diabetic autonomic neuropathy?. *Diabetes care* 1993; 16 (9): 1249-1253.
7. Toyry JP, Niskanen LK, Mantysaari MJ, Lansimies EA, Uusitupa M, Occurrence, predictors and clinical significance of autonomic neuropathy in NIDDM. Ten-year follow-up from the diagnosis. *Diabetes* 1996; 45: 308-315.
8. Sawicki PT, Dahne R, Bender R, Berger M. Prolonged Qt interval as a predictor of mortality in diabetic nephropathy. *Diabetologia* 1996; 39: 77-81.
9. Shimabukuro M, Chibana T, Yoshida H, Nagamine F, Komiya Y, Takasu N. Increased Qt dispersion and cardiac adrenergic dysinnervation in diabetic patient with autonomic neuropathy. *Am J Cardiol* 1996; 78: 1057-1059.
10. Dekker JM, Feskens EJM, Schouten EG, Klootwijk P, Pool J, Kromhout D. Qtc duration is associated with levels of insulin and glucose tolerance. The Zutphen elderly study. *Diabetes* 1996; 45: 376-380.
11. Uusitupa M, Siitonen O, Pyorala K, Aro A, Hersio K, Penttila Y, Voutilainen E. The relationship of cardiovascular risk factors to the prevalence of coronary heart disease in newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetologia* 1985; 28: 653-559.
12. De Bruyne MC, Hoes AW, Kors JA, Dekker Hofman A, Van Bommel JH, Grobbee DE. Prolonged Qt interval: A tricky diagnosis. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1300-1304.

13. Vicent GM, Timothy KW, Leppert M, Keating M. The spectrum of symptoms and Qt interval in carriers of the gene for the long Qt syndrome. N England J Med 1992; 327: 846-853.

14. Peters RW, Byington RP, Barker A, Yusuf S, Prognostic value of prolonged ventricular repolarization following myocardial infarction : The Bhat experience. J clin epidemiol 1990; 43 (2): 167-172.

15. Campbell Cowan J, Yusoff K, More M, Amos PA, Gold AE, Bourke JP, Tansuphaswadikul S, Campbell RWF. Importance of lead selection Qt interval measurement. Am J cardiol 1998; 61: 83-87.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN