

11227
236

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**RELACION ENTRE NEUROPATIA AUTONOMICA
CARDIOVASCULAR Y LOS NIVELES DE
HEMOLOBINA GLUCOSILADA EN PACIENTES
CON DIABETES MELLITUS TIPO 2**

T E S I S

Que para obtener el título de la Especialidad en

MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A

Elpidia Vela Martínez

Asesor: Dr. Oscar Orihuela Rodríguez. Cardiólogo.

México, D.F.

Agosto 2002

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



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.

DEDICATORIA:

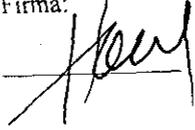
Esta tesis la dedico principalmente a mis PADRES, con un enorme agradecimiento por todo el apoyo que siempre me han brindado, por su cariño, sus consejos, su ejemplo, por las alegrías y las tristezas que hemos compartido. A mis hermanos Judith, Luciano y Toño, porque ustedes me han mostrado el camino para seguir adelante venciendo la adversidad. A Ricardo por tu ayuda incondicional y por estar a mi lado en todo momento. Un agradecimiento especial a los médicos que más admiro por su sabiduría y comprensión, Dr. José Halabe Cherem y Haiko Nellen Hummel. Al Dr. Oscar Orihuela Rodríguez por su gran disposición de ayudar en nuestra formación como médicos, por su asesoría en la elaboración de ésta tesis.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

HOJA DE AUTORIZACIÓN

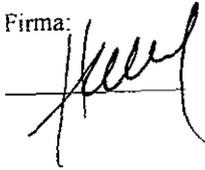
Dr. José Halabe Cherem.
Jefe de División de Educación e Investigación Médica
Hospital de Especialidades C.M.N. Siglo XXI.

Firma:



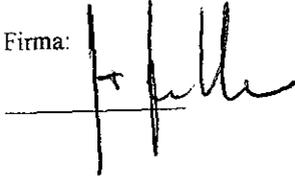
Dr. José Halabe Cherem
Profesor titular del curso de especialización en
Medicina Interna. Hospital de Especialidades
C.M.N. Siglo XXI.

Firma:



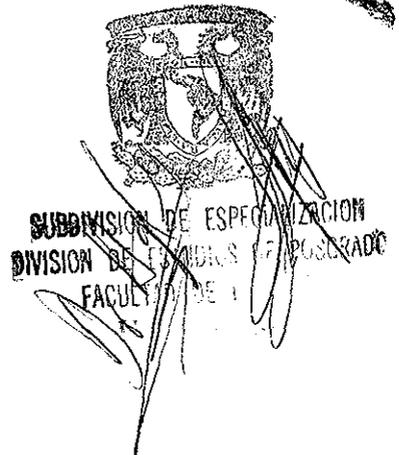
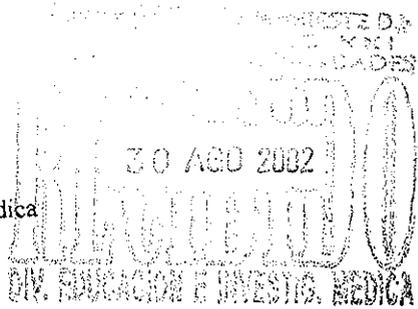
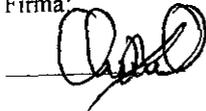
Dr. Haiko Nellen Hummel
Jefe del Servicio de Medicina Interna
Hospital de Especialidades C.M.N. Siglo XXI.

Firma:



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

Firma:



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Relación entre la Neuropatía Autonómica Cardiovascular y los niveles de Hemoglobina glucosilada en Pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2

Elpidia Vela Martínez Residente de Medicina Interna Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI

Dr. Oscar Orihuela Rodríguez. Cardiólogo. Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI

Introducción: la neuropatía autonómica cardiovascular es la disregulación de la actividad y balance de la función simpática y parasimpática sobre la variabilidad de la frecuencia cardiaca y la presión arterial. Se presenta en el 20 a 40% de los pacientes diabéticos que se estudian para establecer el diagnóstico; para lo cual se utilizan pruebas no invasivas (5) que evalúan la función simpática y parasimpática, propuestas por Ewing y colaboradores, que son aceptadas internacionalmente como el estándar para diagnóstico. Su presencia tiene implicaciones preventivas y pronósticas, pues se asocia a una mayor morbilidad y mortalidad cardiovascular.

Objetivos: conocer la asociación entre los niveles de hemoglobina glucosilada, retinopatía diabética, microalbuminuria, y la presencia de neuropatía autonómica cardiovascular en diabéticos tipo 2.

Métodos: se captaron pacientes con Diabetes mellitus tipo 2, que estaban programados para intervención quirúrgica, y se efectuaron pruebas clínicas para diagnóstico de neuropatía autonómica cardiovascular; posteriormente se realizaron determinaciones de hemoglobina glucosilada, glucosa, urea, creatinina, electrolitos séricos, depuración de creatinina en orina de 24 hrs, albuminuria, exploración de fondo de ojo, entre otras variables clínicas, para valorar su asociación.

Resultados: se detectó neuropatía autonómica cardiovascular en un 81 % de los pacientes evaluados. El promedio de hemoglobina glucosilada en pacientes sin neuropatía autonómica cardiovascular fue de 8.53% y de 10.88% (, coeficiente Phi 0.787, $p < 0.05$) en aquellos con neuropatía autonómica cardiovascular, encontrando una correlación con el grado de neuropatía autonómica cardiovascular (temprano, 9.2%; definitivo, 9.86%; atípico 11.25%; severo 11.6%). La retinopatía diabética se correlacionó en un 59% con la neuropatía autonómica cardiovascular ($p < 0.05$).

Conclusión: el grado de neuropatía autonómica cardiovascular se correlaciona en forma importante con el grado de descontrol glucémico determinado por los niveles de hemoglobina glucosilada, y con la presencia de retinopatía diabética.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INDICE

TEMA	PAGINA
SECCION I	
ANTECEDENTES	1
JUSTIFICACION	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
PREGUNTA	9
HIPOTESIS	10
OBJETIVOS	10
MATERIAL, PACIENTES Y METODOS	11
DISEÑO	11
UNIVERSO DE TRABAJO	11
VARIABLES	11
CRITERIOS DE INCLUSION	14
CRITERIOS DE NO INCLUSION	14
CRITERIOS DE EXCLUSION	14
PROCEDIMIENTOS	15
PLAN DE ANALISIS ESTADISTICO	16
CONSIDERACIONES ETICAS	16
RESULTADOS	17
DISCUSION	26
CONCLUSION	28
BIBLIOGRAFIA	29

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Relación entre la Neuropatía Autonómica Cardiovascular y los niveles de Hemoglobina glucosilada en Pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2

Elpidia Vela Martínez Residente de Medicina Interna Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI

Dr. Oscar Orihuela Rodríguez. Cardiólogo. Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI

Introducción: la neuropatía autonómica cardiovascular es la disregulación de la actividad y balance de la función simpática y parasimpática sobre la variabilidad de la frecuencia cardiaca y la presión arterial. Se presenta en el 20 a 40% de los pacientes diabéticos que se estudian para establecer el diagnóstico; para lo cual se utilizan pruebas no invasivas (5) que evalúan la función simpática y parasimpática, propuestas por Ewing y colaboradores, que son aceptadas internacionalmente como el estándar para diagnóstico. Su presencia tiene implicaciones preventivas y pronósticas, pues se asocia a una mayor morbilidad y mortalidad cardiovascular.

Objetivos: conocer la asociación entre los niveles de hemoglobina glucosilada, retinopatía diabética, microalbuminuria, y la presencia de neuropatía autonómica cardiovascular en diabéticos tipo 2.

Métodos: se captaron pacientes con Diabetes mellitus tipo 2, que estaban programados para intervención quirúrgica, y se efectuaron pruebas clínicas para diagnóstico de neuropatía autonómica cardiovascular; posteriormente se realizaron determinaciones de hemoglobina glucosilada, glucosa, urea, creatinina, electrolitos séricos, depuración de creatinina en orina de 24 hrs, albuminuria, exploración de fondo de ojo, entre otras variables clínicas, para valorar su asociación.

Resultados: se detectó neuropatía autonómica cardiovascular en un 81 % de los pacientes evaluados. El promedio de hemoglobina glucosilada en pacientes sin neuropatía autonómica cardiovascular fue de 8.53% y de 10.88% (, coeficiente Phi 0.787, $p < 0.05$) en aquellos con neuropatía autonómica cardiovascular, encontrando una correlación con el grado de neuropatía autonómica cardiovascular (temprano, 9.2%; definitivo, 9.86%; atípico 11.25%; severo 11.6%). La retinopatía diabética se correlacionó en un 59% con la neuropatía autonómica cardiovascular ($p < 0.05$).

Conclusión: el grado de neuropatía autonómica cardiovascular se correlaciona en forma importante con el grado de descontrol glucémico determinado por los niveles de hemoglobina glucosilada, y con la presencia de retinopatía diabética.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RELACION ENTRE NEUROPATIA AUTONOMICA CARDIOVASCULAR Y LOS NIVELES DE HEMOGLOBINA GLUCOSILADA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

ANTECEDENTES

La diabetes mellitus es un grupo de trastornos metabólicos que comparten el fenotipo de hiperglucemia. Está determinada genéticamente, sin embargo es influenciada por una gran variedad de factores ambientales y estilos de vida. El sujeto que la padece tiene alteraciones del metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas, junto con una deficiencia relativa o absoluta de la secreción de insulina y con grados variables de resistencia a la misma. Este estado metabólico persistentemente alterado produce 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).

La prevalencia de la Diabetes mellitus varía dependiendo de la edad, grupo étnico, medio urbano o rural donde se estudie. En nuestro país se han publicado estudios en los que se evaluó la prevalencia de esta entidad, encontrando una prevalencia global de 6.3% en medio urbano y 1.9% en medio rural, la cual se incrementa con el grupo de edad, siendo en medio urbano de 1.6% en menores de 40 años, 12.6% en el grupo de 40 a 59 años y de 22.3% en los mayores de 62 años (47). En otro estudio realizado un grupo de servidores públicos del Distrito Federal, se encontró una prevalencia de 15.1% en mayores de 65 años de edad (48). Existen otros dos estudios también realizados en población urbana de nuestro país se reportan prevalencias de 9.02 a 10.1% (49, 50).

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 del 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.

El flujo autonómico al corazón y vasos sanguíneos es controlado momento a momento por una variedad de reflejos, los cuales son iniciados por baro y quimiorreceptores y por varios tipos de receptores cardiacos. De estos reflejos, el que ha sido mejor estudiado es el barorreflejo arterial, el cual es un clásico mecanismo de retroalimentación negativo que compensa fluctuaciones en la presión arterial. Las fibras aferentes en el nervio vago y glossofaríngeo son sensibles a la distensión mecánica o por presión (barorreceptores). Estas neuronas tienen arborizaciones que se distribuyen en el lecho adventicio del seno carotídeo y arco aórtico, y su primer sinapsis ocurre en el núcleo del tracto solitario. Los impulsos a partir del núcleo del tracto solitario modifican la actividad de las neuronas motoras cardiacas vagales en el núcleo ambiguo y neuronas de la médula ventrolateral que controla el flujo simpático. Cuando la presión arterial incrementa, los barorreceptores aferentes incrementan la descarga al núcleo del tracto solitario, lo cual resulta en un rápido incremento en la actividad cardiovagal eferente, con inhibición cardíaca y del flujo simpático vasoconstrictor, causando vasodilatación. A la inversa, cuando la presión disminuye, los barorreceptores y sus eferentes disminuyen su descarga al núcleo del tracto solitario, y hay una excitación simpática refleja e inhibición parasimpática, causando vasoconstricción y taquicardia ⁽⁴⁶⁾.

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

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

la infusión de medicamentos como noradrenalina, tiramina y adrenalina, sin embargo estas pruebas farmacológicas no son instrumentos clínicos de rutina. ⁽¹⁾

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 periodo 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 silente 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 simpato-vagal 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

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

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 anestesiólogo 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, benzodiacepinas, y otros (arritmias, desequilibrio hidroelectrolítico, especialmente hipocalemia, 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

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

considerado la relación de los niveles de proinsulina y péptido C en el balance simpátovagal, 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.

Existen varios estudios en los cuales se ha establecido la estrecha relación entre el control glucémico y la evolución de las complicaciones crónicas de la Diabetes mellitus (retinopatía, nefropatía y neuropatía). Los métodos por medio de los cuales se puede establecer el control glucémico por períodos prolongados son principalmente la hemoglobina glucosilada y la albúmina glucosilada. En cuanto a la primera, se considera que virtualmente toda la hemoglobina en circulación está contenida en el eritrocito, el cual tiene una vida promedio de 120 días. Durante la vida del eritrocito y debido a la permeabilidad de su membrana a la glucosa, la hemoglobina se incuba con la glucosa de la sangre y siendo esta una sustancia reactiva el resultado es la glucosilación de los sitios receptivos de los aminoácidos de la hemoglobina. Si se tiene en cuenta la vida media del eritrocito, aquellos que estén entre 30 y 90 días de vida son los que predominan y como la glucosilación depende de la concentración de la glucosa en el tiempo, la información que proporciona la medición de hemoglobina glucosilada es el valor integrado de las ocho semanas precedentes a la toma de la muestra ⁽⁴⁷⁾.

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 consiste en 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 aneroides o un esfingomanómetro modificado y manteniéndola a una presión de 40 mmHg por 15 segundos mientras se registra un electrocardiograma continuo. La maniobra se realiza

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

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 1.11-1.20, y anormal ≤ 1.10 .

2. Variación de la frecuencia cardiaca (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 cardiaca 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 cardiaca 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 en 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 cardiaca 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 .

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 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 son anormales, más una o ambas de la presión sanguínea 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). 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 límite, 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

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

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 simpátovagal 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 solamente 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 va del 50-60% y una especificidad del 80-100% ⁽¹⁷⁾.

En cuanto al tratamiento de la neuropatía autonómica cardiovascular en el paciente diabético con ácido alfa-lipoico ha proporcionado datos de mejoría en la variabilidad de la frecuencia cardíaca en pacientes con DM2 ⁽²³⁾, demostrando su efectividad contra placebo reduciendo los síntomas de neuropatía ⁽²⁴⁾.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

JUSTIFICACION

La neuropatía autonómica cardiovascular es una importante complicación de la Diabetes Mellitus, con implicaciones de una alta incidencia de morbilidad y mortalidad. 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; y por otro lado, es importante conocer qué factores se encuentran asociados con su aparición.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

PREGUNTA

- a- ¿Cuál es la asociación entre los niveles de hemoglobina glucosilada y la presencia de neuropatía autonómica cardiovascular?
- b- ¿Cuál es la asociación entre retinopatía diabética y la neuropatía autonómica cardiovascular?
- c- ¿Cuál es la asociación entre la presencia de microalbuminuria y la neuropatía autonómica cardiovascular?
- d- ¿Cuál es asociación entre sintomatología asociada a disautonomía y la presencia de neuropatía autonómica cardiovascular?

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

JUSTIFICACION

La neuropatía autonómica cardiovascular es una importante complicación de la Diabetes Mellitus, con implicaciones de una alta incidencia de morbilidad y mortalidad. 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; y por otro lado, es importante conocer qué factores se encuentran asociados con su aparición.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

PREGUNTA

- a- ¿Cuál es la asociación entre los niveles de hemoglobina glucosilada y la presencia de neuropatía autonómica cardiovascular?
- b- ¿Cuál es la asociación entre retinopatía diabética y la neuropatía autonómica cardiovascular?
- c- ¿Cuál es la asociación entre la presencia de microalbuminuria y la neuropatía autonómica cardiovascular?
- d- ¿Cuál es asociación entre sintomatología asociada a disautonomía y la presencia de neuropatía autonómica cardiovascular?

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

HIPOTESIS

- a- Los niveles mayores de hemoglobina glucosilada están asociados a mayor grado de neuropatía autonómica cardiovascular.
- b- La presencia de retinopatía diabetes está asociada en mas del 60% con la neuropatía autonómica cardiovascular.
- c- La presencia de microalbuminuria está asociada a la existencia de neuropatía autonómica cardiovascular.
- d- Los síntomas de la neuropatía autonómica, (como náusea, mareo, diaforesis, visión borrosa, palidez, sensación de angustia o debilidad, disminución de audición al ortostatismo) están asociados a la presencia de neuropatía autonómica cardiovascular.

OBJETIVOS.

- Conocer la asociación de la hemoglobina glucosilada y la presencia de neuropatía autonómica cardiovascular en pacientes con Diabetes mellitus tipo 2.
- Conocer la asociación de neuropatía autonómica cardiovascular con otras complicaciones crónicas de la Diabetes Mellitus tipo 2, como la retinopatía diabética, microalbuminuria, insuficiencia renal.
- Conocer si existe asociación entre sintomatología de disautonomía y neuropatía autonómica cardiovascular.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

HIPOTESIS

- a- Los niveles mayores de hemoglobina glucosilada están asociados a mayor grado de neuropatía autonómica cardiovascular.
- b- La presencia de retinopatía diabetes está asociada en mas del 60% con la neuropatía autonómica cardiovascular.
- c- La presencia de microalbuminuria está asociada a la existencia de neuropatía autonómica cardiovascular.
- d- Los síntomas de la neuropatía autonómica, (como náusea, mareo, diaforesis, visión borrosa, palidez, sensación de angustia o debilidad, disminución de audición al ortostatismo) están asociados a la presencia de neuropatía autonómica cardiovascular.

OBJETIVOS.

- Conocer la asociación de la hemoglobina glucosilada y la presencia de neuropatía autonómica cardiovascular en pacientes con Diabetes mellitus tipo 2.
- Conocer la asociación de neuropatía autonómica cardiovascular con otras complicaciones crónicas de la Diabetes Mellitus tipo 2, como la retinopatía diabética, microalbuminuria, insuficiencia renal.
- Conocer si existe asociación entre sintomatología de disautonomía y neuropatía autonómica cardiovascular.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

MATERIAL, PACIENTES Y METODOS.

- 1.- Diseño: es un estudio transversal, prospectivo, observacional y descriptivo.
- 2.- Universo de trabajo: pacientes adultos diabéticos tipo 2, derechohabientes al Instituto Mexicano del Seguro Social que se encontraban programados para cirugías en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, en el periodo de Enero a Agosto 2002.

VARIABLES INDEPENDIENTES

Neuropatía autonómica cardiovascular
Diabetes Mellitus tipo 2

VARIABLES DEPENDIENTES

Hemoglobina glucosilada.
Retinopatía diabética.
Microalbuminuria
Sintomatología asociada a neuropatía autonómica (náusea, mareo, visión borrosa, disminución de audición, palidez, diaforesis, desencadenados por el ortostatismo).

DESCRIPCION DE LAS VARIABLES

VARIABLES INDEPENDIENTES:

A.-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.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

MATERIAL, PACIENTES Y METODOS.

- 1.- Diseño: es un estudio transversal, prospectivo, observacional y descriptivo.
- 2.- Universo de trabajo: pacientes adultos diabéticos tipo 2, derechohabientes al Instituto Mexicano del Seguro Social que se encontraban programados para cirugías en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, en el periodo de Enero a Agosto 2002.

VARIABLES INDEPENDIENTES

Neuropatía autonómica cardiovascular
Diabetes Mellitus tipo 2

VARIABLES DEPENDIENTES

Hemoglobina glucosilada.
Retinopatía diabética.
Microalbuminuria
Sintomatología asociada a neuropatía autonómica (náusea, mareo, visión borrosa, disminución de audición, palidez, diaforesis, desencadenados por el ortostatismo).

DESCRIPCION DE LAS VARIABLES

VARIABLES INDEPENDIENTES:

A.-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.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

B-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. Puede manifestarse por la presencia de los siguientes síntomas desencadenados por el ortostatismo, y 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) descritas previamente, 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 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).

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

VARIABLES DEPENDIENTES

Hemoglobina glucosilada: representa el porcentaje de la hemoglobina del eritrocito que sufre cambios bioquímicos tanto funcionales como estructurales y que están en relación directa con las altas y prolongadas concentraciones de la glucemia. En nuestro laboratorio se consideran rangos normales entre 4.8 y 6%.

Microalbuminuria: es la excreción urinaria de pequeñas cantidades de albúmina (0.03 a 0.29 g/L), la cual se asocia con un mayor riesgo de desarrollo de nefropatía y complicaciones cardiovasculares en pacientes diabéticos. Se determinará en muestra de orina de 24 horas.

Retinopatía diabética: Son las manifestaciones de complicaciones microvasculares a nivel de fondo de ojo (retina) caracterizado en etapas tempranas (no proliferativa) por microaneurismas, exudados duros, hemorragias intrarretinianas, posteriormente ocurren cambios en el diámetro de las venas; Cuando existe neovascularización (proliferativa). Todos los pacientes tendrán valoración de fondo de ojo por Oftalmólogo del mismo Hospital.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CRITERIOS DE INCLUSION

- Pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2.
- Mayores de 18 años
- Que vayan a ser intervenidos quirúrgicamente
- Que acepten participar en el estudio

CRITERIOS DE NO INCLUSION

- 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, benzodiazepinas.
- Desequilibrio hidroelectrolítico, especialmente hipocalcemia.
- Insuficiencia adrenal.
- Neoplasias.
- Neuritis infecciosa.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Pruebas autonómicas inconclusas por cualquier causa.
- Traslado a otro centro hospitalario.
- Suspensión de la cirugía

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

PROCEDIMIENTOS.

A los pacientes diagnosticados con Diabetes mellitus tipo 2 de acuerdo a los criterios del comité de expertos de la American Diabetes Association programados para cirugía 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 Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Se realizará interrogatorio y llenado de un formato especial para establecer tratamiento actual, uso de sustancias que simulen neuropatía autonómica. Determinación de estudios de laboratorio de hemoglobina glucosilada, depuración de creatinina y microproteinuria de 24 hrs., química sanguínea, electrolitos séricos, para determinar el control glucémico, afectación renal, estado hidroelectrolítico. Se realizará electrocardiograma inicial para establecer ritmo de base, datos con relación a cardiopatía isquémica y en aquellos pacientes con bloqueo cardiaco de rama izquierda se realizará ecocardiograma o estudios de medicina nuclear para descartar daño miocárdico isquémico sin manifestación eléctrica. 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, con la colaboración del servicio de Cardiología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

PLAN DE ANALISIS ESTADISTICO

Se obtendrá la media o promedio y desviación estandar de los datos cuantitativos y se determinará si existe correlación con la presencia de neuropatía autonómica cardiovascular, por medio del coeficiente de Phi, considerando una p significativa estadísticamente con un valor de $p < 0.05$. Así mismo se determinará la correlación de retinopatía diabética, microalbuminuria, sintomatología con la neuropatía autonómica cardiovascular, calculando el coeficiente de Phi.

Se ilustrarán los resultados mediante gráficas de barra y pastel, según corresponda.

CONSIDERACIONES ETICAS.

Se seguirán las normas éticas internacionales para la investigación en humanos establecidos en la Convención de Helsinki y se solicitará el consentimiento informado de los pacientes que acepten participar en el estudio. Este trabajo se someterá a la evaluación y autorización del Comité Local de Etica e Investigación del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

PLAN DE ANALISIS ESTADISTICO

Se obtendrá la media o promedio y desviación estandar de los datos cuantitativos y se determinará si existe correlación con la presencia de neuropatía autonómica cardiovascular, por medio del coeficiente de Phi, considerando una p significativa estadísticamente con un valor de $p < 0.05$. Así mismo se determinará la correlación de retinopatía diabética, microalbuminuria, sintomatología con la neuropatía autonómica cardiovascular, calculando el coeficiente de Phi.

Se ilustrarán los resultados mediante gráficas de barra y pastel, según corresponda.

CONSIDERACIONES ETICAS.

Se seguirán las normas éticas internacionales para la investigación en humanos establecidos en la Convención de Helsinki y se solicitará el consentimiento informado de los pacientes que acepten participar en el estudio. Este trabajo se someterá a la evaluación y autorización del Comité Local de Etica e Investigación del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

RESULTADOS

Posterior a la validación de las pruebas diagnósticas de Ewing para neuropatía autonómica cardiovascular en población sana de nuestro Hospital, se procedió a la captación de pacientes que cumplieran los criterios de inclusión arriba mencionados.

Durante el periodo comprendido entre enero y agosto 2002 se captaron 16 pacientes, con una edad promedio de 62.5 ± 10.31 años; fueron 4 mujeres y 12 hombres (tabla 1); en todos se efectuaron las pruebas de: variabilidad de la frecuencia cardiaca durante la respiración profunda, respuesta de la frecuencia cardiaca al levantarse, respuesta de la presión arterial al levantarse, respuesta de la tensión arterial a la contracción sostenida de la mano; la variabilidad de la frecuencia cardiaca a la maniobra de valsalva no fue realizada en los pacientes con retinopatía proliferativa ya que se encuentra contraindicada por el riesgo de complicaciones a este nivel. Posteriormente los resultados de estas pruebas fueron evaluados y clasificados en los diversos grados de neuropatía autonómica cardiovascular de acuerdo a los parámetros establecidos por Ewing.

En la tabla 1 también se expresa el tratamiento que llevaban al momento de ser evaluados, encontrando que el 56.2% recibía insulina intermedia a distintas dosis, y el resto hipoglucemiantes orales.

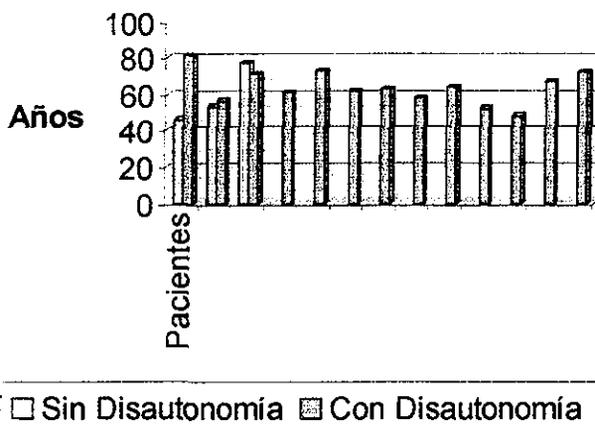
Paciente	Edad (años)	Género	Evolución de DM (años)	Tratamiento
1	81	M	11	Tolbutamida
2	56	M	28	Glib. + NPH
3	71	M	15	Glib.
4	61	M	25	Glib.
5*	46	F	2	Amaryl
6	73	M	27	Glib Metf
7	62	M	3	Glupitel
8*	53	F	10	NPH
9*	77	M	30	NPH
10	63	M	23	NPH
11	58	M	22	NPH
12	64	M	14	NPH
13	52	M	21	NPH
14	48	F	4	Glib.
15	67	M	12	NPH
16	72	F	8	NPH

Tabla 1. Datos demográficos de los pacientes estudiados.

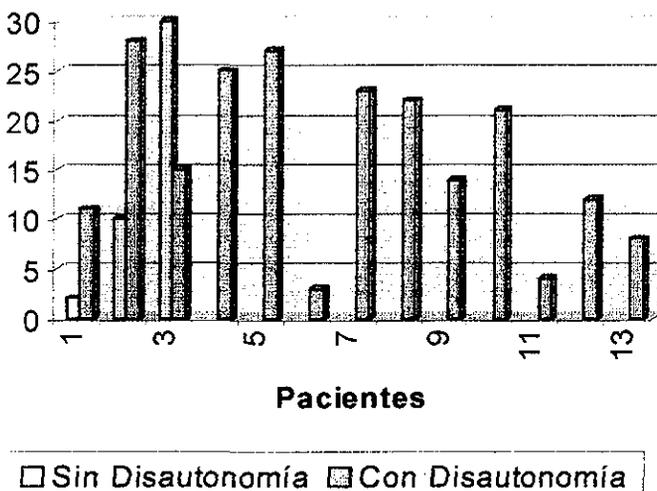
*Pacientes sin disautonomía cardiovascular.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Edad de los pacientes

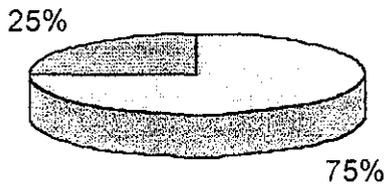


Años con Diabetes Mellitus 2



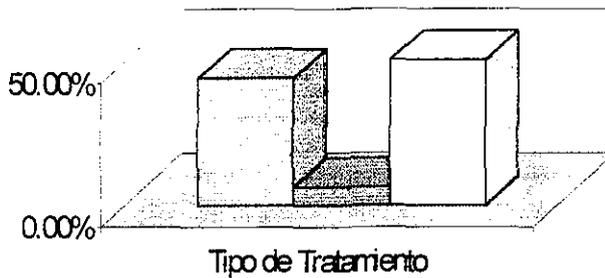
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Distribución por sexo



□ Hombres ■ Mujeres

Manejo recibido para la DM 2



□ Hipoglucemiantes Orales ■ Insulina e H. Orales □ Insulina NPH

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

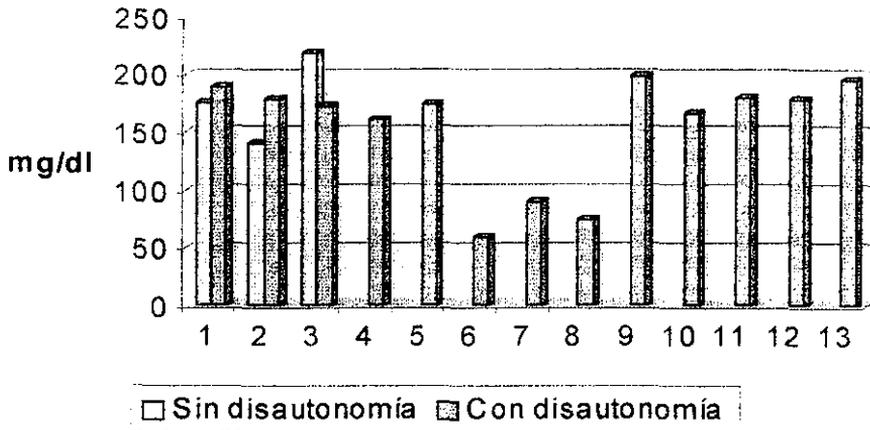
También se obtuvieron parámetros de laboratorio que se reportan en la tabla 2. Los niveles séricos de glucosa fueron de 174.5 ± 45.77 mg/dl; la urea 43.5 ± 5.1 mg/dl; creatinina 0.9 ± 0.31 mg/dl; sodio 139 ± 2 mEq/dl; potasio 4.4 ± 0.32 mEq/dl; Cloro 103 ± 3.59 mEq/dl; Depuración de creatinina en orina de 24 horas de 63.6 ± 25.2 ml/min. Estos parámetros no tuvieron correlación con la neuropatía autonómica cardiovascular. También se investigó la correlación entre microalbuminuria y neuropatía autonómica cardiovascular, obteniendo un coeficiente de Phi de .101, con una $p = 0.687$, por lo que no se encontró correlación entre estos dos parámetros.

Paciente	Glucemia (mg/dl)	Dep. de creatinina (ml/min)	Albuminuria	Hb _{A1C} (%)
1	189	59.4	Neg.	16.9
2	178	47.7	Huellas	14
3	172	62.2	Huellas	10.4
4	161	50.1	Neg.	9.2
5*	175	151	Neg.	6.6
6	174	72.5	Neg.	9
7	59	99.3	Neg.	8.3
8*	140	69.3	Neg.	7
9*	218	79.1	Huellas	12
10	90	59	Neg.	14.5
11	74	81.5	Neg.	8.2
12	198	65	Huellas	11.4
13	167	55	Huellas	10.2
14	180	72	Neg.	8
15	178	52	Huellas	10.2
16	195	58.2	Huellas	11.2

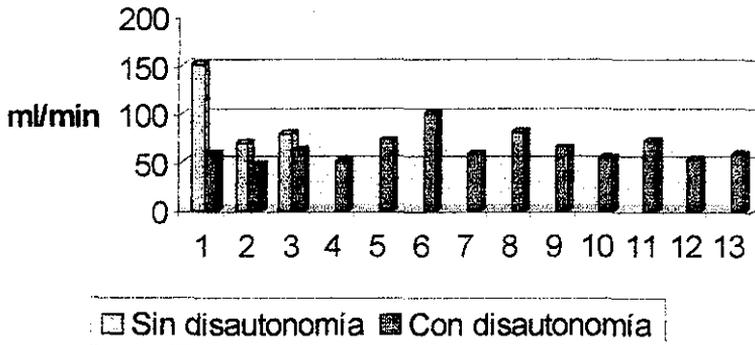
Tabla 2. Determinaciones de laboratorio. *Pacientes sin disautonomía Cardiovascular.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Glucosa sérica

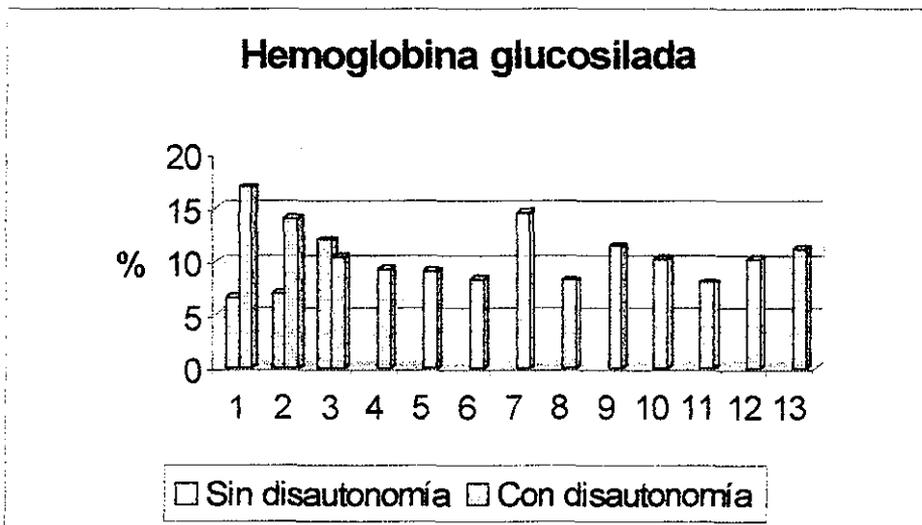


Depuración de Creatinina



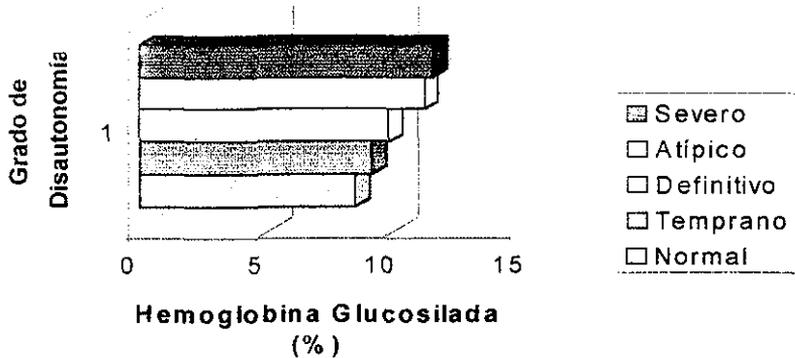
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Los valores de hemoglobina glucosilada se representan en la gráfica 2, cabe resaltar que el promedio en el grupo de diabéticos sin disautonomía cardiovascular fue de $8.53 \pm 2.12\%$, mientras que en el grupo con neuropatía autonómica cardiovascular fue de $10.88 \pm 0.78\%$, lo que resultó estadísticamente significativo ($p < 0.05$). Se calculó el coeficiente de Phi para determinar la correlación entre los niveles de hemoglobina glucosilada y neuropatía autonómica cardiovascular, cuyo valor fue de 0.787, estadísticamente significativo con una $p < 0.05$ (0.042). Encontrando que hubo correlación entre hemoglobina glucosilada y la neuropatía autonómica cardiovascular, a mayor nivel de hemoglobina glucosilada, hay mayor grado de neuropatía autonómica cardiovascular.



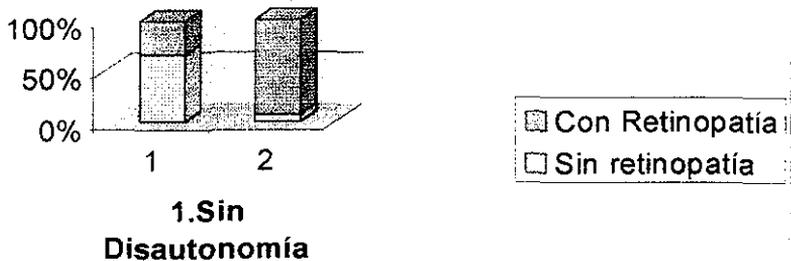
**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Hemoglobina glucosilada y grado de Disautonomía Cardiovascular



La presencia de retinopatía diabética, se encontró en un 33% de los pacientes sin neuropatía autonómica cardiovascular y en 92.28% de los pacientes con neuropatía autonómica cardiovascular, para determinar la correlación con la neuropatía autonómica cardiovascular se determinó el coeficiente de Phi, el cual resultó en 0.59, siendo estadísticamente significativa, con una $p < 0.05$ (.018).

Retinopatía Diabética y Disautonomía Cardiovascular



TESIS CON FALLA DE ORIGEN

En los trazos electrocardiográficos basales se observó que un 66% de los pacientes sin neuropatía autonómica cardiovascular presentaba bradicardia sinusal y el resto fue normal, en cambio en los pacientes con neuropatía autonómica cardiovascular, un 84.6% fue normal y un 7.7% datos compatibles con necrosis y un 7.7% un bloqueo incompleto de rama izquierda del haz de His.

Pacientes	EKG	Fondo de ojo	Ecocardiograma	Pruebas de Ewing
1	Normal	RTDP ²	Normal ⁴	Inv. Severo
2	Normal	RTDP	Normal	Inv. Severo
3	Normal	RTDP	Alt. Relaj VI ⁵	Inv. Temprano
4	Normal	RTDP	Normal	Inv. Severo
5	Normal	Normal	Normal	Normal
6	Necrosis	RTDNP ³	Normal	Atípico
7	Normal	RTDP	Normal	Inv. Severo
8	B. S. ¹	Normal	Normal	Normal
9	B. S.	RTDP	Normal	Normal
10	Normal	RTDP	Normal	Atípico
11	Normal	RTDP	Alt. Relaj VI	Inv. Definitivo
12	Normal	RTDP	Normal	Inv. severo
13	Normal	RTDP	Normal	Inv. Definitivo
14	Normal	Normal	Normal	Inv. Temprano
15	BRIHHI ⁶	RTDP	Normal	Inv. severo
16	Normal	RTDP	Normal	Inv. definitivo

Tabla 3. Datos de gabinete, fondo de ojo e interpretación de pruebas de Ewing.

¹ B.S: bradicardia sinusal ² RTDP: retinopatía diabética proliferativa

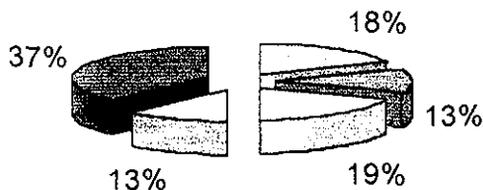
³ RTDNP: retinopatía diabética no proliferativa ⁴ Normal: sin alteraciones de la movilidad segmentaria. ⁵ Alt. Relaj VI: alteraciones de la relajación del

ventriculo izquierdo. ⁶ BRIHH: bloqueo incompleto de la rama izquierda del haz de His

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En el grupo de los 16 pacientes se encontró por medio de las pruebas diagnósticas de neuropatía autonómica cardiovascular (Ewing), que un 81.2% presentaban algún grado de neuropatía autonómica cardiovascular. De ellos, el 15.38% con un patrón atípico, 15.38% involucro temprano, 23.07% con involucro definitivo y un 46.15% involucro severo; presentando sintomatología relacionada a la neuropatía en un 38.4% de los pacientes afectados.

Resultado de Pruebas de Ewing



Normal
 Temprano
 Definitivo
 Atípico
 Severo

Se analizó la correlación entre la presencia de sintomatología sugestiva de neuropatía autonómica y la neuropatía autonómica cardiovascular, encontrando un coeficiente de Phi -0.324 , con una p 0.195 , no habiendo correlación entre la presencia de síntomas y la neuropatía autonómica cardiovascular.

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

DISCUSION

De acuerdo con los resultados mencionados, es importante señalar que se encontró una frecuencia elevada de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que presentan grados diversos de neuropatía autonómica cardiovascular (más del 80%) a diferencia de lo reportado en otros grupos de estudio donde se menciona que está presente en aproximadamente un tercio de este tipo de pacientes. Probablemente esto pueda atribuirse al tipo de población que manejamos en el hospital, al tratarse de un centro de referencia de tercer nivel de atención, y tal vez no tengan las mismas características que otros grupo de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 evaluados en otros niveles de atención

En cuanto a los parámetros de laboratorio a correlacionar con la presencia de neuropatía autonómica cardiovascular, se midieron niveles de hemoglobina glucosilada, glucosa sérica, y se determinó la depuración de creatinina y proteinuria en orina de 24 hrs, electrolitos séricos. De éstos, los niveles séricos de glucosa, la presencia de microalbuminuria , depuración de creatinina en orina de 24 horas y los niveles de electrolitos séricos como el sodio, potasio y cloro, no demostraron tener correlación con la presencia de neuropatía autonómica cardiovascular. Sin embargo, la hemoglobina glucosilada fue un parámetro altamente relacionado con la neuropatía autonómica cardiovascular como explicamos a continuación.

Se observó una diferencia significativa estadísticamente entre los niveles de hemoglobina glucosilada entre los pacientes sin neuropatía autonómica cardiovascular (cifras menores) y aquellos que sí la tenían. No sólo eso, sino que también hubo una diferencia marcada y estadísticamente significativa entre los niveles de hemoglobina glucosilada y el grado de neuropatía autonómica cardiovascular; a mayor nivel de hemoglobina glucosilada, mayor era el grado o intensidad de dicha neuropatía, por lo que quizá de los múltiples factores que se han considerado en la etiopatogenia de esta entidad, el descontrol glucémico tenga un papel primordial en el proceso de presentación de esta complicación en la evolución de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

De los parámetros clínicos evaluados, uno de los más importantes, es la relación entre presencia de retinopatía diabética y su correlación con la presencia de neuropatía

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

autonómica cardiovascular. Con la determinación de coeficiente de Phi, se encontró que existe una correlación de 78% entre retinopatía diabética y la neuropatía autonómica cardiovascular, lo cual puede explicarse debido a que ambas complicaciones se asocian a descontrol glucémico prolongado, lo cual fue valorado en este grupo de pacientes por medio de la determinación de niveles de hemoglobina glucosilada, los cuales fueron mayores en el grupo con neuropatía autonómica cardiovascular.

Se tomaron trazos electrocardiográficos en reposo a todos los pacientes, destacándose el hallazgo de un 66% de los pacientes sin neuropatía autonómica cardiovascular con bradicardia sinusal, mientras que en la gran mayoría de los pacientes sin neuropatía autonómica cardiovascular el electrocardiograma resultó normal, siendo esto último lo esperado, ya que para hacer evidentes alteraciones en el trazo del electrocardiograma en pacientes con neuropatía autonómica cardiovascular, es necesario someter al paciente a pruebas mediante las cuales se estimula la respuesta del sistema nervioso autónomo (respuesta parasimpática), como las que hemos realizado (propuestas por Ewing y colaboradores). Solo un paciente con neuropatía autonómica cardiovascular presentó datos de bloqueo incompleto de rama izquierda del haz de His y uno más mostró datos de necrosis, ambos con ecocardiogramas en los cuales la movilidad segmentaria fue normal. Este último paciente ameritó seguimiento con estudios de medicina nuclear (talio/dipiridamol) encontrando la presencia de isquemia, iniciándose el manejo correspondiente.

Se buscó la correlación entre la presencia de sintomatología asociada a neuropatía autonómica, y la neuropatía autonómica cardiovascular encontrando que no existe correlación entre ambas, la cual fue sólo de 32%.

Si consideramos las implicaciones pronósticas que se han determinado para la neuropatía autonómica cardiovascular, como lo son la presencia de complicaciones hemodinámicas como hipotensión, arritmias malignas, desaturación, hipoxemia, isquemia miocárdica silente e infarto de miocardio, y si tenemos en cuenta además que existen estudios previos en los que se ha evaluado la regresión de neuropatía autonómica cardiovascular, la cual en algunos no se ha podido confirmar aun a pesar de obtener un adecuado control glucémico, sin embargo hay otros, en los cuales se menciona que hay

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

regresión solo en etapas tempranas de la neuropatía autonómica cardiovascular, siempre y cuando se establezcan medidas, tales como, un estrecho control glucémico, administración de un agente antioxidante como el ácido lipoico, inhibidores de la ECA e inhibición de la aldosa reductasa, por lo que consideramos que es importante realizar la determinación y estadificación de neuropatía autonómica cardiovascular en nuestra población con diabetes mellitus tipo 2, y posteriormente establecer estas medidas terapéuticas y evaluar su respuesta en nuestro medio.

CONCLUSION

Entre los parámetros evaluados en los pacientes con neuropatía autonómica cardiovascular, se encontró que existe correlación con los niveles elevados de hemoglobina glucosilada y la presencia de retinopatía diabética, pero no con la presencia de microalbuminuria, ni con la existencia de sintomatología de neuropatía autonómica.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

regresión solo en etapas tempranas de la neuropatía autonómica cardiovascular, siempre y cuando se establezcan medidas, tales como, un estrecho control glucémico, administración de un agente antioxidante como el ácido lipoico, inhibidores de la ECA e inhibición de la aldosa reductasa, por lo que consideramos que es importante realizar la determinación y estadificación de neuropatía autonómica cardiovascular en nuestra población con diabetes mellitus tipo 2, y posteriormente establecer estas medidas terapéuticas y evaluar su respuesta en nuestro medio.

CONCLUSION

Entre los parámetros evaluados en los pacientes con neuropatía autonómica cardiovascular, se encontró que existe correlación con los niveles elevados de hemoglobina glucosilada y la presencia de retinopatía diabética, pero no con la presencia de microalbuminuria, ni con la existencia de sintomatología de neuropatía autonómica.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

BIBLIOGRAFIA

1. Braunwald, Fauci, Kasper et al. Harrison's Principles of Internal Medicine . Vol. 2 15th ed.. Mc Graw 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 T, 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 Exploration 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. Anesth 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.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

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. Toyry 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. Bornmyr 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 Neuropahty 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.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

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 T, 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. Mäkimmattila 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 Recomendations 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 T, 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 American 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 QT interval in primary disorders of autonomic failure. *American Heart Journal* 1998; 136: 664-71.
46. Goetz C. *Textbook of Clinical Neurology* 1999; 1st edition. Saunders Company. Pag 351-8
47. Islas A. Sergio, Lifshitz G. Alberto *Diabetes mellitus*. 1999. Segunda edición.. McGraw-Hill Interamericana.
48. Rodriguez-Saldana J, Morley J. E, Reynoso, et al. Diabetes mellitus in a subgroup of older mexicans: prevalence, association with cardiovascular risk factors, functional and

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

cognitive impairment and mortality. *Journal of The American Geriatrics Society* 2002;50(1):111-6.

49. Lorenzo C, Serrano M, Martínez M, et al. Was the Historic Contribution of Spain to the Mexican Gene Pool Partially Responsible for the Higher Prevalence of Type 2 Diabetes in Mexican-Origin Population? *Diabetes Care* 2001; 24(12): 2059-2064.

50. Aguilar C, Vázquez C, Gamboa R, et al. Obesity, Diabetes, Hypertension and Tobacco Consumption in an urban Adult Mexican Population. *Archives of Medical Research* 2001;32(5):446-53.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN