



Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias  
Médicas, Odontológicas y de la Salud.  
Universidad Nacional Autónoma de México

**“Variabilidad de la frecuencia cardiaca y la presión  
arterial en pacientes diabéticos con menos de dos años de  
diagnóstico”**

T E S I S  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE MAESTRO EN  
CIENCIAS MÉDICAS

PRESENTA

JOSÉ ANTONIO GIEN LÓPEZ

TUTOR: Dr. Bruno Estañol Vidal

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán



México D.F., Mayo 2013



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.

## Índice

Resumen.....	2
Antecedentes.....	3
Pregunta de investigación y planteamiento del problema.....	13
Justificación.....	14
Objetivos.....	15
Hipótesis.....	16
Pacientes y Metodología.....	17
Resultados.....	22
Discusión.....	34
Conclusiones.....	43
Bibliografía.....	44

## 1.- Resumen

Antecedentes: La diabetes afecta aproximadamente a 250 millones de personas en el mundo. Las neuropatías diabéticas, incluyendo las neuropatías autonómicas cardiacas son una complicación común en la diabetes tipo 1 y tipo 2. Utilizando pruebas predefinidas de la variabilidad de la frecuencia cardiaca y el análisis espectral de los intervalos R-R, se encontró que el 25.3% de los pacientes con diabetes tipo 1 y el 34.3% de pacientes con diabetes tipo 2 tuvieron hallazgos anormales. La neuropatía autonómica cardiovascular es una complicación seria de la diabetes que puede llevar a hipotensión postural severa, intolerancia al ejercicio, incremento de la inestabilidad transoperatoria y, a un incremento en la incidencia de isquemia e infarto silencioso del miocardio.

Objetivo: Identificar los cambios en la variabilidad de la frecuencia cardiaca y la presión arterial latido a latido en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con menos de dos años de diagnóstico en tres condiciones de estudio: 1) estando en posición acostado, 2) En posición de pie, y 3) con respiración rítmica de 6 ciclos respiratorios por minuto, y comparar contra la respuesta de sujetos sanos.

Métodos: Se estudiaron 30 pacientes con menos de dos años de diagnóstico de diabetes tipo 2 utilizando un equipo Finapres latido a latido, midiendo en dominios de tiempo y frecuencia, así como la medición de la presión arterial. Se incluyeron a pacientes de ambos sexos que no consuman medicamentos que puedan alterar la frecuencia cardiaca o depresores de la presión arterial, así como pacientes sin patología cardiaca conocida previa.

Resultados: En el dominio de la frecuencia cardiaca obtuvimos diferencias estadísticamente significativas en los valores de análisis del tiempo para la desviación estándar de la frecuencia cardiaca y los valores de corto tiempo como SNNN, RMSSD y pNN50. En el análisis de la presión arterial no hubo diferencias significativas pero si predominio simpático sobre parasimpático en las tres posiciones y en la presión sistólica como diastólica. La sensibilidad del baroreceptor esta disminuida en pacientes con diabetes temprana comparada con sanos al realizar la maniobra de ponerse de pie.

Conclusiones: En los pacientes con diagnóstico menor a 2 años de diabetes tipo 2 existe una menor variabilidad de la frecuencia cardiaca comparado con sujetos sanos. No hay cambios en el análisis de la presión arterial pero sí en la sensibilidad del baroreceptor al

realizar maniobra de bipedestación, probablemente por disminución de función parasimpática.

## **2.- Antecedentes**

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) y la diabetes, son las principales causas de muerte en el continente americano, además de ser una causa común de discapacidad, muerte prematura y gastos excesivos para su prevención y control.

La diabetes mellitus (DM) es reconocida por la OMS como una amenaza mundial. Se calcula que en el mundo existen más de 180 millones de personas con diabetes y es probable que esta cifra aumente a más del doble para 2030. (1)

En México la DM ocupa el primer lugar en número de defunciones por año; las tasas de mortalidad muestran una tendencia ascendente en ambos sexos, con más de 60 mil muertes y 400,000 casos nuevos anuales (2)

De acuerdo a los resultados de la Encuesta Nacional de Salud 2006 (ENSA), la prevalencia nacional de diabetes mellitus para adultos de más de 20 años fue de 14%, lo que representa 16 millones de casos prevalentes. La prevalencia fue ligeramente mayor en mujeres (14.2%) respecto de los hombres (12.7%). (2)

De acuerdo a la norma oficial, se establece el diagnóstico de diabetes, si cumple cualquiera de los siguientes criterios: (3)

- Presencia de síntomas clásicos y una glucemia plasmática casual  $>200$  mg/dl (11,1 mmol/l);
- Glucemia plasmática en ayuno  $>126$  mg/dl (7 mmol/l) en dos ocasiones; o bien glucemia  $>200$  mg/dl (11,1 mmol/l) a las dos horas después de carga oral de 75 g de glucosa disuelta en agua.

La American Diabetes Society establece además que se hace diagnóstico de diabetes en pacientes con una hemoglobina glucosilada mayor a 6.5% utilizando el método estandarizado del ensayo DCCT(4)

La neuropatía diabética está entre las complicaciones menos reconocidas y entendidas de la diabetes, a pesar del impacto negativo en la supervivencia y la calidad de vida de la gente con diabetes. El daño ocasionado involucra a todos los aspectos del sistema nervioso autónomo (SNA), en cuanto a las funciones vasomotoras y víscero motoras que inervan todos los órganos. La neuropatía autonómica diabética (NAD) puede ser evidentemente clínica, pero en la mayoría de los casos es sub clínica y asintomática. Cuando es evidente, clínicamente se manifiesta por la disfunción de uno o más sistemas, como por ejemplo el cardiovascular, el gastrointestinal, genitourinario y ocular.

Muchos de los órganos son inervados de manera dual, recibiendo fibras de las divisiones parasimpáticas y simpáticas del SNA, entre ellos el corazón, arterias, arteriolas, pupilas, esófago, vejiga, glándulas sudoríparas. (5)

Por lo general los síntomas clínicos de la neuropatía autonómica diabética no ocurren hasta después de 3 a 5 años de evolución de la diabetes, sin embargo, la disfunción autonómica sub clínica puede ocurrir dentro del primer año del diagnóstico en pacientes con diabetes tipo 2. (6)

La patogénesis de la NAD es multifactorial(5). Los datos experimentales sobre la patogénesis de la neuropatía autonómica cardíaca involucra diferentes teorías (Tabla 1), entre las que se incluyen: (a) el estrés oxidativo incrementado con un aumento de producción de radicales libres, (b) la formación de productos finales de glucosilación con cambios estructurales y de función en la proteína, (c) la activación de las vías de los polioles y proteína cinasa C, (d) la activación de ribosilación de polyADP, (e) la

acumulación de ácido linoléico como causa de disminución de la síntesis de sustancias vasculares activas que conlleva a una hipoperfusión del nervio y (d) la reducción de factores de crecimiento nervioso. (5) (7)

**Tabla 1.-** Posibles mecanismos patológicos de la neuropatía diabética. (7)

<p><b>1.- Desórdenes de metabolismo de poliol</b>          Acumulación incrementada de sorbitol → Deficiencia intracelular de mioinositol, reducción en la actividad de la proteína cinasa C y Na/K-ATPasa.</p>
<p><b>2.- Desórdenes en el metabolismo de ácidos grasos</b>          Acumulación y remoción de ácido linoleico → cambios en las propiedades de membrana y decremento de síntesis de sustancias vaso activas seguido de hipoperfusión de los nervios.</p>
<p><b>3.- Acumulación de proteínas Glucosiladas</b>          Glucosilación no enzimática de proteínas → formación de productos de glucosilación con cambios en la estructura de la proteína, función e inmunogenética.</p>
<p><b>4.- Isquemia o hipoxia endoneural</b>          Circulación endoneural decrementada → isquemia local</p>
<p><b>5.- Estrés oxidativo</b>          Formación incrementada de radicales libres de oxígeno y destrucción de mecanismos antioxidantes → daño de tejido</p>
<p><b>6.- Destrucción de factores de crecimiento neuronal y transporte axonal</b>          Reducción de los factores de crecimiento y sus receptores → destrucción de la síntesis neural de proteínas</p>

La neuropatía autonómica cardiovascular (NAC) es la de mayor importancia clínica por sus consecuencias adversas, pues se asocia a intolerancia al ejercicio, hipotensión ortostática, falla cardíaca, isquemia miocárdica e infarto silencioso. (8)(9) La NAC es un hallazgo frecuente que afecta del 5 al 10% de los pacientes de larga evolución y hasta 35% de pacientes con neuropatía periférica subclínica (10)(11)(12), aunque algunos estudios reportan una variabilidad de la presencia de la neuropatía autonómica cardiovascular que va desde 17% (13), 70% (14) y hasta el 90% en pacientes receptores de trasplante pancreático (15) . En un estudio multicéntrico que incluyó pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2 se encontró una prevalencia de NAC en 25.3% para los individuos con diabetes tipo

1 y 34.3% para los individuos con diabetes tipo 2 (13). La NAC puede estar presente al momento del diagnóstico; y la prevalencia aumenta con la edad, la duración de la diabetes y el pobre control glucémico (7). Cuando la neuropatía autonómica se manifiesta, compromete la regulación de la presión arterial, ya que produce daño a las fibras autonómicas que inervan al corazón y los vasos sanguíneos y trae como consecuencia anomalías en el control de la frecuencia cardíaca y la dinámica vascular y por lo tanto de la presión arterial (11).

El control cardiovascular por el SNA se lleva a cabo por dos ramas principales: el sistema simpático, asociado a la respuesta rápida y el sistema parasimpático asociado a las funciones vegetativas y de restauración. La actividad de ambas ramas puede ser modulada rápidamente en respuesta a la demanda de los cambios ambientales.

Típicamente una rama del SNA domina sobre la otra. Empíricamente hay evidencia que sugiere que el desbalance autonómico, en donde típicamente el sistema simpático está hiperactivo y el parasimpático hipo activo, se asocia a muchas condiciones patológicas. (16) En la NAC el primer signo de esta falta de regulación es la reducción en la variabilidad de la frecuencia cardíaca, así como datos de daño al nervio vago, lo cual resulta en taquicardia de reposo dado el daño vagal y que la rama simpática se vuelve predominante. (7) En pacientes con daño más avanzado, puede haber regresión de la taquicardia por daño de las fibras simpáticas; sin embargo, la frecuencia cardíaca permanece mayor que la de las personas sanas. (17) (18)

La NAC puede influir críticamente en el incremento del estrés oxidativo mitocondrial, (18) la apoptosis dependiente de calcio, (19) y contribuir a anomalías de motilidad ventricular, déficits funcionales y cardiomiopatía. (20)(21) .

Otras manifestaciones de la disfunción autonómica y complicaciones microvasculares aparecen concurrentemente pero en patrones inconsistentes, esto se debe a la distribución tan diseminada del sistema nervioso autónomo. Un paciente diagnosticado con diabetes debe de sospecharse de tener al menos un disturbio sub clínico del sistema nervioso autónomo. Entre los daños manifiestos del sistema nervioso autónomo se pueden enumerar las siguientes categorías con sus manifestaciones: A) Cardiovascular: taquicardia de reposo, intolerancia al ejercicio, hipotensión ortostática, isquemia miocárdica silente. B) Gastrointestinal: dismotilidad esofágica, gastroparesia diabética, constipación, diarrea, incontinencia fecal. C) Genitourinario: Vejiga neurogénica, disfunción eréctil, eyaculación retrógrada, disfunción sexual femenina (Ej. Pérdida de lubricación vaginal). D) Sudomotor: Intolerancia al calor, piel seca. E) Pupilmotor: falla de función pupilar (ej. Diámetro disminuido en la oscuridad), pupila de Argyll-Robertson. (5)

El diagnóstico diferencial de la neuropatía autonómica diabética requiere excluir las siguientes condiciones: Fallo autonómico puro (antes llamado hipotensión ortostática idiopática), atrofia de múltiples sistemas con falla autonómica (antes llamado síndrome de Shy-Drager), enfermedad de Addison e hipopituitarismo, feocromocitoma, hipovolemia, medicamentos con efectos simpaticolíticos y anticolinérgicos, y neuropatías autonómicas periféricas (ej: amiloidosis). (5)

En diferentes estudios se ha evidenciado que existe un riesgo incrementado de mortalidad entre los individuos diabéticos con NAC comparados con individuos sin NAC. En un estudio con seguimiento a 5 años se reportó que en los pacientes diabéticos con neuropatía autonómica cardíaca la tasa de mortalidad fue del 53%, comparado con el 15% de tasa de mortalidad en pacientes diabéticos sin neuropatía autonómica cardíaca. En este estudio el 29% de los fallecimientos fue por muerte súbita. (17) En otro estudio con

seguimiento a 5 años se reportó una tasa de mortalidad del 27% en pacientes diabéticos con neuropatía autonómica cardiovascular asintomática comparado con 8% de tasa de mortalidad en sujetos diabéticos sin NAC.(5)

El indicador clínico más temprano de NAC es la variabilidad de la frecuencia cardíaca. La variabilidad de la tasa de intervalos latido a latido, es función de la actividad simpática y parasimpática que regulan la función cardíaca. En individuos normales, la frecuencia cardíaca tiene una tasa alta de variabilidad latido a latido y ésta misma fluctúa con la respiración, incrementando con la inspiración y disminuyendo con la espiración. (18)

Se han establecido diferentes formas de valorar la variabilidad de la respuesta cardíaca; entre las que más se han utilizado son: la respuesta cardíaca a cambios posturales, y la respuesta de la frecuencia cardíaca a la respiración rítmica de 6 ciclos. (22)

La respuesta hemodinámica al estar en la posición de pie, provee una base fisiológica comúnmente utilizada para la función autonómica. Cuando pasamos de la posición supina a quedar en bipedestación hay una traslocación de 300 a 800 cm<sup>3</sup> de sangre del compartimiento central intravascular a las regiones dependientes en las piernas, pelvis y circulación esplácnica. El incorporarse a la posición de pie resulta en un incremento abrupto de la frecuencia cardíaca por aproximadamente 3 segundos, seguido de un incremento más gradual que llega a su pico máximo a los 12 segundos después de pararse. El incremento inicial de la frecuencia cardíaca se media por la inhibición súbita del tono vagal, mientras el incremento un poco más gradual es debido a inhibición vagal mayor y el incremento de actividad del sistema simpático. La activación barorrefleja debido a la hipotensión transitoria causa que haya un incremento de frecuencia cardíaca durante el periodo de hipotensión. En este mecanismo participa la vasoconstricción del sistema vascular esplácnico, muscular, cutáneo y renal mediante el reflejo barorreceptor que

contribuye al aumento de la presión arterial y la frecuencia cardíaca. La frecuencia cardíaca y la presión arterial regresan a una nueva línea basal a los 30 segundos aproximadamente. (22) (23).

La maniobra de medición de la respuesta de la presión arterial al cambio de postura, ya sea por ponerse de pie activamente o por inclinación pasiva, es la prueba cardiovascular más frecuente. (24) El ponerse de pie de posición supina resulta en la acumulación de sangre al sistema venoso sub diafragmático, que resulta en un decremento de llenado ventricular y volumen latido de eyección. Esta caída de presión es prevenida por una taquicardia compensatoria y vasoconstricción de vasos de resistencia en sistema esplacnico, musculo cutáneo y renal. En sujetos sanos, la presión arterial sistólica cae mínimamente después de 1 a 2 minutos de estar de pie y la presión diastólica incrementa aproximadamente 10mmHg.(25)

Cuando existe falla autonómica severa, la presión sanguínea y las anomalías en la frecuencia cardíaca son aparentes, a veces en forma inmediata y en otras ocasiones después de 5 a 10 minutos del cambio de posición. Por ello, la hipotensión ortostática se define como la reducción de la presión sistólica de al menos 20mmHg o la presión diastólica de 10mmHg dentro de los 3 minutos después de haberse levantado a un ángulo de al menos 60 grados o a la posición de pie. (26). En pacientes con diabetes, la hipotensión ortostática se debe a daño de las fibras vasomotoras simpáticas eferentes tipo C. (8) La complicación principal es la discapacidad que domine la sintomatología del paciente, cuando es severa. (11) Sin embargo, existen quienes permanecen asintomáticos pero que se evidencia a la hora de las pruebas autonómicas de posición.

La variabilidad de la frecuencia cardíaca durante la respiración es la más ampliamente usada para determinar la función parasimpática y simpática. Diferentes

estudios en dominios de tiempo y frecuencia han sugerido que la amplitud del incremento de la frecuencia cardiaca es máxima, a tasas respiratorias de 5 a 10 ciclos por minuto. (22)

Debido a que la localización anatómica del sistema autonómico cardiovascular es inaccesible a pruebas fisiológicas directas simples, se ha desarrollado un grupo de pruebas que miden la función autonómica cardiovascular y su disfunción al medir la respuesta de varias perturbaciones fisiológicas. El desarrollo de una técnica que mide la presión arterial en el dedo, latido a latido, ha ampliado el espectro diagnóstico en pacientes diabéticos con neuropatía autonómica cardiovascular. Este método es la finometría que se realiza con el aparato llamado FINAPRES (Amsterdam, Holanda) (27) (28) . La disponibilidad de este método no invasivo para medir la variabilidad de la frecuencia cardiaca y la presión arterial latido a latido, permite determinar el papel del sistema nervioso autónomo en la respuesta fisiológica al cambio de postura. Con este método se han propuesto dos tipos de análisis. El primero que analiza registros simultáneos de presión arterial e intervalos R-R en secuencias donde ambos aumentan o disminuyen en paralelo por al menos 3 latidos y por lo tanto se puede medir la sensibilidad del barorreceptor (SBR) (22). El segundo método incluye análisis espectral que permite la correlación de las señales para ser cuantificadas en términos de amplitud, fase y coherencia, análisis en el dominio de la frecuencia (27)(29). Dentro del espectro de utilidad del FINAPRES tenemos la posibilidad de la medición de promedios, desviación estándar y coeficiente de variación de los intervalos R-R medidos, por lo que podemos obtener un análisis en el dominio de tiempo. Asimismo, podemos analizar los cambios de flujo sanguíneo pulsátil en la piel y la frecuencia cardiaca, siguiendo el dominio de tiempo y frecuencia con la maniobra respiratoria de respiración rítmica (30)(31).

Existen diversos parámetros estudiados en el dominio del tiempo que son de suma importancia para el análisis de la variabilidad latido a latido. Estos parámetros son el intervalo NN, definido como el intervalo normal a normal, esto es, todos los intervalos entre los complejos QRS adyacentes que resultan de la despolarización del nodo sinusal, de donde se determina la frecuencia cardiaca, esto medido en milisegundos entre un QRS y el siguiente. También es conocido como intervalo interlatido o IBI (interbeat interval) por sus siglas en inglés. Otro parámetro estudiado que define la variabilidad de este periodo de tiempo entre latido y latido es la desviación estándar de todos los intervalos NN o SDNN (standard deviation of all NN intervals). La raíz cuadrada de la media de la suma de cuadrados de las diferencias entre los intervalos NN adyacentes o RMSSD es otro parámetro que determina variabilidad de la frecuencia cardiaca al analizar la diferencia entre estos de corto tiempo. Finalmente el NN50 establece el número de latidos adyacentes en cuya diferencia de tiempo medida en milisegundos fue mayor a 50, la medida habitual de expresión de esta medida es en porcentaje de aparición de esta medida en el total de latidos medidos y se expresa como pNN50. El pNN50 será mayor en quienes tienen mayor variabilidad y viceversa.(32)

El análisis espectral es parte del análisis en el dominio de la frecuencia, e involucra la descomposición de secuencias de intervalos R-R en la suma de la función sinusoidal de diferentes amplitudes y frecuencias por diferentes aproximaciones matemáticas, como la transformada rápida de Fourier o modelos autoregresivos (32). El resultado es llamado potencia espectral y puede ser mostrado con la magnitud de la variabilidad como función de la frecuencia. En otras palabras, la potencia espectral refleja la amplitud de las fluctuaciones de la frecuencia cardiaca presentes a diferentes frecuencias oscilatorias. Se ha demostrado que la potencia espectral de la variabilidad de la frecuencia cardiaca consiste

en 3 picos principales: un componente de muy baja frecuencia (VLF), de 0.003-0.04 Hz, relacionado a fluctuaciones en el tono vasomotor asociado con la termorregulación, el volumen sanguíneo, llamado VLF por sus siglas en inglés: “*very low frequency*”; un componente de baja frecuencia, de 0.04 a 0.15 Hz, asociado con el reflejo barorreceptor, mediado por control simpático y modulado por el parasimpático, llamado LF por sus siglas en inglés “*low frequency*”; y un componente de alta frecuencia, de 0.15 a 0.4 Hz, que se relaciona con actividad respiratoria, bajo control parasimpático y que se ha llamado HF por sus siglas en inglés “*high frequency*”.

Las fluctuaciones VLF son mediadas primariamente por el sistema simpático, y las fluctuaciones de LF están controladas predominantemente por modulación simpática y vagal, mientras que las fluctuaciones HF están bajo el control parasimpático. (33)

El análisis espectral de la variabilidad de la frecuencia cardiaca latido a latido y la presión arterial, provee de datos que confieran una visión del daño al SNA, reflejando así la presencia de neuropatía diabética. En los estudios de pacientes diabéticos que cuentan con neuropatía diabética autonómica cardiovascular, el realizar mediciones en dominio de tiempo y frecuencia de intervalo R-R puede permitir la detección oportuna de la neuropatía autonómica cardiaca y establecer estrategias de mejor control y prevención. (22)(23)(27)(34).

### **3.- Pregunta de investigación**

¿La variabilidad de la frecuencia cardiaca y de la presión arterial de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de dos años o menos de diagnóstico es menor en comparación con sujetos sanos?

#### **Planteamiento del problema**

La variabilidad de la frecuencia cardiaca y de la presión arterial es uno de los primeros cambios documentados en la neuropatía autonómica diabética, sin embargo, se han realizado muy pocos estudios que demuestren que esta variabilidad existe dentro de los primeros dos años de diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2.

Es por ello que, es necesario establecer la variabilidad de la frecuencia cardiaca y de la presión arterial en los pacientes de menos de dos años de diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 en un estudio comparativo con pacientes sanos, para corroborar si existe un daño autonómico inicial en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que pudiera otorgar una idea integral del estado actual del sistema autónomo del paciente y su pronóstico cardiovascular.

#### **4.- Justificación**

La diabetes afecta aproximadamente a 250 millones de personas en el mundo. Las neuropatías diabéticas, incluyendo las neuropatías autonómicas cardiacas, son una complicación común en la diabetes tipo 1 y tipo 2 y confieren una alta mortalidad y morbilidad en los pacientes.

La neuropatía autonómica cardiovascular es una complicación seria de la diabetes que puede llevar a hipotensión postural severa, intolerancia al ejercicio, incremento de la inestabilidad transoperatoria y, probablemente, un incremento en la incidencia de isquemia e infarto silencioso del miocardio.

Diferentes estudios han establecido ya la utilidad del estudio de finometría para medir el intervalo R-R y la presión latido a latido, como una herramienta para definir una neuropatía de fibras autonómicas que controlan las características hemodinámicas, resultantes del control de presión y latido cardiaco, sin embargo, los reportes de estudios y cohortes extensas se han enfocado principalmente a pacientes con enfermedad establecida, por lo que se requiere de estudios en pacientes recientemente diagnosticados. Es por ello que con el presente estudio, se espera conocer la variabilidad de la frecuencia cardiaca y presión arterial de los pacientes con menos de un año de diagnóstico de diabetes y que puedan beneficiarse del conocimiento del riesgo cardiovascular que ello conlleva para poder así establecer estrategias efectivas para la prevención de las mismas, además de aportar a la comunidad científica nuevos conocimientos sobre la fisiología del sistema cardiovascular autónomo de los pacientes con diabetes de menos de un año de diagnóstico.

## **5.- Objetivos**

### **Objetivo General**

Identificar los cambios en la variabilidad de la frecuencia cardiaca y la presión arterial latido a latido en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con menos de dos años de diagnóstico en tres condiciones de estudio: 1) estando en posición acostado, 2) En posición de pie, y 3) con respiración rítmica de 6 ciclos respiratorios por minuto, y comparar contra la respuesta de sujetos sanos.

### **Objetivos Específicos**

- Identificar los cambios en la variabilidad de la frecuencia cardiaca y la presión arterial latido a latido en los dominios de tiempo y frecuencia, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con menos de dos años de diagnóstico y compararlas con la respuesta en sujetos sanos en posición acostado.

- Identificar los cambios en la variabilidad de la frecuencia cardiaca y la presión arterial latido a latido en los dominios de tiempo y frecuencia, en pacientes con diabetes mellitus con menos de dos años de diagnóstico y compararlas con la posición de pie en sujetos sanos, posterior a la posición acostado de acuerdo a la metodología de medición

- Identificar los cambios en la variabilidad de la frecuencia cardiaca y la presión arterial latido a latido en los dominios de tiempo y frecuencia, en pacientes con diabetes mellitus con menos de dos años de diagnóstico y compararlas con la respuesta en sujetos sanos utilizando la técnica de respiración rítmica de 6 ciclos por minuto.

## **6. Hipótesis**

### **- Hipótesis nula**

La variabilidad de la frecuencia cardiaca y de la presión arterial latido a latido de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de dos años o menos de diagnóstico es igual a la variabilidad de la frecuencia cardiaca y la presión arterial latido a latido, en sujetos sanos en las tres condiciones de estudio.

### **- Hipótesis alterna**

Los pacientes con diabetes con diabetes mellitus tipo 2 de dos años o menos de diagnóstico tienen una disminución en la variabilidad de la frecuencia cardiaca y de la presión arterial latido a latido.

## **7. Pacientes y métodos**

**Diseño del estudio:** descriptivo, transversal, prolectivo, comparativo no aleatorio

### **Descripción de la maniobra**

Se confirmó que todos los pacientes tengan 48 horas de abstinencia de bebidas con cafeína, uso de beta-bloqueadores, anticolinérgicos, antihistamínicos, opiáceos y adrenérgicos previas al estudio mediante solicitud del investigador y confirmación del paciente por encuesta directa.

Los pacientes permanecieron acostados en decúbito dorsal durante 5 minutos registrando esta actividad basal en reposo y con respiración espontánea. Al terminar la maniobra se permitió un minuto más acostado sin haber registro alguno. Después de esta primera fase y al haber pasado un minuto, se le solicitó que se pusiera de pie en un tiempo no mayor a 5 segundos y permaneciera así por 5 minutos con respiración espontánea para hacer el registro. La tercera maniobra se realiza utilizando respiraciones rítmicas, con ayuda de un instrumento visual que indica inspiración de 5 segundos con espiración de 5 segundos, esto es, a una frecuencia de 6 ciclos por minuto y durante 5 minutos que dura el registro.

El finómetro registró la presión arterial de manera continua latido a latido, mediante la captación de la onda de pulso en el dedo. El equipo registró los cambios de volumen arterial monitorizados mediante pletismografía digital, junto con un método de calibración que determina el grado de contracción de la presión arterial.

El dedal que permite medir la presión se colocó en un dedo de la mano, habitualmente el anular, medio o índice, en la falange media. Mediante un servo-sistema, el dedal permanece inflado continuamente a una presión igual a la presión intra arterial, impidiendo la distensión de la pared arterial, y auto regulándose de forma automática para

provocar un colapso del sistema venoso y bloqueo del flujo capilar. Por lo tanto, si el tamaño de las arterias en el dedo aumenta debido a un incremento de la presión, la presión en el dedal también aumenta, sólo lo necesario para mantener constante el tamaño arterial.

De este modo, los cambios en el volumen arterial ocasionados por la onda de pulso de cada latido cardiaco, son captados por sensores pletismográficos localizados en el dedal digital, y la presión en el dedal es medida con un dispositivo electrónico de presión que proporciona finalmente una medida del valor absoluto de la presión arterial braquial y de la forma de onda a partir de la presión en el dedo (FinAP “Finger Arterial Pressure”), corregida por la altura hidrostática del dedo respecto al nivel del corazón.

### Tamaño de la muestra

Cálculo de muestra:

$$n = \left[ \frac{z_{\alpha} \sqrt{2\pi_1(1 - \pi_1)} - z_{\beta} \sqrt{\pi_1(1 - \pi_1) + \pi_2(1 - \pi_2)}}{\pi_1 - \pi_2} \right]^2$$

Tomando en cuenta la proporción de 35% basado en Ziegler y nivel de confianza de 95%

- Dos colas
- Alfa de 0.05 y Poder de 0.8
- Prevalencia de neuropatía autonómica de casos: 0.35
- Prevalencia de neuropatía autonómica controles: 0.01
- N2/N1:1

El cálculo es de 25 casos y 25 controles

**Pacientes.** Se incluirán pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de menos de dos años de diagnóstico y controles sanos

### **Criterios de inclusión para los pacientes con diabetes mellitus**

Menos de dos años al diagnóstico de diabetes mellitus

#### Paciente diabético

Paciente de cualquier sexo con edad entre 30 y 60 años, que cuente con el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 con menos de dos años de diagnóstico por haber cumplido alguno de los siguientes criterios: 1) presencia de síntomas clásicos de diabetes y una glucemia plasmática casual  $> 200$  mg/dl (11,1 mmol/l); 2) glucemia plasmática en ayuno  $> 126$  mg/dl (7 mmol/l); 3) glucemia  $> 200$  mg/dl (11,1 mmol/l) a las dos horas después de carga oral de 75 g de glucosa disuelta en agua. O la presencia de hemoglobina glucosilada mayor a 6.5 (utilizando el método estandarizado del ensayo DCCT).

- 24 horas previas al estudio de abstinencia de bebidas con cafeína, bebidas alcohólicas, uso de beta-bloqueadores, anticolinérgicos, antihistamínicos, opiáceos y adrenérgicos.
- Con medición de glucemia capilar antes de realizarse el estudio en rangos  $\geq 60$  mg/dL y  $\leq 200$  mg/dL
- Con al menos 8 horas de sueño la noche previa al estudio.
- Que no cuenten con diagnóstico de fallo autonómico puro, atrofia de múltiples sistemas con falla autonómica, enfermedad de Addison e hipopituitarismo, feocromocitoma, hipovolemia, amiloidosis, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, enfermedad vascular periférica
- Pruebas de conducción nerviosa periférica de miembros inferiores normales realizada por el laboratorio de neurofisiología.

### **Criterios de inclusión para los controles**

- Sujetos sanos corroborados con valoración clínica y examen neurológico
- Entre 30 y 60 años
- 24 horas previas al estudio de abstinencia de bebidas con cafeína, bebidas alcohólicas, uso de beta-bloqueadores, anticolinérgicos, antihistamínicos, opiáceos y adrenérgicos.
- Con al menos 8 horas de sueño la noche previa al estudio.
- Que no cuenten con diagnóstico de fallo autonómico puro, atrofia de múltiples sistemas con falla autonómica, enfermedad de Addison e hipopituitarismo, feocromocitoma, hipovolemia, amiloidosis, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, enfermedad vascular periférica.

### **Criterios de exclusión para pacientes y controles**

- Tabaquismo, alcoholismo o ingesta de bebidas con cafeína 48 horas previas al estudio.
- Uso de beta-bloqueadores, anticolinérgicos, antihistamínicos, opiáceos y adrenérgicos.
- Sujetos con retinopatía al examen oftalmoscópico.
- Con presencia de neuropatía periférica por pruebas de velocidad de conducción nerviosa.

### **Criterios de eliminación para pacientes y controles.**

- Abandono del estudio.
- Pruebas incompletas.
- Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2, datos sugerentes de progresión mayor a 2 años de diagnóstico como lo es pruebas de conducción nerviosa alterada y medición por finómetro con disautonomía severa.

**Finómetro.** Medición latido a latido de la presión arterial y frecuencia cardíaca en tres condiciones

- 1) Paciente estando acostado, con reposo por 5 minutos
- 2) Paciente en posición de pie por 5 minutos.
- 3) Paciente con respiración rítmica de 6 ciclos respiratorios por minuto durante 5 minutos.

### **Variables a medir**

- Presión arterial sistólica en mmHg. (numérica continua)
- Presión arterial diastólica en mmHg (numérica continua)
- Intervalo R-R en ms. (numérica continua)
- Análisis estadístico
  - Se utilizó el programa Beatscope para la selección del trazo estable y se trasladó a Excel para valorar las series de tiempo y Kubios para el análisis de tiempo y frecuencia del latido cardiaco. Para la presión arterial se tomó los datos en el dominio de la frecuencia utilizando un código elaborado en el departamento de instrumentación electromecánica del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez que realiza el análisis de frecuencias por medio del programa Matlab
  - Se tomaron el promedio y desviación estándar para los datos con distribución normal, a ellos se les aplicó una prueba T para variables independientes. Para los datos con distribución no normal se expresaron con mediana e intervalo inter cuartil, realizándoles una prueba de U de Mann-whitney.
- .- El nivel de significancia estadística se consideró en  $p \leq 0.05$ .

Los datos de distribución normal se expresan en las tablas como media y desviación estándar y se les realizó la prueba de T para grupos independientes; los datos de distribución no normal se expresan en las tablas como media e intervalo intercuartil y se les realizó la prueba de U de Mann-Withney.

## 8.- Resultados

Se incluyeron a 30 sujetos con diabetes mellitus tipo 2 con menos de 2 años de diagnóstico los cuales habían sido estudiados por el Departamento de Endocrinología en un protocolo de intolerancia a la glucosa. Igualmente se incluyeron 30 sujetos sanos voluntarios para el estudio.

Los datos demográficos (Tabla 2) muestran homogeneidad en las variables de edad, género y presiones arteriales sistólicas y diastólicas entre ambos grupos. El IMC fue discretamente mayor para el grupo de pacientes diabéticos sobre el grupo de los controles, siendo esto estadísticamente significativo.

Tabla 2: Variables demográficas de ambos grupos

<b>Variable</b>	<b>Diabetes N=30</b>	<b>Sanos N=30</b>	<b>P</b>
Edad	40.5 (38-48)	39 (35-42)	0.065
Sexo femenino	14(46%)	14(46%)	1
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27.01 (25.80 -29.38)	25.95 (24.52-27.36)	0.006
PAS (mmHg)	117 (109-120)	110 (110-120)	0.94
PAD(mmHg)	79 (73-85)	80 (70-80)	0.54
Glucosa en ayuno (mg/dL)	99.33(82-105)	79.12(72-83)	0.66
Índice intima Media Carotidea(mm)			
Derecha	0.56 (0.53- 0.66)	-	-
Izquierda	0.57 (0.54-0.66)	-	-
Meses de diagnóstico DM2	10.8	-	
Método diagnóstico (curva de glucosa)	30 (100%)	-	-

IMC = índice de masa corporal, PAS = presión arterial sistólica, PAD= presión arterial diastólica, DM2 = diabetes mellitus tipo 2

Al realizar la prueba de velocidades de conducción nerviosa, el 100% de los sujetos con diabetes obtuvieron resultados dentro de rangos normales (Tablas 3 y 4), donde para las velocidades de conducción motora los valores normales de latencia motora son de <4.7

ms para ambos nervios; la amplitud debe ser mayor a 5 mV y la velocidad de conducción debe ser >48 m/s para el nervio peroneo y > 44 m/s para el nervio tibial.

Tabla 3: Velocidades de conducción motora

<b>Sitio de registro</b>	<b>Latencia</b>	<b>Amplitud</b>	<b>Velocidad de conducción</b>
<b>N. Peroneo</b>			
Tobillo I	3.99 ± 0.2ms	7.08 ± 1.06mV	49/s
Tobillo D	3.97 ± 0.29ms	7.6 ± 1.5mV	49m/s
<b>N. Tibial</b>			
Tobillo I	4.1 ± 0.17 ms	12.16 ± 2.1mV	49m/s
Tobillo D	4.06 ± 0.21ms	11.1 ± 1.53mV	48 m/s

Tabla 4: Velocidades de conducción sensitiva

<b>Sitio de registro</b>	<b>Latencia</b>	<b>Amplitud</b>	<b>Velocidad de conducción</b>
<b>N. Peroneo</b>			
Tobillo I	2.88±0.33ms	11.41±1.13mV	53m/s
Tobillo D	2.95±0.31ms	11.3±2.26mV	54m/s
<b>N. Sural</b>			
Sural I	2.8±0.14 ms	16.33±2.38mV	50m/s
Sural D	20±2.1ms	16.3 ± 1.37mV	49m/s

Con respecto a las velocidades de conducción sensitiva se toma como valor normal a la latencia por arriba de 3ms, con amplitud > 11mV y velocidades de conducción >50m/s para el nervio peroneo y >40 para el N. Sural.(35)

Ninguno de los pacientes evaluados tuvo datos de retinopatía diabética al examen de fondo de ojo realizado por un neurólogo certificado por el Consejo Mexicano de

Neurología; asimismo ninguno de los sujetos con diabetes evaluados tuvo proteinuria en el examen general de orina.

Los datos del finómetro fueron analizados primero en el programa Beatscope que genera gráficas en las tres maniobras donde podemos observar la gráfica de la frecuencia cardiaca (rojo) y de la presión arterial sistólica (azul) y diastólica (Verde) (Figura 1).

La primera maniobra se trataba de la posición acostado, donde podemos observar para ambos casos una frecuencia cardiaca y presiones arteriales con cierta variabilidad sin cambios bruscos en sus frecuencias en un sujeto sano (Figura 1).

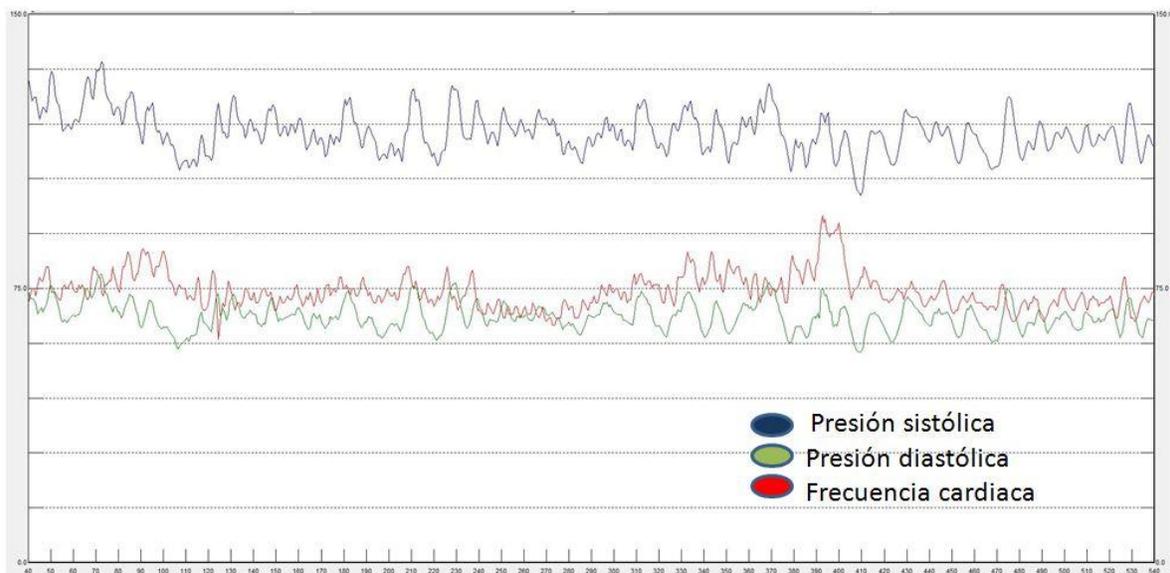


Figura 1. Ejemplo de finometría de sujeto sano en posición acostado

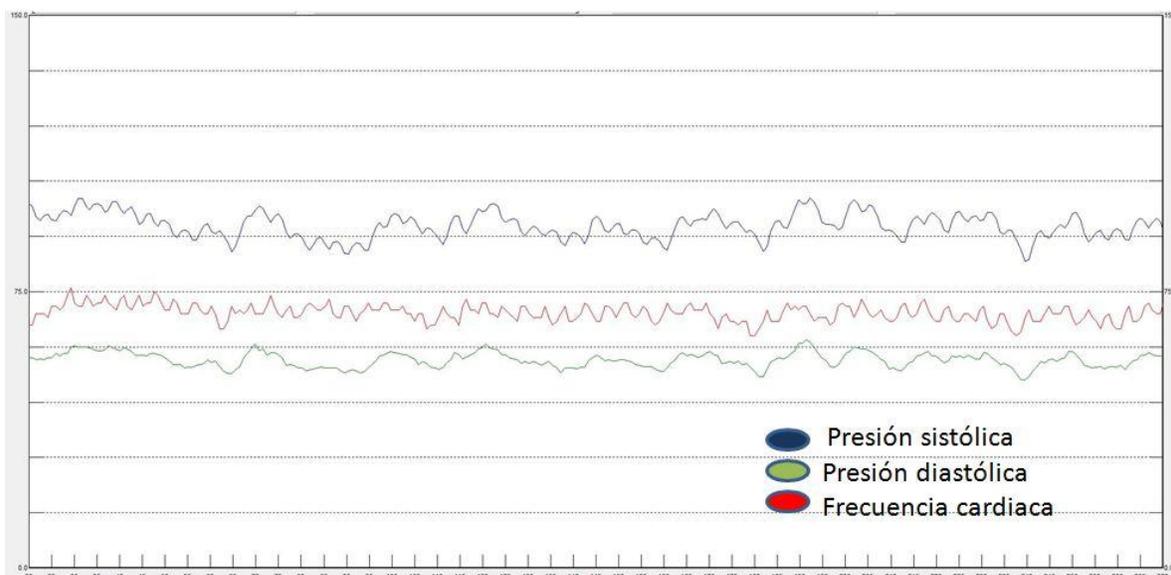


Figura 2. Ejemplo de finometría de sujeto con diabetes tipo 2 en posición acostado

En comparación al sujeto sano, un sujeto con diabetes (Figura 2) tuvo discretamente una menor variabilidad en el sujeto con diabetes comparado con el sujeto control, esto dado por la diferencia de latidos con respecto al tiempo que hay entre uno y otro. Asimismo la presión arterial sistólica y diastólica relacionada a los cambios de frecuencia.

La segunda maniobra realizada fue la de ponerse de pie después de 6 minutos de reposo, momento en el que se espera a la estabilización de la frecuencia cardíaca para tomar un trazo adecuado para su medición (Figura 3). Se señala un primer momento donde se pide a un individuo sano que se ponga de pie y se registra 5 minutos posteriores. Nótese que en el momento inmediato de la bipedestación la presión arterial cae y la frecuencia cardíaca aumenta como mecanismo compensatorio. Esto regresa a estado basal aproximadamente a los 30 segundos, habiendo alcanzado su pico máximo a los 15 segundos aproximadamente. Esto ya ha sido documentado como el índice 15/30 o de Ewing, siendo un fenómeno fisiológico normal.

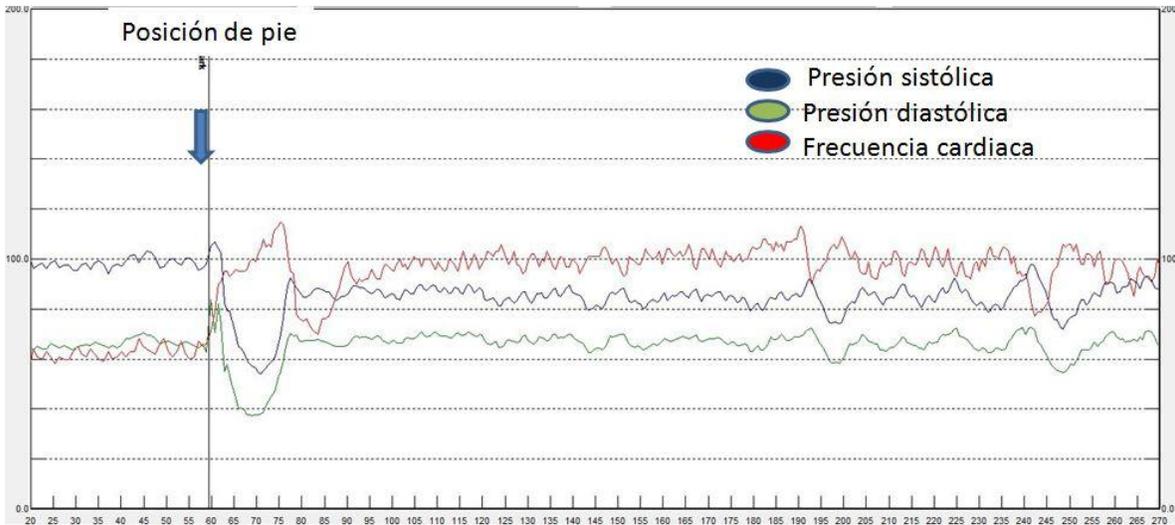


Figura 3.- Ejemplo de finometría de sujeto sano en posición de pie

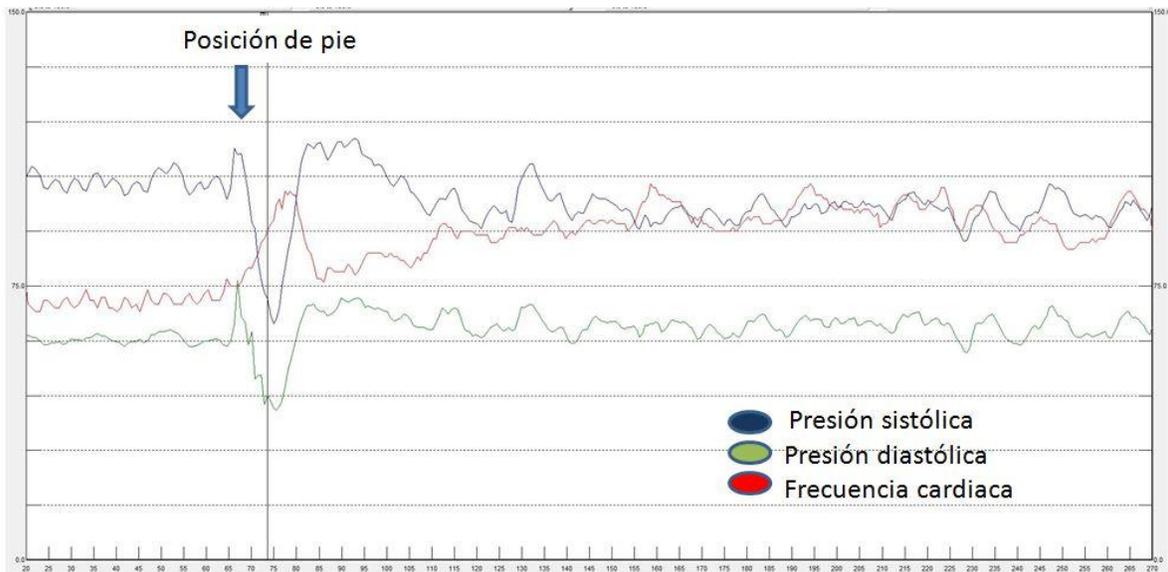


Figura 4.- Ejemplo de finometría de sujeto con diabetes tipo 2 en posición de pie

En la Figura 4 se puede apreciar gráficamente una menor variabilidad en el sujeto con diabetes comparado con el sujeto control.

Para la respiración rítmica se inicia con ayuda visual una inspiración de 5 segundos con exhalación de 5 segundos durante los 5 minutos de registro, lo que ocasiona gráficas más regulares con variaciones más amplias de la presión arterial y de la frecuencia cardiaca

mostrando la integridad barorefleja para ambos casos (Figuras 5 y 6). Sin embargo de nuevo se hace notar una variabilidad un poco menor en el sujeto con diabetes comparado con el sano.

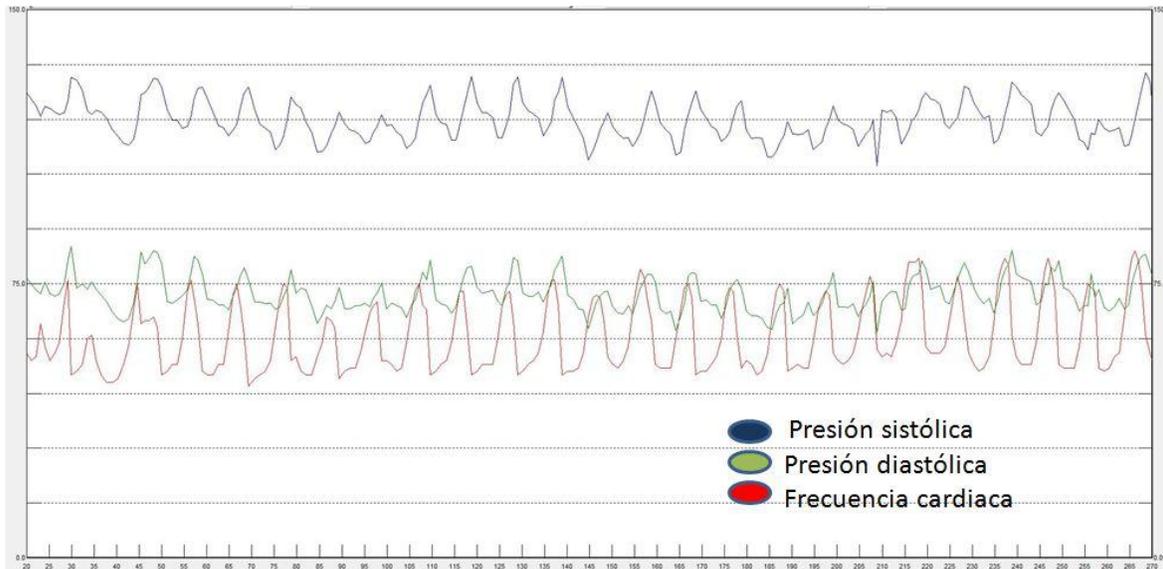


Figura 5.- Ejemplo de finometría de sujeto sano en respiración rítmica de 6 ciclos por minuto.

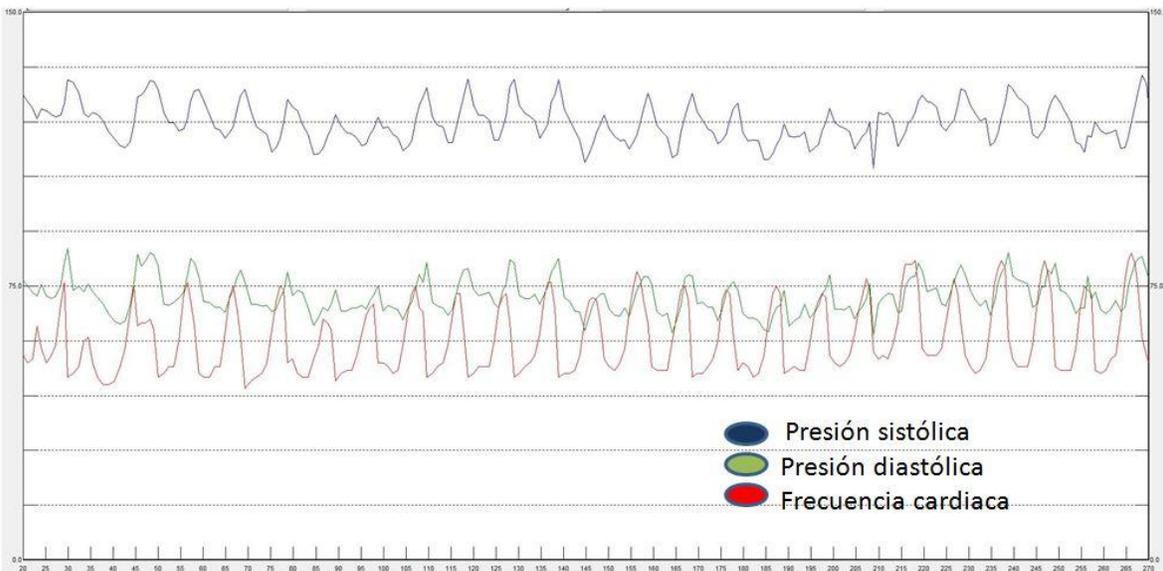


Figura 6.- Ejemplo de finometría de sujeto con diabetes tipo 2 en respiración rítmica de 6 ciclos por minuto.

Al hacer el análisis numérico y utilizando el programa Kubios para obtener los valores en el dominio del tiempo y de la frecuencia obtenemos valores puntuales que permiten la comparación de las variables establecidas para nuestros objetivos.

Para la frecuencia cardiaca, en la posición acostada obtuvimos la Tabla 5.

Tabla 5. Frecuencia cardiaca en posición acostada. La definición de los índices se describe en la sección de métodos.

	<b>Diabetes</b>	<b>Control</b>	<b><i>p</i></b>
HR (media)	67.3 ± 1.69	66.71± 1.77	0.82
HR (SD)	2.5 ± 0.15	3.61 ± 0.26	<0.01
SDNN (ms)	28.9 (25.6 - 37.1)	43.60 (31.6 - 53.9)	<0.01
RMSSD (ms)	24.55 (20 - 30.7)	24.3 (24.3 - 50.5)	0.03
pNN50 (%)	3.55 (0.7 - 11.2)	9.5 (1.3 - 33.5)	0.04
TP (ms <sup>2</sup> )	717 (530 – 1289)	1324.5 (803 – 2854)	<0.01
LF (ms <sup>2</sup> )	175.5 (110 – 305)	302 (237 – 620)	0.01
HF (ms <sup>2</sup> )	215 (70 – 278)	299 (186 – 712)	0.01
LF (nu)	53.8 ± 17.66	48.96 ± 18.35	0.31
HF (nu)	46.2 ± 17.66	51.03 ± 18.41	0.31

En donde si bien en las medias de la frecuencia cardiaca medida en latidos por minuto no existen diferencias significativas, si lo hay en valores como la desviación estándar de estas medias, la desviación estándar de los intervalos NN (SDNN), la raíz cuadrada de las diferencias que estima el análisis de los periodos cortos entre los latidos y también el porcentaje de NN50. En todos los casos, es mayor en los sujetos sanos que en los controles indicando mayor variabilidad en sujetos sanos. Al hacer el análisis de poder total observamos mayor poder significativo en sujetos sanos así como números absolutos mayores, predominando las frecuencias bajas (LF) y al normalizar estos datos sin diferencias de un grupo con el otro.

Para la frecuencia cardiaca en posición de pie se obtuvieron los datos de la Tabla 6.

Tabla 6. Frecuencia cardiaca en posición de pie. La definición de los índices se describe en la sección de métodos.

	<b>Diabetes</b>	<b>Control</b>	<b>p</b>
HR (media)	75.78 ± 11.41	78.50 ± 10.93	0.35
HR (SD)	3.14 ± 0.93	5.22 ± 1.91	<0.01
SDNN (ms)	31.25 (23.6 - 41.1)	47.05 (32.6 – 62)	<0.01
RMSSD (ms)	20.5 (13.7 - 24.1)	26.05 (21.8 - 34.5)	<0.01
pNN50 (%)	1.55 (0 - 3.6)	5.25 (1.9 - 14.6)	<0.01
TP (ms <sup>2</sup> )	785 (409 – 1270)	2030.5 (938 – 3026)	<0.01
LF (ms <sup>2</sup> )	199 (122 – 388)	551.5 (357 – 1130)	<0.01
HF (ms <sup>2</sup> )	124 (64 – 210)	322.5 (229 – 542)	<0.01
LF (nu)	63.27 ± 18.64	61.19 ± 20.59	0.69
HF (nu)	36.77 ± 18.64	38.80 ± 20.59	0.69

El estímulo de cambio de posición genera cambios en la frecuencia cardiaca, con diferencia únicamente en la SD, SDNN, RMSSD y pNN50 a favor de un valor mayor para el control. En el poder total observamos que la proporción observada en la tabla previa se mantiene sin embargo con valores un poco más altos de manera global, con predominio de baja frecuencia tanto en valores de unidades ms<sup>2</sup> como en unidades normalizadas.

En la frecuencia cardiaca en respiración rítmica de 6 ciclos por minuto se obtuvo la Tabla 7.

Tabla 7. Frecuencia cardiaca en respiración rítmica. La definición de los índices se describe en la sección de métodos.

	<b>Diabetes</b>	<b>Control</b>	<b>p</b>
HR (media)	70.51 ± 7.43	70.22 ± 10.31	0.91
HR (SD)	4.78 ± 1.82	7.44 ± 7.44	<.01
SDNN (ms)	54.7 (44.4 - 72.3)	86.65 (68 - 86.65)	<0.01
RMSSD (ms)	28.45 (19.8 - 42.1)	51.5 (41.2 - 77.9)	<0.01
pNN50 (%)	8.4 (1.2 - 20.2)	30. (16 - 46.5)	<0.01
TP (ms <sup>2</sup> )	2966.5 (1510 – 4815)	7406 (3612 – 12098)	<0.01
LF (ms <sup>2</sup> )	2136.5 (963 – 3663)	6454 (2363 – 9527)	<0.01
HF (ms <sup>2</sup> )	243 (65 – 431)	640 (320 – 1389)	<0.01
LF (nu)	90.7 (84.4 - 94.2)	88.05 (84 - 91.4)	0.379
HF (nu)	9.3 (5.8 - 15.6)	11.95 (8.6 – 16)	0.340

Durante la respiración rítmica de 6 ciclos por minuto, se repiten los mismos hallazgos que en la posición acostada y de pie, confirmándose los valores de SD, SDNN, RMSSD y pNN50 como resultado del análisis de corto plazo de la variabilidad de la frecuencia cardiaca menor en diabéticos.

En el análisis espectral se nota una diferencia siendo mayor el poder total en el sano comparado con el diabético. Cabe señalar que las frecuencias bajas (LF) son mayores tanto en valores puntuales en ms<sup>2</sup> como en unidades normalizadas comparada con las obtenidas en la posición de pie y acostado, de hecho predominando al 90% de unidades normalizadas.

Para la presión arterial tanto sistólica como diastólica no hay un consenso sobre el análisis ideal en el dominio de la frecuencia y menos en el dominio del tiempo.

Dado que en este análisis no hay diferencias por milisegundos que puedan ser de relevancia, el análisis se realiza con medias y desviaciones estándar. El análisis espectral puede darnos información sobre una predominancia de la frecuencia baja o la frecuencia alta que pueda significar predominio simpático vs parasimpático.

En la posición acostada, no hubo diferencias en todos los parámetros que medimos como lo demuestra la Tabla 8.

Tabla 8. Presión arterial sistólica en posición acostada

	<b>Diabetes</b>	<b>Control</b>	<b>p</b>
SBP (media)	116.27 ± 22.01	107.79 ± 10.37	0.06
SBP (SD)	4.43 (3.50 - 5.95)	4.99 (3.46 - 5.80)	0.73
SBP (Max)	130.83 ± 24.35	124.2 ± 15.48392	0.22
SBP (min)	105.2 ± 23	96.26667 ± 13.34924	0.09
TP (ms <sup>2</sup> )	4791.3 (3192 - 7207.5)	5920.8 (3074.9 - 8881.7)	0.44
LF (ms <sup>2</sup> )	1360.8 (1095.5 - 2724.7)	1971.65 (1006.1 - 3508.3)	0.45
HF (ms <sup>2</sup> )	216.31 (118.06 - 536.68)	310.069 (204.90 - 428.18)	0.38

Cuando realizamos la maniobra de pie (Tabla 9), las mediciones de la presión arterial sistólica se modifican de tal manera que la media de la presión es mayor en el paciente con diabetes comparado con el paciente sano, teniendo su desviación estándar sin diferencias, y correspondiendo a este cambio, una presión máxima y mínima mayor en los pacientes diabéticos. A pesar de ello, el poder total es mayor en el control que en el paciente diabético, con predominancia de la frecuencia baja (LF), siendo esta significativa.

Tabla 9. Presión sistólica al estar de pie

	<b>Diabetes</b>	<b>Control</b>	<b><i>p</i></b>
SBP (media)	123.19 ± 30.09	107.84 ± 12.99	0.01
SBP (SD)	5.33 (4.25 - 6.53)	5.63 (4.42 - 7.14)	0.75
SBP (Max)	140.2 ± 32.79	123.86 ± 14.79	0.01
SBP (min)	107.73 ± 29.45	92.33 ± 15.14	0.01
TP (ms <sup>2</sup> )	2966.5 (1510 – 815)	7406 (3612 – 12098)	<0.01
LF (ms <sup>2</sup> )	2136.5 (963 – 3663)	6454 (2363 – 9527)	<0.01
HF (ms <sup>2</sup> )	243 (65 – 431)	640 (320 – 1389)	0.20

En el análisis de la presión arterial sistólica con respiración rítmica se obtienen los datos de la Tabla 10.

Tabla 10. Presión arterial sistólica en respiración rítmica

	<b>Diabetes</b>	<b>Control</b>	<b><i>p</i></b>
SBP (media)	128.55 ± 27.98	113.83 ± 15.43	<0.01
SBP (SD)	7.41 (5.84 - 8.20)	6.70 (5.82 - 7.53 )	0.30
SBP (Max)	147.16 ± 29.20	132 ± 16.87	<0.01
SBP (min)	108.8 ± 28.09	97 ± 16.26	0.04
TP (ms <sup>2</sup> )	11244 (8027.5 – 16411)	10770 (7890 - 14281)	0.66
LF (ms <sup>2</sup> )	7450.6 (4607.2 – 12095)	6843.75 (4662.3 - 9817.4)	0.41
HF (ms <sup>2</sup> )	723.06 (301.28 - 907.92 )	632.27 (414.05 - 883.69)	0.77

En donde podemos notar una persistencia de predominio de presiones más altas en el paciente con diabetes, junto con sus valores máximo y mínimo, sin embargo y a

diferencia de la tabla previa, ahora sin significancia estadística para el poder total y su componente de baja y alta frecuencia.

En los resultados de la presión diastólica en la posición acostada (Tabla 11) solamente predominó la LF en los controles contra los sujetos con diabetes, siendo esto estadísticamente significativa, ello conlleva a la tendencia a la significancia del poder total (TP), sin llegar al valor preestablecido de  $< 0.05$ .

Tabla 11. Presión diastólica en posición acostado

	<b>Diabetes</b>	<b>Control</b>	<b><i>p</i></b>
DBP (media)	64.82 (59.01 - 92.43)	64.45 (60.84- 69.98)	0.57
DBP (SD)	2.43 (2.21 - 3.42)	3.03 (2.38 - 3.85)	0.10
DBP (Max)	72.5 (66 – 99)	74 (70 – 81)	0.97
DBP (min)	57.5 (51 – 88)	58.5 (51 – 62)	0.49
TP (ms <sup>2</sup> )	1568.1 (1103.5 - 3358.2)	2537.65 (81476.9 - 4005.1)	0.05
LF (ms <sup>2</sup> )	672.045 (405.62 - 405.62)	1229.75(713.86 - 2076.3)	0.01
HF (ms <sup>2</sup> )	74.07 (49.46 - 134.28)	145.735 (81.05 - 184.13)	0.06

En la presión arterial diastólica en posición de pie, no hubo diferencia entre la media, desviación y máxima y mínima. El análisis espectral muestra predominancia de poder total con componente de baja frecuencias a favor de los controles.

Tabla 12. Presión sistólica en posición de pie.

	<b>Diabetes</b>	<b>Control</b>	<b><i>p</i></b>
DBP (media)	69.71 (61.56 - 105.91)	71.37 (64.57 - 76.24)	0.51
DBP (SD)	3.31 (2.63 - 3.6)	4.07 (3.01 - 4.61)	0.07
DBP (Max)	78 (70.- 117)	82.5 (74 – 89)	0.71
DBP (min)	61 (55 – 99)	59.5 (50 – 65)	0.09
TP (ms <sup>2</sup> )	2258.3 (1548.7 - 3598.7)	4182.85 (2496.2 – 5489)	$<0.01$
LF (ms <sup>2</sup> )	1042.6 (820.9 - 1908.2)	2422 (1318.3 - 3707.1)	$<0.01$
HF (ms <sup>2</sup> )	133.41 (63.97 - 254.069)	187.475 (131.4 – 370)	0.05

En el análisis de la presión arterial diastólica con respiración rítmica (Tabla 13) no existe diferencia en presiones medias, máximas y mínimas pero si en el poder total, con una

tendencia a la significancia de la baja frecuencia (LF) sobre la HF sin embargo no es estadísticamente significativa.

Tabla 13. Presión arterial diastólica en respiración rítmica

	<b>Diabetes</b>	<b>Control</b>	<b><i>p</i></b>
DBP (media)	70.40 (66.00 - 103.87)	72.19 (63.74 - 78.01)	0.21
DBP (SD)	3.95 (3.38 - 5.43)	4.34 (3.84 - 5.27)	0.56
DBP (Max)	84.5 (876 - 113)	84 (74 - 94)	0.20
DBP (min)	59 (56 - 92)	61 (55 - 66)	0.22
TP (ms <sup>2</sup> )	3626.8 (2594.2 - 5483.4)	5031.9 (3791 - 7897.29)	0.03
LF (ms <sup>2</sup> )	2106.35 (1530 - 3883.9)	3309.25 (2275.5 - 6383)	0.07
HF (ms <sup>2</sup> )	258.17 (98.48 - 420.18)	240.42 (158.31 - 469.31)	0.51

En el análisis de la presión arterial, es importante analizar la función de la sensibilidad barorrefleja (BRS), el cual se obtiene del cociente del intervalo R-R en milisegundos entre la presión arterial sistólica expresada en mmHg. Ello expresa la sensibilidad en respuesta al aumento o descenso de presión arterial sistólica (Tabla 14). Hubo una diferencia significativa en el BRS en la posición de pie que es menor comparada con el obtenido del control.

Tabla 14. Sensibilidad Barorrefleja

	<b>Diabetes</b>	<b>Control</b>	<b><i>p</i></b>
BRS media acostado	7.95 (6.63 - 9)	8.63 (7.42 - 9.67)	0.12
BRS media de pie	6.42 (5.36 - 7.64)	7.33 (6.58 - 8.01)	0.03

## 9. Discusión

El estudio del sistema nervioso autónomo es de vital importancia para obtener un panorama integral de las patologías sistémicas que afectan a un individuo en el control de su sistema circulatorio, tanto en el corazón como en los mecanismos reguladores de la presión arterial y porque, además, otorga un factor pronóstico importante sobre la morbilidad y mortalidad (16) de las enfermedades que han sido asociadas a ello, como por ejemplo el lupus eritematoso sistémico(36), infarto agudo al miocardio e insuficiencia cardiaca (37), la enfermedad de Parkinson (38) y diabetes de larga evolución (39)(5) entre otras patologías.

La diabetes mellitus tipo 2 es un problema de salud pública a nivel mundial, las estimaciones de incidencia y proyecciones de la misma a largo plazo casi duplica el número actual de individuos (1) quienes sufrirán los efectos a corto y largo plazo de la hiperglucemia en el sistema nervioso periférico, particularmente el sistema nervioso autónomo.

Muchos autores han establecido mediante pruebas autonómicas sencillas (índice 15/30 de la frecuencia cardiaca al ponerse de pie y conteo manual de intervalo R-R en electrocardiograma convencional) que existe en el paciente diabético con más de 5 años de evolución, una falla importante de las vías simpáticas y parasimpáticas al corazón. Ziegler estableció en un meta análisis que existe mayor mortalidad entre pacientes con diabetes y neuropatía autonómica que entre pacientes con diabetes pero sin neuropatía autonómica, siendo la tasa de riesgo para isquemia silente al miocardio en el grupo con neuropatía autonómica de 1.96 (1.53-2.51) ,  $p < 0.001$ . Más aún al analizar la mortalidad de 2900 sujetos, el riesgo relativo de morir en sujetos con diabetes y neuropatía autonómica fue de 2.14 (1.83-2.51) con una  $p < 0.0001$ . (13) Siendo estos datos de tal importancia que

sugieren que la investigación autonómica debe de ser parte integral del abordaje de todo paciente con diabetes.

Si bien existen estudios en los pacientes diabéticos, la mayoría ellos se han realizado en pacientes con al menos 5 años o más de evolución o aquellos en quienes existen ya datos crónicos de enfermedad como lo es la neuropatía periférica de fibras gruesas, la nefropatía, y la retinopatía. (40) Derivado de estos estudios se sabe que el indicador más temprano de la neuropatía diabética autonómica es la neuropatía autonómica cardíaca (5).

Como parte de la evaluación de esta neuropatía autonómica cardíaca, esta la variabilidad de la frecuencia cardíaca y en menor grado de la presión arterial (18). Existen pocos estudios que dediquen análisis específicamente a los valores de variabilidad cardíaca *Short term* (variabilidad latido a latido) como lo son los del dominio del tiempo, y también el análisis espectral como son los rubros que analizan en el dominio de la frecuencia la predominancia simpática o parasimpática. Motivo por el cual es importante realizar estudios exploratorios en las diferentes etapas de la enfermedad, ya sea tardía o temprana y así observar su evolución natural.

En este estudio de casos y controles, el análisis demográfico de los grupos demuestra que son estadísticamente similares en cuanto a edad, género y presión arterial basal; existió diferencia en el índice de masa corporal. Esto se explica por la mayor prevalencia de diabetes tipo 2 en pacientes con cierto grado de obesidad y que los controles tenían IMC prácticamente dentro de límites normales (Tabla 2).

Los sujetos con diabetes se detectaron de un protocolo de seguimiento de pacientes con resistencia a la insulina en el Departamento de Endocrinología en el Instituto Nacional de Nutrición Salvador Zubirán donde se realizaban pruebas de carga de glucosa y al recibir

el paciente el diagnóstico de diabetes era invitado a participar en el estudio. Para asegurar que el paciente presentara datos que hicieran sospechar que la enfermedad tuviese más de 2 años de evolución, se revisó el examen general de orina para descartar proteinuria o daño renal. Se realizaron velocidades de conducción nerviosa para descartar que hubiese daño moderado por la hiperglucemia de larga evolución que hayan afectado las fibra gruesas. Finalmente los pacientes debían de tener un examen de fondo de ojo normal sin la presencia de retinopatía diabética al momento del estudio. Estas variables nos sirvieron de control para mostrar que la diabetes no era de larga evolución.

Una de las mediciones que se asocian al riesgo cardiovascular de la población en general es la medición de grosor de la intima-media carotídea. A mayor grosor existe mayor riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular (41). Para ello se han realizado estudios para definir el corte ideal para establecer un riesgo alto o un riesgo bajo. En un estudio Mexicano se estableció que los valores normales, para el rango máximo de edad establecido en este estudio (60 años) es de 0.685 (0.659-0.691) mm (42). El 100% de nuestros pacientes estuvieron por debajo de este valor. Esto indica que nuestros pacientes tenían además cierta salud vascular periférica por su asociación con este grosor.

Se realizaron pruebas a 32 pacientes con diagnóstico temprano de diabetes tipo 2 pero se eliminaron 2 sujetos por tener datos de cronicidad. Uno de los sujetos contaba con velocidades de conducción nerviosa anormales y en el segundo se registraron caídas importante de la presión arterial sin compensación de la frecuencia cardiaca aunado a la presencia de retinopatía, lo que representó una sospecha sustentable de que la enfermedad tenía más de 2 años de la evolución sospechada. Los pacientes con diabetes fueron comparados con un grupo de controles sanos, trabajadores del instituto que voluntariamente participaron y contaban con medición de glucosa central por debajo de 110 mg/dL. De ellos

13 sujetos contaban con curva de tolerancia a la glucosa la cual era normal. Sin alteraciones en el examen de orina.

A ambos grupos se le realizó la maniobra de medición de la frecuencia cardiaca y la presión arterial descrita en la metodología, obteniéndose resultados interesantes para nuestros objetivos principales.

#### *Análisis de la frecuencia cardiaca*

Cuando tenemos al paciente en posición acostado, no tenemos ningún estímulo que pueda ocasionar el disparo o predominancia simpática sobre la parasimpática, por ello se toma como un buen registro basal en donde encontramos que desde esa primera maniobra existe una diferencia estadísticamente significativa de la desviación estándar de la frecuencia cardiaca de los diabéticos con respecto a la desviación estándar de los sujetos controles. Este es un indicador de que la variabilidad en el paciente con diabetes mellitus tipo 2 es menor que aquella registrada en el sujeto sano. Esto se confirma al hacer el análisis a corto plazo de los intervalos R-R medido en milisegundos al calcular la desviación estándar de esta medida (SDNN) y la diferencia entre ellas (RMSDD) además del número de veces que este intervalo consecutivo entre un latido y otro rebasa los 50 milisegundos (NN50) y el porcentaje (pNN50) de estos eventos con respecto a la serie completa de latidos registrados. En esta maniobra también existe un mayor poder total (TP) en el que predomina la baja frecuencia (LF) asociada a sistema simpático, sobre la alta frecuencia (HF) que representa a la inervación parasimpática. Estos valores representan una menor variabilidad de la frecuencia cardiaca desde el reposo, sin haber algún reto simpático presente. Al normalizar estas unidades eliminando la confusión que pueda presentar las frecuencias muy bajas (VLF), las cuales aun no se define el valor práctico, (22) no

obtenemos ninguna significancia estadística dado que el sistema simpato-vagal se encuentra funcionando de manera normal tanto para los casos como los controles.

Por ello se realizaron dos maniobras de reto predominantemente simpático como lo es la maniobra de ponerse de pie y la maniobra de la respiración rítmica.

En la maniobra de ponerse de pie, existe un reto físico al cuerpo por acción de la gravedad que hace que momentáneamente haya una caída súbita de la presión arterial que nunca pasa los 40mmHg y con una taquicardia compensatoria que puede durar hasta 30 o 40 segundos después de ponerse de pie. Esta maniobra, activa las vías simpáticas y cuando hay daño en cualquiera de las dos ramas autonómicas, podemos detectar desbalance en las mediciones descritas. Se ha establecido que las fibras parasimpáticas son las primeras en tener cierto daño y por lo tanto es posible encontrar mayor taquicardia en pacientes con diabetes de larga evolución comparada con los sanos(8). Tanto en nuestros sujetos de estudio con la patología como en los sujetos sanos encontramos una frecuencia media sin diferencias, sin embargo en todos los demás valores de corto tiempo como el SDNN, RMSSD y el pNN50 hubo valores menores en el grupo de pacientes con diabetes contra los controles, indicando menor variabilidad en los sujetos con la enfermedad, para esta maniobra, hubo predominancia simpática (LF) sobre la simpática en ambos casos, lo que es posible explicar por el hecho de que no haya aún daño importante que pueda causar un desbalance simpato-vagal, lo que indica que los factores de análisis corto (SDNN, RMSSD y pNN50) pueden ser de mucha utilidad para hacer el tamizaje inicial sobre el daño autonómico cardiaco en estos pacientes, aún si el sistema regulador o simpatovagal se encuentra intacto lo que sugiere que la pérdida de la variabilidad en pacientes con diabetes puede ser el factor temprano de afección autonómica.

En la respiración rítmica se hace un estímulo a 0.1 Hz por la frecuencia de la inspiración y espiración lo cual se mueve predominantemente en la baja frecuencia (LF) lo que implica que es igualmente un reto simpático sostenido para poder definir si existen diferencias entre los dos grupos. Para este estudio, las diferencias estuvieron presentes en los mismos rubros que en el análisis anterior, sin embargo aquí se hace notar que hay un predominio importante de la baja frecuencia (LF) sobre la alta frecuencia (HF), lo que indica, que el estímulo de la respiración rítmica confirió esta propiedad simpática y que ambos grupos respondieron de manera similar sin haber diferencias entre ellos en las unidades normalizadas.

De lo anterior podemos explicar que existe una menor variabilidad en la frecuencia cardiaca de los sujetos con diabetes de reciente diagnóstico comparado con los sanos, principalmente explicado por una probable falla parasimpática, evidenciando que el sistema simpático está activo dentro de rangos y es la falla de modulación parasimpática la que contribuye a la menor variabilidad.

#### *Análisis de la presión arterial sistólica*

La regulación de la presión arterial sistólica se da principalmente por el volumen eyectado y la fuerza con la que es expulsada la sangre del corazón así como el intervalo de frecuencia entre latido y latido. Estos mecanismos tienen control principal por la inervación simpática a las cavidades auriculares y ventriculares, es por ello, que en los análisis espectrales en el dominio de la frecuencia la predominancia es simpática o del LF. Se ha sugerido que es la disfunción en la presión arterial diastólica está asociada a la presencia de intolerancia a la glucosa y a la diabetes tipo 2, utilizando métodos angiográficos.(43)

En nuestros grupos, la presión basal de los pacientes y controles tomada por baumanómetro no difirió entre una y otra, siendo una presión dentro de rangos normales.

En la posición acostada, obtuvimos valores para presiones medias, desviaciones, presión arterial sistólica máxima, mínima, poder total, frecuencia baja y alta con valores que no eran diferentes estadísticamente hablando entre el grupo de pacientes con diabetes y el grupo control. Esto es importante porque hacemos notar que en un primer análisis basal, no existen diferencias entre la respuesta a control de la presión arterial mediado por el sistema simpático o en menor medida por el parasimpático entre grupos; lo que los hace comparables al hacer los retos de estimulación simpática al ponerse de pie y en la respiración rítmica. Cabe señalar que la presión es discretamente mayor en el grupo de diabetes que en el control y que como se predijo, la dominancia del poder total es por control de baja frecuencia (LF) simpática por la naturaleza de control de la misma.

Al realizar la maniobra de pie, la media de las presiones arterial es cambia a favor de una presión arterial sistólica mayor en los pacientes con diabetes, tanto en la media como en números máximos y mínimos, a pesar de que la predominancia sigue respetando el factor simpático de las bajas frecuencias y que esta respuesta es incluso mayor ahora en el grupo control. Lo que podría indicar que la respuesta a frecuencias se preserva mejor en el grupo control, el cual tiene mejores mecanismos de regulación de presión arterial, mecanismos que no están completamente balanceados en la presión medida por mmHg de los pacientes con diabetes. Sin embargo, esto no nos permite concluir sobre algún factor simpático o parasimpático involucrado como causa única de estos hallazgos.

En la maniobra de respiración rítmica tenemos de manera sostenida una oscilación de inspiración y espiración en donde predomina el estímulo simpático sobre parasimpático, no excluyendo el control de este último mediante mecanismos de sensibilidad de baroreceptor. En esta maniobra solamente encontramos significancia estadística para la presión arterial sistólica media en el grupo de diabetes sobre el grupo control,

predominantemente derivada a que en el grupo de diabetes existe presiones máximas mayores a las encontradas en el control. En el dominio de la frecuencia, los poderes totales, frecuencias bajas y altas no difieren entre grupos significativamente. Estos hallazgos son compatibles con los encontrados en sujetos normales en la tesis de maestría de Martínez y colaboradores al haber integridad simpática y parasimpática y se considera como una respuesta normal. (44)

#### *Análisis de la presión arterial diastólica*

En el análisis con los sujetos en la posición acostada, obtuvimos valores similares a los encontrados en la presión sistólica, siendo la única diferencia las frecuencias bajas con valores menores en los pacientes con diabetes comparado con los controles, sin embargo manteniendo la misma tasa LF/HF por lo que solamente implica una mejor respuesta con mayor amplitud en estas frecuencias en pacientes controles.

Al hacer la maniobra de posición de pie, se mantiene este comportamiento sin diferencias entre la presión y la variabilidad por desviación estándar, ahora teniendo diferencia en el poder total ya bien establecida por predominancia de frecuencias bajas, en donde el grupo control obtuvo valores mayores por respuestas más amplias, sin embargo, persistiendo esta respuesta normal al estímulo de predominancia simpática y sin que este hecho incida en los valores medidos en mmHg.

En la respiración rítmica, el efecto del estímulo simpático predomina sobre el efecto parasimpático pero en la misma proporción que las dos maniobras anteriores, ello de nuevo no modifica la presión arterial media ni su desviación estándar, por lo que demuestra que hay integridad en el control simpato-vagal en ambos grupos con respuestas más amplias en el dominio de la frecuencia en el control sobre los pacientes con diabetes.

#### *Análisis de la sensibilidad barorefleja.*

Como se describió anteriormente, el análisis de la sensibilidad barorefleja se obtiene del cociente de los intervalos R-R expresada en milisegundos entre la presión arterial sistólica en mmHg. Esto es una traducción de la respuesta cardiaca a los cambios de presión registrados e involucra tanto el control simpático para los efectos cronotrópicos positivos ante una caída de presión arterial, con intervalos R-R más cortos así como cronotrópicos negativos por vía parasimpática cuando existe aumento de la presión arterial y necesidad de prolongar el intervalo R-R. Es por tanto importante señalar la respuesta en dos maniobras principales: en la posición acostada, y en la posición de pie.

Nuestros resultados demuestran que no hay diferencia en nuestra medición basal estando acostado pero que existe una diferencia en la maniobra de pie, cuando el grupo control tiene una mayor sensibilidad que el paciente con diabetes. Ello se debe a que las presiones sistólicas en el grupo de diabetes fueron mayores y como funciona como cociente tiende a un número menor. Estos hallazgos pudieran sugerir una discreta respuesta menor parasimpática en el grupo estudiado comparado con los controles.

## 10. Conclusiones:

Existe una menor variabilidad de la frecuencia cardiaca en la posición de decúbito (acostado), de pie a 0.1Hz y en respiración rítmica en los sujetos con diabetes de menos de dos años de diagnóstico comparada con sujetos sanos, determinada por la desviación estándar y el análisis de la frecuencia de la variabilidad de corto plazo (*short term variability*) como lo es la desviación estándar de la frecuencia cardiaca y por consiguiente del intervalo R-R, junto con el SDNN y el porcentaje de NN50, probablemente asociado a falla parasimpática.

Los valores espectrales de la frecuencia cardiaca son iguales en ambos grupos lo que implica que esta pérdida de variabilidad sucede aun con un balance simpático vagal integro; lo cual sugiere que las medidas de corto plazo pueden ser útiles para la valoración de la variabilidad en estados de buen balance autónomo y que este cambio es una de las variables que se presentan inicialmente en el espectro de la diabetes.

No hay cambios significativos en la presión arterial en cuanto al análisis en el dominio del tiempo y de la frecuencia tanto sistólica como diastólica en pacientes con diabetes de reciente diagnóstico, sin embargo la presión sistólica tiene tendencia a ser mayor en los diabéticos comparados con los controles en la posición de pie, aunque sin alcanzar cifras que se puedan considerar patológicas.

La sensibilidad del baroreceptor esta discretamente disminuida en los sujetos con diabetes de reciente diagnóstico con respecto a los controles comparando la posición de decubito con la posición de pie probablemente por menor respuesta parasimpática del control cardiaco en respuesta a los cambios de la presión.

## 11.- Bibliografía:

- (1). Organización Mundial de la Salud. Diabetes. OMS  
[http://www.who.int/topics/diabetes\\_mellitus/es/](http://www.who.int/topics/diabetes_mellitus/es/)
- (2). Olaiz-Fernández G, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Rojas R, Villalpando-Hernández S, Hernández-Avila M, Sepúlveda-Amor J. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2006
- (3). Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-1994, modificada 18 de enero de 2001
- (4). Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 35:S64-S71, 2012
- (5). Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care*; 26: 1553-1579, 2003
- (6). Pfeifer MA, Weinberg CR, Cook DL, Reenan A, Halter JB, Ensink JW, Porte D Jr: Autonomic neural dysfunction in recently diagnosed diabetic subjects. *Diabetes Care* 7:447-453, 1984
- (7). Schönauer M, Thomas A, Morbach S, Niebauer J, Schönauer U, Thiele H. Cardiac autonomic diabetic neuropathy. *Diab Vasc Dis Res* 2008; 336-44.
- (8). Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation* 2007; 115: 387-397
- (9). Ziegler D, Zentai CP, Perz S, Rathmann W, Haastert B, Döring A, Meisinger C; KORA Study Group. Prediction of mortality using measures of cardiac autonomic dysfunction in the diabetic and nondiabetic population: the MONICA/KORA Augsburg Cohort Study. *Diabetes Care*. 2008; 31:556-61.
- (10). Ziegler D, Dannehl D, Muhlen H, Spuler M, Gries FA. Prevalence of cardiovascular autonomic dysfunction assessed by spectral analysis, vector analysis, and standard tests of heart rate variation and blood pressure responses at various stages of diabetic neuropathy. *Diabet Med* 1992; 9: 806-814.
- (11). Jacob G, Costa F, Biaggioni I. Spectrum of autonomic cardiovascular neuropathy in diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 2174-2180.
- (12). Jyotsna VP, Sahoo A, Sreenivas V, Deepak KK. Prevalence and pattern of cardiac autonomic dysfunction in newly detected type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009; 83:83-88.

- (13). Ziegler D, Gries FA, Spuler M, Lessmann F, Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy Multicenter Study Group: The epidemiology of diabetic neuropathy. *J Diabetes Complications* 1992; 6:49–57.
- (14). Aggarwal S, Tonpay P, Trikha S. Prevalence of Autonomic Neuropathy in Diabetes Mellitus. *Curr Neurobiol* 2011; 2:101-105
- (15). Kennedy WR, Navarro X, Sutherland DER: Neuropathy profile of diabetic patients in a pancreas transplantation program. *Neurology* 1995; 45:773–780.
- (16). Thayer JF, Yamamoto SS, Brosschot JF. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *Int J Cardiol.* 2010;141:122-31.
- (17). Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. Heart rate changes in diabetes mellitus. *Lancet* 1981;317:183-6.
- (18). Pop-Busui R. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: a clinical perspective. *Diabetes Care.* 2010; 33(2):434-41.
- (19). Iwai-Kanai E, Hasegawa K, Araki M, Kakita T, Morimoto T, Sasayama S. alpha and beta-adrenergic pathways differentially regulate cell type-specific apoptosis in rat cardiac myocytes. *Circulation* 1999; 100:305–311.
- (20). Pop-Busui R, Kirkwood I, Schmid H, Marinescu V, Schroeder J, Larkin D, Yamada E, Raffel DM, Stevens MJ. Sympathetic dysfunction in type 1 diabetes: association with impaired myocardial blood flow reserve and diastolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:2368–2374.
- (21). Valensi PE, Johnson NB, Maison-Blanche P, Extramania F, Motte G, Coumel P. Influence of cardiac autonomic neuropathy on heart rate dependence of ventricular repolarization in diabetic patients. *Diabetes Care.* 2002; 25(5):918-23.
- (22). Freeman R. Assessment of cardiovascular autonomic function. *Clin Neurophysiol* 2006; 117: 716-730.
- (23). Plascencia-Alvarez NI, Estañol B, Corona Figueroa MV, Mondragón B, López-Lomelí MM, Espinosa-Sierra L, Ruiz J, García Ramos G, Infante O, Martínez Memije R. Efecto de la contracción muscular en la frecuencia cardiaca y en el flujo sanguíneo cutáneo. Resultados preliminares. *Arch Cardiol Mex* 2002; 72: 13-19.

- (24). Smit AA, Halliwill JR, Low PA, Wieling W. Pathophysiological basis of orthostatic hypotension in autonomic failure. *J Physiol* 1999; 519: 1–10.
- (25). Wieling W. Heart rate variability in healthy subjects: effect of age and derivation of normal ranges for tests of autonomic function (letter). *Br Heart J* 1987;57:109–10.
- (26). Bonyhay I, Freeman R. Sympathetic nerve activity in response to hypotensive stress in the postural tachycardia syndrome. *Circulation* 2004;110:3193–8.
- (27). Netten PM, Boots JM, Bredie SJ, den Arend JA, Mol MJ, Thien T, Hoefnagels WH, Lutterman JA. An automated computerized method using Finapres for measuring cardiovascular reflexes. *Clin Sci* 1992; 83: 157-163.
- (28). Estañol B, Porrás-Betancourt M, Sánchez-Torres G, Martínez-Memije R, Infante O, Sentíes-Madrid H. Control neural de la circulación periférica y de la presión arterial. *Arch Cardiol Mex*. 2009; 79:109-16.
- (29). Ducher M, Cerutti C, Gustin MP, Abou-Amara S, Thiovolet C, Laville M, Paultre CZ, Fauvel JP. Noninvasive exploration of cardiac autonomic neuropathy, four reliable methods for diabetes? *Diabetes Care* 1999; 22: 388-393.
- (30). Mundo López S, Estañol B, Tellez Zenteno JF, Plascencia Alvarez N, Vinicio Corona M, Infante O, García Ramos G. Respuesta del flujo sanguíneo de la piel con diferentes maniobras respiratorias en sujetos sanos. *Arch Cardiol Mex* 2002; 72: 115-124.
- (31). Estañol B, Sentíes-Madrid H, Elías Y, Coyac P, Martínez-Memije R, Infante O, Tellez-Zenteno JF, García Ramos G. Respiratory and non respiratory oscillations of the skin blood flow: A window to the function of the sympathetic fiber to the skin blood vessels. *Arch Cardiol Mex* 2008; 78:187-194.
- (32). Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation a, and clinical use. *Circulation*.1996; 93: 1043-1065
- (33). Thayer JF, Yamamoto SS, Brosschot JF. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *Int J Cardiol*. 2010; 141:122-3
- (34). Ziegler D, Laude D, Akila F, Elghozi JL. Time and frequency domain estimation of early diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Clin Auton Res* 2001; 11: 369-376

- (35). Lee H, Delisa J. Manual of nerve conduction study and surface anatomy for needle electromyography 68-93. 2004. Lippicott Williams.
- (36). Yorgun H, Canpolat U, Aytemir K, et al. Evaluation of cardiac autonomic functions in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2012;21(4):373-9.
- (37). Giallauria F, Cirillo P, Lucci R, Pacileo M, et al. Autonomic dysfunction is associated with high mobility group box-1 levels in patients after acute myocardial infarction. *Atherosclerosis*. 2010;208(1):280-4
- (38). Lodice V, Low DA, Vichayanrat E, Mathias CJ. Cardiovascular autonomic dysfunction in MSA and Parkinson's disease: similarities and differences. *J Neurol Sci*. 2011. 15;310(1-2):133-8
- (39). May O, Arildsen H. Long-term predictive power of simple function tests for cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: a population-based study. *Acta Diabetol*. 2011;48(4):311-6
- (40). Brock C, Graversen C, et al. Peripheral and central nervous contribution to gastrointestinal symptoms in diabetic patients with autonomic neuropathy. *Eur J Pain*. 2012 Dic 12.
- (41). Van den Oord SC, Sijbrands EJ, Ten Kate GL, et al. Carotid intima-media thickness for cardiovascular risk assessment: Systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2013 enero. (ahead of print)
- (42). Touboul, PJ. Vicaut E., et al. Common carotid artery intima-media thickness: The cardiovascular risk factor multiple evaluation in Latin America (CARMELA) study results. *Cerebrovasc Dis* 2011;31:43-50
- (43). Dinh W, F  th R, Lankisch M, Bansemir L. Cardiovascular autonomic neuropathy contributes to left ventricular diastolic dysfunction in subjects with Type 2 diabetes and impaired glucose tolerance undergoing coronary angiography. *Diabet Med*. 2011 Mar;28(3):311-8.
- (44). Martínez García N. Evaluación del control cardiovascular a través del análisis de presión arterial, intervalo inter pulso y volumen fotopleletismogr  fico. Tesis para obtención de título de maestra en ciencias física medica. Unam 2010