

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**



**NEUROPATÍA AUTONÓMICA CARDÍACA DETECTADA MEDIANTE EL TEST DE
HAND GRIP EN PACIENTES DE LA CLÍNICA DE DIABETES**

ANA BOLENA CHACÓN SÚCHITE

JOSÉ ANIBAL CHACÓN SÚCHITE

Tesis

**Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas**

Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna

Para obtener el grado de

Maestro en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna

Octubre, 2017

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El (la) Doctor(a): Ana Bolena Chacón Súcchite

Registro Académico No.: 100022927

El (la) Doctor(a): José Anibal Chacón Súcchite

Registro Académico No.: 100022841

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro(a) en Ciencias Médicas con Especialidad en **Medicina Interna**, el trabajo de TESIS **NEUROPATÍA AUNTONÓMICA CARDIACA DETECTADA MEDIANTE EL TEST DE HAND GRIP EN PACIENTE DE LA CLÍNICA DE DIABETES**

Que fue asesorado: Dr. Lissette Carmely Torres Salazar MSc.

Y revisado por: Dra. Mayra Elizabeth Cifuentes Alvarado MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para **octubre 2017**

Guatemala, 20 de septiembre de 2017



Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.
Director
Escuela de Estudios de Postgrado



Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.
Coordinador General
Programa de Maestrías y Especialidades



Facultad de Ciencias Médicas

Universidad de San Carlos de Guatemala

ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Guatemala, 6 de julio de 2017

Doctora
Mayra Elizabeth Cifuentes Alvarado
Docente Responsable
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna
Hospital General San Juan de Dios
Presente

Respetable Dra.:

Por este medio, informo que he asesorado a fondo el informe final de graduación que presentan la doctora **ANA BOLENA CHACÓN SÚCHITE**, Carné No. 100022927 de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna el cual se titula: **"NEUROPATÍA AUTONÓMICA CARDÍACA DETECTADA MEDIANTE EL TEST DE HAND GRIP EN PACIENTES DIABÉTICOS"**.

Luego de la asesoría, hago constar que la Dra. **Chacón Súcrite** ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior, emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo que está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"


Dra. Lissette Carmely Torres Salazar MSc.
Asesora de Tesis



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas

Universidad de San Carlos de Guatemala

Guatemala, 12 de julio de 2017

Doctora
Mayra Elizabeth Cifuentes Alvarado
Docente Responsable
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna
Hospital General San Juan de Dios
Presente.

Respetable Dra.:

Por este medio, informo que he revisado a fondo el informe final de graduación que presenta la doctora **ANA BOLENA CHACÓN SÚCHITE** Carné No. 100022927 de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna el cual se titula: **"NEUROPATÍA AUTONÓMICA CARDÍACA DETECTADA MEDIANTE EL TEST DE HAND GRIP EN PACIENTES DIABÉTICOS"**.

Luego de la revisión, hago constar que la Dra. **CHACÓN SÚCHITE**, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior, emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo que está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"

Dra. Mayra Elizabeth Cifuentes Alvarado MSc.
Revisora de Tesis



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas

Universidad de San Carlos de Guatemala

Guatemala, 6 de julio de 2017

Doctora
Mayra Elizabeth Cifuentes Alvarado
Docente Responsable
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna
Hospital General San Juan de Dios
Presente

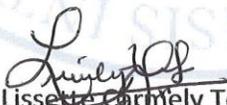
Respetable Dra.:

Por este medio, informo que he asesorado a fondo el informe final de graduación que presentan el doctor **JOSÉ ANIBAL CHACÓN SÚCHITE**, Carné No. 100022841 de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna el cual se titula: **"NEUROPATÍA AUTONÓNICA CARDÍACA DETECTADA MEDIANTE EL TEST DE HAND GRIP EN PACIENTES DIABÉTICOS"**.

Luego de la asesoría, hago constar que el Dr. **Chacón Súchite** ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior, emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo que está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"


Dra. Lissette Carmely Torres Salazar MSc.
Asesora de Tesis



Facultad de Ciencias Médicas

Universidad de San Carlos de Guatemala

Guatemala, 12 de julio de 2017

Doctora
Mayra Elizabeth Cifuentes Alvarado
Docente Responsable
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna
Hospital General San Juan de Dios
Presente.

Respetable Dra.:

Por este medio, informo que he revisado a fondo el informe final de graduación que presenta el doctor **JOSÉ ANIBAL CHACÓN SÚCHITE** Carné No. 100022841 de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna el cual se titula: **"NEUROPATÍA AUTONÓMICA CARDÍACA DETECTADA MEDIANTE EL TEST DE HAND GRIP EN PACIENTES DIABÉTICOS"**.

Luego de la revisión, hago constar que el Dr. **CHACÓN SÚCHITE**, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior, emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo que está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"

Dra. Mayra Elizabeth Cifuentes Alvarado MSc.
Revisora de Tesis

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Resumen.....	
I. Introducción	1
II. Antecedentes	2
2.1 Definición	2
2.2 Epidemiología	2
2.3 Patogenia e inmunogenética	3
2.4 Manifestaciones clínicas	6
2.5 Métodos diagnósticos	11
III. Objetivos	15
IV. Materiales y métodos	16
4.1 Tipo de estudio.....	16
4.2 Población.....	16
4.3 Selección y tamaño de la muestra.....	16
4.4 Unidad de análisis.....	16
4.5 Criterios de inclusión y exclusión.....	16
4.6 Variables estudiadas.....	17
4.7 Operacionalización de las variables.....	18
4.8 Instrumentos utilizados para la recolección de los datos	20
4.9 Procedimientos utilizados para la recolección de la información.....	21
4.10 Procedimientos para garantizar aspectos éticos de la investigación.....	21
4.11 Procedimiento de análisis de la información.....	22
V. Resultados	23
VI. Discusión y análisis	27
6.1 Conclusiones	29
6.2 Recomendaciones	30
VII. Referencias bibliográficas	31
VIII. Anexos	35
8.1 Boleta de recolección de datos	35
8.2 Consentimiento informado	37

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla No. 1 Características generales.....	23
Tabla No. 2 Características generales y neuropatía autonómica cardíaca.....	24
Tabla No. 3 Regresión logística.....	25
Tabla No. 4 Signos y síntomas autonómicos y presencia de neuropatía autonómica.....	26

RESUMEN

Objetivos. – La Neuropatía autonómica cardiovascular (NAC) es definida como el daño autonómico cardiovascular; más del 50% de los diabéticos presentan algún tipo de neuropatía. El objetivo del presente fue determinar la prevalencia de NAC utilizando el test isométrico de hand grip en pacientes con diabetes mellitus; asimismo describir las características demográficas, clínicas y bioquímicas.

Método. – Este estudio de tipo descriptivo transversal, contó con una población de 850 pacientes y una muestra de 110, utilizando un intervalo de confianza (IC) del 95% y margen de error del 7%. Se realizó el test de Hand grip para determinar la NAC. El análisis fue de tipo descriptivo con regresión logística.

Resultados. – La edad media fue de 53.4 años, 87.3% eran mujeres. El tiempo promedio de diabetes fue de 10.9 años, se encontró antecedente de hipertensión arterial en 55.%, la frecuencia cardíaca promedio en reposo fue 80.4 latidos, la hemoglobina glicosilada promedio fue 9.58%. De todos, el 49.1% presentaron NAC, fueron más jóvenes ($p= 0.02$) con niveles de glicemia más altos ($p= 0.002$) y mayores niveles de hemoglobina glicosilada ($p. 0.0001$)

Conclusión. – La prevalencia de NAC mediante el test de hand grip fue de 49.1%. Los pacientes con neuropatía fueron en promedio más jóvenes y presentaron mayor nivel de glucosa en ayunas ($p = 0.002$) y hemoglobina glicosilada ($p 0.0001$). No se encontró diferencia en cuanto al tiempo de diabetes. La diarrea nocturna y la incontinencia urinaria fueron los síntomas autonómicos más encontrados.

Palabras clave: Neuropatía autonómica cardíaca, diabetes mellitus

I. INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus es una enfermedad crónica que afecta a más de 400 millones de personas a nivel mundial; su prevalencia se ha incrementado rápidamente en países en vías de desarrollo. En Guatemala, la tasa de incidencia en 2015 se estimó en 46.43 siendo la tercera causa de mortalidad general. (1)(2)

Más del 60% de los pacientes diabéticos tienen neuropatía, que puede ser: mononeuropatía, polineuropatía o neuropatía autonómica. (3) La Neuropatía autonómica cardiovascular (NAC) es definida como el daño en el control autonómico del sistema cardiovascular. El estudio de la NAC es importante, debido a que se considera un predictor de mortalidad cardiovascular, asociándose a isquemia silente, disfunción ventricular izquierda en ausencia de enfermedad cardíaca, incremento del riesgo de mortalidad perioperatoria y riesgo de nefropatía. (4,5) Estudios previos han determinado la importancia del control glucémico así como otras variables metabólicas y complicaciones vasculares como factores de riesgo independientes de disfunción autonómica cardíaca. (6)(7)

La prevalencia descrita en estudios previos varía ampliamente en un rango de 2.5 a 90%. (8) Se han descrito varios métodos de evaluación de NAC, entre ellos la batería de pruebas diagnósticas de Ewin que incluyen el test de Hand grip; el cual evalúa la respuesta de la presión diastólica al ejercicio isométrico. (9)

El objetivo del presente estudio fue determinar la prevalencia de NAC utilizando el test isométrico de Hand grip en pacientes de la clínica de diabetes de la consulta externa del Hospital General San Juan de Dios.

II. ANTECEDENTES

2.1 DEFINICIÓN

2.1.1 Neuropatía autonómica diabética:

Es un desorden del sistema nervioso autónomo en el contexto de diabetes, alteraciones metabólicas o prediabetes luego de la exclusión de otras causas. Afecta al sistema cardiovascular, gastrointestinal, urogenital y función sudomotora. (6) Las disfunciones autonómicas son inicialmente subclínicas detectándose mediante pruebas específicas o pueden presentar signos clínicos. (10)

2.1.2 Neuropatía autonómica cardíaca:

Es el resultado del daño de las fibras nerviosas autonómicas que inervan el corazón y los vasos sanguíneos. Provoca como resultado anomalías en el control de la frecuencia cardíaca y de las dinámicas vasculares centrales y periféricas, produciendo síntomas que van desde intolerancia al ejercicio hasta muerte súbita.(11)(12)

2.2 EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia reportada en estudios previos varía desde 2.5 – 65%. (12) Este extremo se amplía inclusive más al considerar que en pacientes con diabetes tipo 1 puede ser de 1-90% y en diabetes tipo 2 20-73%. (13) La marcada variabilidad evidenciada desde los primeros estudios multicéntricos se debe a la dificultad en establecer definiciones exactas así como por otros factores como la población sujeta a estudio y los métodos diagnósticos empleados. (14) Se estima que hasta el 7% de los pacientes con diagnóstico reciente de diabetes mellitus la presentan. (15) En Latinoamérica la prevalencia en pacientes hospitalizados fue de 41.47%. (16)

2.2.1 Predictores y correlación clínica:

La edad y duración de la diabetes se han implicado con mayor fuerza como predictores de neuropatía autonómica cardíaca. El control glicémico, la presencia de polineuropatía diabética, retinopatía, microalbuminuria, nefropatía y falla renal crónica recientemente se han correlacionado como predictores de Neuropatía autonómica cardíaca. (17)(18)

Existen factores de riesgo cardiovascular que también se han reportado incrementados en pacientes con neuropatía autonómica cardíaca; estos son hipertensión, tabaquismo, Colesterol LDL alto, hipertrigliceridemia, índice de masa corporal alto, obesidad, circunferencia abdominal alto, uso de antihipertensivos entre otros. (12,19)

2.3 PATOGÉNESIS E INMUNOGENÉTICA

La mayoría de mecanismos propuestos para la patogénesis de la neuropatía diabética (somática o autonómica) son compartidas, sin embargo existen diferencias en cuanto a la progresión o enlentecimiento de la misma con base a ensayos clínicos lo que indica que deben existir vías individuales no compartidas que expliquen el desarrollo de la neuropatía autonómica. (13)(20)

Las anomalías en el metabolismo de la glucosa, lípidos y las proteínas, pueden favorecer la producción de metabolitos y aterogénesis. La hiperglicemia es adversa para las células del endotelio vascular, ya que disminuye su reactividad activando la proteincinasa C y aumentando la producción de sustancias vasoconstrictoras como la endotelina. (21) A pesar de no existir consenso, se cree que la neuropatía autonómica diabética es consecuencia de un proceso multifactorial en el que participan factores metabólicos, isquémicos por microangiopatía y déficit de algunos factores neurotróficos. (10)

2.3.1 Alteraciones Metabólicas:

La principal vía bioquímica que muestra elevada actividad es la vía del poliol; la cual forma fructosa a partir de glucosa. La sobreexposición de las enzimas que limitan esta vía (aldolasa

reductasa y sorbitol deshidrogenasa) producen acumulación de sorbitol y fructosa intracelulares, produciendo una disminución del mioinositol y aumento de la proteincinasa C y con ello la transducción de señales. La hiperglicemia activada mediante dicha vía produce cambios en la razón NAD:NADH lo cual causa un daño neuronal directo y disminución del flujo sanguíneo neuronal. (22)(23)

Los productos finales de la glucosilación avanzada son formados por reacciones enzimáticas entre grupos aldehído de azúcares reducidos con proteínas, lípidos y ácidos nucleicos. Éstos inducen la producción de especies reactivas de óxido nítrico que muestran un efecto sobre las metaloproteínas de la matriz extracelular y a consecuencia, daño de las fibras nerviosas. (24) La hiperglicemia favorece la síntesis de diacilglicerol, segundo mensajero y activador de la proteincinasa C, lo cual disminuye los niveles de óxido nítrico produciendo vasoconstricción e isquemia. (12) (25) Es ampliamente conocido que la dislipidemia es un factor de riesgo importante en las enfermedades cardiovasculares y existe una fuerte asociación entre las dislipidemias y las complicaciones micro vasculares incluidas las neuropatías. (26) El incremento de la peroxidación produce lipooxidación de los productos finales químicamente similares a los productos finales de la glucosilación avanzada; La disfunción mitocondrial subsecuente a la sobreexposición crónica de la glucosa en diabéticos es otro factor implicado. Las alteraciones entre el balance de sustancias pro oxidantes y anti oxidantes resulta en un incremento de la actividad de las especies reactivas de oxígeno y daño directo e indirecto en el nervio con la consecuente disfunción vascular y proceso pro inflamatorio. (27)

2.3.2 Mecanismos inflamatorios e inmunológicos:

Existe una serie de marcadores pro-inflamatorios elevados por estrés oxidativo, entre ellos el NF kappa B, y la vía de la ciclooxigenasa 2, las cuales se relacionan con disfunción endotelial, nerviosa, vasoconstricción e isquemia nerviosa en la diabetes. La

contribución de la proteína mitogénica p38 activada por kinasa (MAPK) como componente intracelular es importante a nivel de la señalización celular nuclear. Es activada en células neuronales y no neuronales expuestas a hiperglicemia, estrés oxidativo y productos finales de la glicación. (28) Estudios han observado que la inhibición de la MAPK incrementa la velocidad de conducción, defecto anti nociceptivo, corrección de la disfunción eréctil, y reducción de la activación endotelial y adherencia del neutrófilo. (27)

Se describe además aumento en la expresión de las moléculas de adhesión tisular y la sobreproducción de algunas citoquinas (IL-6, TNF alfa), infiltración de las células fagocíticas, activación del sistema inmune innato por medio de los receptores tipo Toll (TLR-2, TLR-4). Dichos mecanismos dan como resultado, daño neuronal secundario y daño vascular aumentando el estrés oxidativo. (29)

El rol de la autoinmunidad ha sido establecido particularmente en pacientes con diabetes tipo 1. Estudios han demostrado la presencia de anticuerpos ligados al complemento contra tejido nervioso autónomo aunque no se ha podido establecer si existe relación causal. Asimismo existen factores genéticos en estudio como los polimorfismos del gen GNAS1. (13)

2.3.3 Cambios en la vasa nervorum:

El flujo a nivel de los nervios periféricos es reducido en pacientes con diabetes. El déficit causa hipoxia endoneuronal la cual puede comprometer la función de las raíces nerviosas y provocar daño neuronal. Este efecto es visto tanto en los nervios periféricos como también en las raíces dorsales de los ganglios autonómicos y en estructuras cerebrales como hipocampo. Las alteraciones metabólicas causan una reducción en el efecto de los principales vasodilatadores óxido nítrico y factor hiperpolarizante derivado del endotelio. (27)

2.3.4 Disfunción Cardíaca:

La hiperglicemia crónica promueve disfunción neuronal autonómica progresiva paralela al desarrollo de la neuropatía periférica. El nervio vago, el cual es el nervio autonómico más largo, media aproximadamente el 75% de la actividad parasimpática. La manifestación más temprana se encuentra en las fibras grandes y se asocia con denervación parasimpática y aumento del tono simpático. (12)

El aumento de la actividad simpática produce señalización anormal en la norepinefrina, incremento del estrés oxidativo y apoptosis dependiente de calcio el cual contribuye al daño mitocondrial el cual puede explicar el alto riesgo de eventos cardiovasculares y muerte súbita. Esta disfunción simpática esta asociada con la neuropatía autonómica que contribuye a las anormalidades en la movilidad ventricular, déficit funcional y cardiomiopatía.

2.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la disfunción autonómica y otras complicaciones microvasculares se presentan de forma conjunta, pero con patrones inconsistentes en los pacientes diabéticos. Puede existir además, disfunción autonómica subclínica. Los síntomas clínicos de neuropatía autonómica generalmente no ocurren hasta tiempo después del inicio de la diabetes. Sin embargo, se estima que la disfunción autonómica subclínica, ocurre al año del diagnóstico en pacientes con diabetes tipo 2 y a los dos años del diagnóstico en pacientes con diabetes tipo 1. (22)

2.4.1 Variabilidad de la frecuencia cardiaca:

Se refiere a los cambios en el intervalo de R-R entre cada latido cardiaco. Es un reflejo del balance entre el tono simpático y parasimpático sobre el nodo sinusal. (30) En individuos sanos, existen cambios en el intervalo RR principalmente con la respiración: se acorta durante la inspiración y se alarga durante la espiración. (17)

Se ha observado que el 34.3% de pacientes con diabetes tipo 2 poseen datos anómalos en la variabilidad de la frecuencia cardiaca. Pacientes con diagnóstico reciente, con prediabetes o con intolerancia a la glucosa, presentan disminución de la modulación parasimpática sobre el corazón, con aumento del tono simpático. (31) Dicha condición parece ser asintomática durante años, (23) por lo que la variabilidad de la frecuencia cardiaca es considerada un indicador temprano de NAC. (17) Otros estudios han logrado establecer la relación entre la disminución de la variabilidad de la frecuencia cardiaca e infarto agudo al miocardio o insuficiencia cardiaca, además de aumento en el riesgo de mortalidad cardiaca y arritmias. (23)

Existen varios métodos para la medición de la variabilidad de la frecuencia cardiaca. Métodos lineales basados en función de tiempo y frecuencia y métodos no lineales. (30) Desde 1970 Ewing propuso una serie de pruebas no invasivas para la medición de la variabilidad de la frecuencia cardiaca. La Asociación americana de diabetes recomienda estas pruebas para el diagnóstico de NAC, sin embargo, estudios recientes concluyen que la variabilidad de la frecuencia cardiaca se ve afectada principalmente por la edad, frecuencia respiratoria y sexo. (17)

2.4.2 Taquicardia en reposo:

Se ha determinado que es una característica encontrada en pacientes diabéticos con disfunción vagal. Las frecuencias cardiacas observadas oscilan entre 90 a 100 latidos por minuto y pueden incrementarse hasta 130 latidos por minuto. Las frecuencias cardiacas más altas han sido encontradas en pacientes con daño parasimpático, en el curso temprano de NAC. La frecuencia cardiaca ajustada se refiere a la falta de respuesta de la frecuencia cardiaca al ejercicio moderado, al estrés o al sueño e indica denervación cardiaca completa. (22) Puede además presentarse en asociación a enfermedades cardiacas, obesidad, mala condición física y anemia. (32) Es considerada una medida indirecta de NAC, sin embargo, estudios relacionan la frecuencia cardiaca con enfermedad cardiovascular y con mortalidad.(17)

2.4.3 Hipotensión ortostática:

Es definida como la caída en la presión arterial, 20mmHg. para la presión sistólica y 10mmHg. para la diastólica en respuesta a los cambios posturales, pasando de decúbito supino a la bipedestación. En condiciones normales, los cambios posturales inducen una activación de los baroreceptores en respuesta simpática refleja, dando como resultado aumento en la resistencia vascular periférica y en la aceleración cardiaca. En pacientes con diabetes, se debe al daño de las fibras vasomotoras eferentes simpáticas, particularmente de la vasculatura esplácnica también se observa disminución de la resistencia vascular total, que contribuye a este desorden. (4) Además, en individuos normales, se da un incremento en los niveles plasmáticos de norepinefrina, sin embargo este incremento no se observa en diabéticos, lo que lleva a la disminución de la presión arterial. (22)

La hipotensión ortostática puede asociarse con algunos síntomas como mareos, sensación de debilidad, visión borrosa, síncope y pérdida de la conciencia. En ancianos puede presentarse predominantemente en el período postprandial, que con frecuencia presentan alteraciones arteroescleróticas en el árbol cerebrovascular. En algunos pacientes puede cursar de forma asintomática. (33)

La hipotensión ortostática puede confundirse con hipoglicemia, y puede empeorar con medicamentos como antidepresivos tricíclicos, diuréticos, vasodilatadores e insulina. (4) La presencia de hipotensión ortostática, después de descartar otras causas sugiere el diagnóstico de NAC y debe confirmarse mediante los test de reflejos autonómicos cardiacos. (32)

2.4.4 Intolerancia al ejercicio:

En pacientes con NAC se demostró una disminución del gasto cardiaco en respuesta al ejercicio. La severidad de NAC también se ha relacionado inversamente con el incremento de la frecuencia cardiaca en el ejercicio y con el ejercicio máximo. La disminución de la fracción

de expulsión, la disfunción sistólica, la limitación del llenado diastólico, limitan la tolerancia al ejercicio. (34)(11)

En los pacientes diabéticos, la tolerancia al ejercicio se limita, como resultado del daño en la respuesta simpática y parasimpática, que normalmente aumentaría el gasto cardíaco y el flujo sanguíneo en el músculo esquelético periférico. (34) La disfunción cardíaca al reposo o al ejercicio, puede estar asociada a NAC aun en ausencia de cardiopatía isquémica. (25)

Se recomienda que los pacientes con sospecha de NAC sean evaluados con pruebas de estrés cardíaco antes de someterse a un programa de ejercicios. (17) Recientemente se ha observado que el porcentaje de la frecuencia cardíaca de reserva puede ser usado para predecir y monitorizar la intensidad del ejercicio en individuos diabéticos con NAC. Un método alternativo para monitorizar la intensidad de la actividad física es la escala de ejercicio subjetivo, en la cual se utilizan sentimientos de intensidad del individuo y puede ser usada en la clínica cuando la frecuencia cardíaca máxima no es de fácil medición. (34)

2.4.5 Inestabilidad cardiovascular intraoperatoria:

Los pacientes diabéticos presentan dos a tres veces mayor mortalidad perioperatoria que los pacientes no diabéticos, debido a que presentan mayor grado de bradicardia y de hipotensión durante la inducción de la anestesia general y durante la extubación. La respuesta autonómica normal de vasoconstricción y taquicardia no compensan completamente los efectos vasodilatadores de la anestesia. En pacientes con NAC; además se observa mayor riesgo de hipotermia severa intraoperatoria. (22)

Se ha observado que los individuos con NAC requieren soporte vasopresor en mayor frecuencia. (4) Además se ha observado mayor riesgo de paro cardiorrespiratorio, reacciones cardiovasculares anormales, aún en cirugía menor. (32)

Se recomienda realizar diagnóstico de NAC en pacientes que serán sometidos a cirugía mayor, con pobre control glicémico y con riesgo cardiovascular y complicaciones microangiopáticas. (5) Otros estudios concluyen que la variabilidad de la frecuencia cardiaca es uno de los mayores factores de riesgo para eventos cardiacos adversos, por lo que debería utilizarse su análisis para estratificar el riesgo cardiovascular operatorio. (35) La búsqueda de NAC a través del hallazgo de dos o más pruebas autonómicas anormales, se ha asociado con cambios hemodinámicos intraoperatorios y mayor riesgo de muerte súbita postoperatoria. A pesar de estos hallazgos, la búsqueda de datos de NAC en pacientes diabéticos no es una práctica común en el contexto de la evaluación preoperatoria. (36)

2.4.6 Isquemia miocárdica silente:

La neuropatía autonómica cardiaca puede provocar episodios de isquemia miocárdica, debido al desbalance entre el suministro y las demandas miocárdicas. La isquemia miocárdica se presenta con mayor frecuencia en pacientes diabéticos 20% que en no diabéticos 10%, probablemente en asociación con la neuropatía diabética. La disfunción autonómica es un fuerte factor predictor de isquemia. (37)

Generalmente los pacientes diabéticos son asintomáticos, además se da una pobre apreciación del dolor, por lo que el reconocimiento del cuadro agudo se retrasa al igual que el tratamiento. Los mecanismos por los que no se percibe el dolor aún no están bien establecidos, sin embargo, la disfunción de las fibras autonómicas cardiacas aferentes ha sido sugerida como uno de los posibles mecanismos. (4)

En pacientes con NAC se han descrito algunos síntomas inespecíficos relacionados con isquemia del miocardio, tos, náusea, vómitos, disnea, cansancio. Cambios en el electrocardiograma como depresión del segmento ST en el inicio de angina durante el ejercicio se ha asociado a NAC. (22)

2.4.7 Otros síntomas y signos:

Los pacientes con NAC tienen 2 a 3 veces mayor riesgo de mortalidad. Se ha observado prolongación en el intervalo QT, lo que sugiere que los pacientes con NAC tienen mayor predisposición a desarrollar arritmias ventriculares malignas, muerte súbita por Torsades de pointes en síndrome de QT largo. (4,22) La prolongación del intervalo QT se debe al desbalance en la inervación cardíaca simpática, cambios metabólicos y electrolíticos, factores genéticos, hipertrofia ventricular izquierda y enfermedad coronaria. (32) Se ha descrito también la asociación entre NAC y falla cardíaca, disfunción del ventrículo izquierdo en ausencia de hipertensión.

2.5 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

En el año 1975 Ewing describió cinco pruebas no invasivas para la evaluación autonómica. La respuesta de la frecuencia cardíaca a la respiración, a la bipedestación, a la maniobra de Valsalva, la respuesta de la presión arterial a la bipedestación y la respuesta de la presión arterial sostenida, mediante el handgrip. Los test de los reflejos autonómicos cardiovasculares (CARTs), son pruebas no invasivas, seguras, y son consideradas el estándar de oro para la medición de la función autónoma. Aunque su uso ha sido amplio desde su introducción, no hay evidencia de su superioridad ante otros métodos diagnósticos para NAC. Dentro de estas pruebas el más utilizado es la medición de la frecuencia cardíaca a la respiración. Su especificidad es del 80%. (38) La variabilidad de la frecuencia cardíaca durante la respiración profunda y con la maniobra de Valsalva dan información sobre la función parasimpática, mientras que la hipotensión ortostática, la respuesta de la presión arterial con maniobra de Valsalva y con tensión sostenida isométrica proveen información de la función simpática. Todas estas pruebas son reproducibles, estandarizadas, sensibles y específicas. (39)

Para la evaluación de la frecuencia cardíaca con la respiración profunda se ha establecido que deben medirse 6 respiraciones por minuto. La proporción entre los intervalos R-R máximos y mínimos deben ser considerados. Para la

evaluación de la frecuencia cardíaca con la maniobra de Valsalva, se toma en cuenta el intervalo R-R más corto, ya que es el más apropiado para el cálculo de la proporción. (5)

El consenso de Toronto concluye que existen cinco pruebas sensibles y específicas para el diagnóstico de NAC, además de los CARTs:

1. Estudio de la variabilidad de la frecuencia cardíaca usando la proporción de intervalos R-R en el electrocardiograma.
2. Sensibilidad barorrefleja
3. Actividad nerviosa simpática muscular
4. Medición de catecolaminas plasmáticas
5. Mapeo simpático cardíaco

La variabilidad de la frecuencia cardíaca es obtenida con el análisis espontáneo o experimental de las fluctuaciones del intervalo R-R en el electrocardiograma. Los métodos aceptados son las variaciones inducidas experimentalmente de la variación del intervalo R-R y los métodos espontáneos basados en tiempo y frecuencia. Para el análisis basado en tiempo se realiza un análisis estadístico y para el análisis basado en frecuencia se realiza un análisis espectral. (30)

El análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca se considera un estudio complementario al uso de los CARTs para el diagnóstico de NAC. (40) La sensibilidad barorrefleja se refiere a los cambios en la frecuencia cardíaca y la presión arterial, como resultado de alteraciones a nivel del sistema nervioso simpático. En la práctica se refiere al análisis del brazo cardíaco-vagal y los cambios en la frecuencia cardíaca y en la presión sistólica. Existen métodos en los cuales se inducen, a través de fármacos, cambios en la presión arterial y métodos espontáneos. En la actualidad no se utilizan estos métodos ya que no se disponen de datos sobre la sensibilidad y especificidad. (30)(40)

Para la evaluación de la actividad simpática del músculo esquelético se utiliza la microneurografía, que es un método invasivo, en el cual se introduce un

microelectrodo en el fascículo del nervio simpático, comúnmente en el peroné. Debido a que es un método invasivo y de costo elevado, no se considera un método de rutina para el diagnóstico de NAC. Las investigaciones clínicas sobre la determinación de niveles de catecolaminas han ayudado a comprender la fisiopatología de la neuropatía autonómica cardíaca, sin embargo, en el contexto del diagnóstico de la misma su significancia ha sido menos prominente. La concentración de catecolaminas pueden indicar la actividad simpática, pero responden a factores como postración, temperatura, dieta, fármacos, comorbilidades, edad, tabaquismo y factores emocionales. (5,40) Todos estos factores deben ser estandarizados, por lo que la evaluación de los metabolitos no ha sido probada en el diagnóstico de NAC. (30)

El mapeo simpático cardíaco, utiliza imágenes radiológicas que permite evaluar directamente la inervación cardíaca simpática a través de catecolaminas marcadas activas en las terminales nerviosas. Permite la caracterización directa del patrón de denervación en diabetes mellitus. Se ve afectada por la perfusión coronaria. La disponibilidad y el costo del método son algunas limitantes y su metodología aún no está estandarizada, por lo no se considera un método diagnóstico de rutina para NAC. (30,40)

Además de estos métodos diagnósticos, se ha establecido la relación del intervalo QT y NAC. Aunque no es un método diagnóstico sensible para NAC, se ha llegado a la conclusión que debe realizarse un holter de 24 horas en todos los pacientes con CARTs anormales, para la evaluación de prolongación del intervalo QT. (30) En un metaanálisis de 17 estudios se observó que la prolongación del intervalo QT (mayor a 441 mseg) tuvo una especificidad de 86% para NAC. (32)

2.5.1 Rol del Test de handgrip y predictores cardiovasculares

En la actualidad existen numerosos consensos y recomendaciones sobre cómo realizar el diagnóstico de neuropatía autonómica. Algunas recomendaciones sobre el uso racional de los test de Ewin mencionan que la sensibilidad aumenta al utilizar más de una prueba. No existe acuerdo sobre el

número de pruebas anormales requeridas para el diagnóstico de neuropatía autonómica cardiovascular. La mayoría de autores concuerdan en que una prueba positiva identifica una condición temprana que debe ser confirmada. La presencia de ortostatismo o hipotensión identifica condiciones severas o de neuropatía avanzada (Nivel de evidencia C) (5) En 2012 , Makwana y colaboradores estudiaron el rol del test de Hand Grip en el diagnóstico de neuropatía autonómica cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus, concluyendo que la prueba es una herramienta de diagnóstico efectiva para dicha condición y también mostró asociación con la duración de la enfermedad. (41) Tomando en cuenta la facilidad para su utilización, puede considerarse un marcador temprano para realizar posteriores estudios confirmatorios. En 2013 Abbas y Akream presentaron un estudio sobre predictores de neuropatía autonómica cardíaca en pacientes diabéticos y determinaron una prevalencia de 42.6% con posibles predictores: gastroparesia, diarrea nocturna, anhidrosis, psialorrea, piel seca, disfunción eréctil, intolerancia al ejercicio, uso de insulina más no la duración de la diabetes. En dicho estudio se puede constatar que de 68 casos anormales de pruebas autonómicas sólo 1 paciente presentaba 5 pruebas positivas. (42) Con esta muestra se puede razonar el uso de la prueba de hand grip como marcador inicial para posteriormente realizar estudios complementarios.

III. OBJETIVOS

3.1 Generales

- 3.1.1** Identificar la prevalencia de neuropatía autonómica cardíaca utilizando el test isométrico de hand grip, en pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus que acuden a la consulta externa de diabetes del Hospital General San Juan de Dios.

3.2 Específicos

- 3.2.1** Describir las características demográficas que puedan relacionarse con la neuropatía autonómica cardíaca.
- 3.2.2** Identificar los hallazgos clínicos encontrados más frecuentemente en la neuropatía autonómica cardíaca.
- 3.2.3** Identificar si existe diferencia en la prevalencia de neuropatía autonómica en relación al tiempo de diagnóstico de Diabetes Mellitus.
- 3.2.4** Identificar las alteraciones bioquímicas de laboratorio que más se relacionan con la presencia de neuropatía autonómica cardíaca.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Tipo de estudio:

Descriptivo transversal

4.2 Población:

Pacientes con diagnóstico establecido de Diabetes Mellitus en base a los criterios de la ADA 1997, atendidos en la Consulta Externa de Diabetes del Hospital General San Juan de Dios.

4.3 Selección y tamaño de la muestra:

Para una población promedio de 850 pacientes diabéticos atendidos en un año calendario en la Consulta Externa, con una prevalencia estimada del 20%, con un nivel de confianza del 95%, un margen de error del 7%, se calculó una muestra de 110 pacientes. El cálculo se realizó en el programa en línea Raosoft® (<http://www.raosoft.com/samplesize.html>).

4.4 Unidad de análisis:

Datos demográficos y clínicos registrados en el instrumento diseñado para el efecto.

4.5 Criterios de inclusión y exclusión:

4.5.1 Criterios de inclusión:

Pacientes de 13 años a 65 años, ambos sexos que asistieron regularmente a la Clínica de Diabetes del Hospital General San Juan de Dios y con diagnóstico establecido de Diabetes mellitus.

4.5.2 Criterios de exclusión:

- Insuficiencia renal crónica con tasa de filtrado glomerular menor a 50ml/min según la fórmula de Cockcroft-Gault
- Cirrosis hepática
- Infarto agudo al miocardio en los últimos seis meses

- Angina inestable
- Feocromocitoma
- Tirotoxicosis
- Síndrome nefrótico
- Deshidratación
- Fiebre.
- Fármacos: diuréticos tiazídicos, fenotiacidas, antidepresivos tricíclicos, betabloqueadores, antihistamínicos, medicación con acción simpática o parasimpática.
- Consumo de alcohol cafeína, tabaco en las últimas 8 horas
- Hipoglicemia previa en las últimas 48 horas.
- Diagnóstico de neuropatía por medicamentos, tóxicos, alcohol, anemia, hipotiroidismo, causas inmunológicas.
- Embarazadas.

4.6 Variables estudiadas:

Las variables a estudio se detallan en el cuadro de operacionalización de las mismas.

4.7 Operacionalización de las variables:

Variable	Tipo de variable	Definición	Definición operacional	Escala de medición	Unidad de medida
Edad	Cuantitativa	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la actualidad	Dato de edad en años en la boleta de recolección de datos	Razón	Años
Sexo	Cualitativa	Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer	Condición orgánica obtenida de la boleta de recolección de datos según género del paciente	Nominal dicotómica	Masculino o Femenino
Etnia	Cualitativa	Conjunto de personas que pertenece a una misma comunidad lingüística y cultural	Nombre del grupo étnico obtenido en la boleta de recolección de datos	Nominal	Maya No maya
Procedencia	Cualitativa	Lugar de donde se nace o deriva	Nombre del departamento de Guatemala en el cual nace el paciente	Nominal	Nombre del lugar de procedencia
Tiempo de diagnóstico de diabetes	Cuantitativa	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de diabetes mellitus hasta la fecha de entrevista	Dato en años proporcionado por el paciente en la boleta de recolección de datos sobre el tiempo de conocer diagnóstico de diabetes	Razón discreta	Años
Síntomas Autonómicos: mareos, visión borrosa, desmayos, sudoraciones, hiperhidrosis, diarrea nocturna, incontinencia fecal, urinaria, constipación, disfunción eréctil.	Cualitativa	Sensación subjetiva que produce incomodidad al paciente relacionada con afección del sistema nervioso autónomo	Sensación subjetiva de síntomas autonómicos	Nominal	Positivo o Negativo

Examen físico: Talla Peso Índice de masa corporal Circunferencia abdominal Frecuencia cardiaca en reposo Presión arterial sistólica Presión arterial diastólica Presión arterial sistólica en ortostatismo Presión arterial diastólica en ortostatismo	Cuantitativas	Dato encontrado en el curso del examen físico de un paciente, mediante procedimiento maniobras e instrumentos	Dato encontrado en el curso del examen físico del paciente, a través de la medición de la talla, peso, circunferencia abdominal, frecuencia cardiaca, toma de presión arterial sistólica y diastólica en supino y de pie	Nominal politómica	Metros Kilogramos Kg./mt ² Centímetros Latidos por minuto Milímetros de mercurio Milímetros de mercurio Milímetros de mercurio Milímetros de mercurio
Datos de laboratorio Glicemia en ayunas Hb A1C Colesterol total Colesterol HDL Triglicéridos Colesterol LDL Creatinina TFG	Cualitativas	Elevación anormal del perfil metabólico, productos de degradación de proteínas, y valores de glicemia en ayunas y hemoglobina A1C	Promedio del valor según dimensional de los datos de laboratorio cuestionados	Nominal politómica	mg/dL % mg/dL mg/dL mg/dL mg/dL mg/dL mL/min
Datos Electrocardiográficos Frecuencia cardiaca Intervalo QT	Cualitativas	Hallazgo encontrado en el EKG que sugiere enfermedad autonómica	Medición de la frecuencia cardiaca y del intervalo QT	Nominal politómica	Latidos por minuto Milisegundos
Test Isométrico de Handgrip	Cualitativa	Respuesta de la tensión diastólica al ejercicio isométrico	Medición de la P/A diastólica mientras se mantiene el 30% del esfuerzo máximo con el dinamómetro electrónico y el esfigmomanómetro	Nominal	Positivo o negativo

4.8 Instrumentos utilizados para la recolección de los datos:

A todo paciente seleccionado que autorizó a participar en el estudio de manera voluntaria mediante la firma de la hoja de consentimiento informado, se le realizó una entrevista estructurada sobre datos demográficos, síntomas autonómicos y examen físico.

4.9 Procedimientos utilizados para la recolección de la información:

- Toma de peso y talla mediante báscula de pared DETECTO-MEDIC® (DETECTO Scales INC. USA) calibrada. Se realizó el cálculo del índice de masa corporal (kg/m^2). Con el paciente de pie se colocó la cinta métrica alrededor del abdomen en el punto medio entre la cresta ilíaca y el reborde costal, con el fin de medir la circunferencia abdominal.
- Medición de la frecuencia cardíaca durante un minuto en reposo auscultando directamente la región precordial con un estetoscopio y palpación del pulso radial de manera sincrónica.
- Con el paciente sentado y con el brazo descubierto, colocándolo horizontalmente a la altura del corazón, se colocó el manguito del esfigmomanómetro a 2 o 3 centímetros arriba de la flexura del codo. Se utilizó para el efecto un esfigmomanómetro digital Omron® M6 validado por el *British Hypertension Society*. Anotando el resultado tanto en decúbito supino y sentado.
- Realización de la prueba isométrica de hand grip utilizando un dinamómetro de mano electrónico marca Camry® modelo EH101 con certificación ISO 9001: Se calculó la fuerza máxima de cada paciente en bipedestación solicitándole alzar el brazo derecho a 90° y ejercer la máxima fuerza posible desde arriba hacia el frente. Al valor en libras resultante se calculó el 30%. Se solicitó al paciente que estando sentado, nuevamente ejerza fuerza con el dinamómetro hasta alcanzar el 30% de su fuerza máxima, la cual se mantuvo durante 5 minutos. Treinta segundos antes de finalizar la prueba se tomó la presión arterial nuevamente. La respuesta normal fue descrita como el aumento en la presión diastólica de al menos 16 mm Hg, tomándose como anormal de no existir dicho aumento.

- Revisión de expedientes clínicos: Se revisaron los últimos controles de laboratorio, no mayores a tres meses, de cada uno de los pacientes verificando los niveles de colesterol total, HDL, LDL, triglicéridos, hemoglobina glicosilada, glicemia en ayunas y creatinina.
- Se revisó el electrocardiograma de base (no más antiguo de un año) de cada participante. Se midió la frecuencia cardíaca por medio de la *regla del 300* y el intervalo QT (*distancia en segundos desde el inicio del complejo QRS hasta el final de la onda T*). Si la Frecuencia cardíaca era mayor a 100 se aplicó la ecuación del QT corregido: $\frac{QT}{\sqrt{HR}}$.
- Transcripción de los datos a boleta de recolección de datos; Se llenó la boleta de recolección de datos, identificado la boleta, fecha de obtención de los datos, iniciales de entrevistador y nombre del hospital. Asimismo se llenaron las casillas según los datos obtenidos en la entrevista estructurada, examen físico y pruebas diagnósticas.

4.10 Procedimientos para garantizar aspectos éticos de la investigación:

Esta investigación se basó en los principios éticos de respeto por las personas, autonomía y capacidad de autodeterminación. Se realizó consentimiento informado. Pertenece a la categoría II (Riesgo moderado). Los datos generados se manejaron con confidencialidad hacia el paciente y la institución en la que se realizó. Dicho estudio trae beneficios hacia el paciente y el médico tratante ya que al describir prevalencia, signos y síntomas de alarma de neuropatía autonómica cardíaca, se pueden tomar medidas preventivas, y tratamientos con el fin de prevenir la morbimortalidad, muerte súbita e incapacidad posterior.

4.11 Procedimiento de análisis de la información:

Los datos recabados fueron ingresados usando el programa EpiInfo® 3.5.4. Se realizó doble ingreso de datos, posteriormente se realizó un análisis estadístico de tipo descriptivo utilizando cuadros. Se calculó la tasa de prevalencia de neuropatía autonómica cardiovascular y se realizó una comparación entre las características de los pacientes con y sin neuropatía autonómica cardíaca. Finalmente se realizó una regresión logística de las variables que alcanzaron significancia estadística.

V. RESULTADOS

Se evaluaron 110 pacientes, la edad promedio de los participantes fue de 53.4 ± 7.7 años; 87.3% eran mujeres; 90.9% se identificó como no maya; el tiempo promedio de presentar diabetes fue de 10.9 ± 6.64 años, antecedente de hipertensión arterial en el 55.5% y de tabaquismo en 19.1%. En la evaluación clínica, el índice de masa corporal promedio fue 27.26 ± 5.16 y la circunferencia abdominal promedio 95.78 ± 12.5 centímetros. La frecuencia cardíaca promedio en reposo fue 80.4 ± 13.88 latidos por minuto. La hemoglobina glicosilada encontrada fue de $9.58\% \pm 2.61$, colesterol total, 206.49 ± 52.34 mg/dL, colesterol LDL 120.75 ± 37.55 mg/dL, creatinina 0.80 ± 0.15 mg/dL y tasa de filtrado glomerular 83.97 ± 21.88 mL/min.

Tabla 1. Características generales

Edad promedio en años (\pm DE)	53.4 ± 7.7
Sexo	
Femenino (%)	96 (87.3)
Masculino (%)	14 (12.7)
Etnia	
Maya (%)	10 (9.1)
No maya (%)	100 (90.9)
Tiempo de diabetes, promedio en años (\pm DE)	10.9 ± 6.64
Hipertensión arterial (%)	61 (55.5)
Tabaquismo (%)	21 (19.1)
IMC promedio (\pm DE) Kg/m ²	27.26 ± 5.16
Circunferencia abdominal en centímetros, promedio (\pm DE)	95.78 ± 12.5
Frecuencia cardíaca en reposo, promedio (\pm DE)	80.4 ± 13.88
Glicemia en ayunas, promedio en mg/dL (\pm DE)	188.13 ± 86.28
Hemoglobina glicosilada, promedio en % (\pm DE)	9.58 ± 2.61
Colesterol total promedio en mg/dL (\pm DE)	206.49 ± 52.34
Colesterol LDL promedio en mg/dL (\pm DE)	120.75 ± 37.55
Creatinina promedio en mg/dL (\pm DE)	0.80 ± 0.15
Tasa de filtrado glomerular promedio en mL/min (\pm DE)	83.97 ± 21.88

\pm DE desviación estándar, IMC: Índice de masa corporal, LDL: lipoproteínas de baja densidad.

La prevalencia de neuropatía autonómica cardíaca (NAC) mediante el test de hand grip fue de 49.1% (n = 54). El promedio de intervalo QT fue de 392.20 ± 46.75 mseg. Al relacionar las características de los pacientes con NAC, se encontró que los pacientes con neuropatía eran en promedio más jóvenes ($p = 0.02$), el promedio de glicemia en ayunas ($p = 0.002$) y de hemoglobina glicosilada ($p = 0.0001$) eran más altos. No se encontraron posibles asociaciones con las otras características estudiadas (Tabla 2).

Tabla 2. Características generales y neuropatía autonómica cardíaca

	Neuropatía autonómica cardíaca		<i>p</i>
	Si (n = 54) n (%)	No (n = 56) n (%)	
Edad promedio en años (\pm DE)	51.77 ± 8.99	55.05 ± 5.96	0.025
Femenino	51 (53.1)	45 (46.9)	0.025
Masculino	3 (21.4)	11 (78.6)	
Etnia			
Maya	6 (60)	4 (40)	0.520
No maya	48 (48)	52 (52)	
Tiempo de diabetes, años	10.81 ± 6.76	11.16 ± 6.57	0.786
IMC, Kg/m ²	27.27 ± 6.13	27.25 ± 4.09	0.981
Circunferencia abdominal, cm	94.98 ± 13.73	96.56 ± 11.40	0.512
Glicemia en ayunas, mg/dL	212 ± 97.2	164 ± 66.9	0.002
Hemoglobina glicosilada, %	10.65 ± 2.56	8.54 ± 2.22	< 0.001
Colesterol total, mg /dL	207.68 ± 56.03	205.33 ± 49.01	0.186
Colesterol LDL, mg/dL	120.67 ± 41.97	120.83 ± 33.11	0.982
Tasa de filtrado glomerular, mL/min	83.94 ± 24.40	84.00 ± 19.37	0.989

DE desviación estándar, IMC: Índice de masa corporal, LDL: lipoproteínas de baja densidad.

Al ajustar por edad, sexo, glicemia en ayunas y hemoglobina glicosilada, sólo la edad ($p = 0.04$) y la hemoglobina glicosilada ($p = 0.004$) se mantuvieron como características independientes para la presencia de NAC (Tabla 3).

Tabla 3. Regresión logística

	OR	Intervalo de confianza 95%	p
Edad	0.94	0.88 – 0.99	0.041
Sexo	0.27	0.06 – 1.23	0.092
Glicemia en ayunas	1.00	0.99 – 1.00	0.804
Hemoglobina glicosilada	1.40	1.11 – 1.76	0.004

Al relacionar los signos que se esperan encontrar en la neuropatía autonómica, 40.7% de los pacientes con neuropatía autonómica cardíaca presentaron diarrea nocturna vs. 19.6% que no tenían neuropatía autonómica ($p = 0.01$); incontinencia urinaria en 59.3% vs. 37.5% ($p = 0.01$); los tres varones con NAC presentaron disfunción eréctil, contra uno que no presentó NAC ($p = 0.01$); intolerancia al calor en 24.1% vs. 8.9% ($p = 0.02$); y mareos en 74.1% vs. 53.6% ($p = 0.02$). En los demás síntomas autonómicos no se encontraron diferencias significativas (Tabla 4).

Tabla 4. Signos y síntomas autonómicos y presencia de neuropatía autonómica

Signos y síntomas autonómicos	Neuropatía autonómica cardíaca		p
	Si (n = 54) n (%)	No (n = 56) n (%)	
Hipertensión arterial			
Si	34 (63.0)	27 (48.2)	0.086
No	20 (37.0)	29 (51.8)	
Diarrea nocturna			
Si	22 (40.7)	11 (19.6)	0.013
No	32 (59.3)	45 (80.4)	
Estreñimiento			
Si	17 (31.5)	21 (37.5)	0.321
No	37 (68.5)	35 (62.5)	
Incontinencia fecal			
Si	1 (1.9)	1 (1.8)	0.743
No	53 (98.1)	55 (98.2)	
Incontinencia urinaria			
Si	32 (59.3)	21 (37.5)	0.017
No	22 (40.7)	35 (62.5)	
Disfunción eréctil*			
Si	3 (100)	1 (9.1)	0.019
No	0 (0)	10 (90.9)	
Anhidrosis			
Si	3 (5.6)	0 (0)	0.114
No	51 (94.4)	56 (100.0)	
Intolerancia al calor			
Si	13 (24.1)	5 (8.9)	0.028
No	41 (75.9)	51 (91.1)	
Piel seca			
Si	9 (16.7)	9 (16.1)	0.568
No	45 (83.3)	47 (83.9)	
Hiperhidrosis			
Si	20 (37.0)	24 (42.9)	0.334
No	34 (63.0)	32 (57.1)	
Mareos			
Si	40 (74.1)	30 (53.6)	0.020
No	14 (25.9)	26 (46.4)	
Visión borrosa			
Si	28 (51.9)	29 (51.8)	0.572
No	26 (48.1)	27 (48.2)	
Desmayos			
Si	5 (9.3)	2 (3.6)	0.204
No	49 (90.7)	54 (96.4)	
Hipotensión ortostática			
Si	12 (22.2)	8 (14.3)	0.202
No	42 (77.8)	48 (85.7)	

*En hombres (n = 14)

VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

La prevalencia de NAC encontrada en este estudio fue de 49%. Identificar la prevalencia es importante, ya que es considerada como un predictor de mortalidad cardiovascular que produce en los pacientes reducción de tolerancia al ejercicio, aumento de incidencia de arritmias, infarto silente y muerte súbita. (4)(6) Es un problema frecuente y se le debe prestar atención para evitar complicaciones cardíacas e indagar más al respecto ya que muchas veces no se le toma en cuenta como parte del control del paciente diabético.

Existen múltiples criterios y métodos para el diagnóstico de NAC. En este estudio se utilizó únicamente una de estas pruebas pudiendo ser esta una limitante.

La prevalencia reportada en los estudios varía ampliamente desde 2.5% hasta 90%. (12,13) Esto resalta la importancia de su búsqueda a través de los diversos métodos ya que la NAC es una de las complicaciones en diabetes menos reconocidas y entendidas a pesar de su importancia pronóstica. Otro enfoque importante acerca de la prevalencia de NAC debe ser su relación con el tiempo de diabetes. El estudio Verona entre otros confirman su presencia inclusive en pacientes recientemente diagnosticados con diabetes mellitus. (43) A pesar que se ha establecido que el tiempo de diabetes es un predictor de NAC, no se encontró asociación entre estas dos características. Estudios prospectivos serían de utilidad para establecer dicho valor. (7)

Dentro de las características demográficas se encontró una edad promedio de 53.4 años. Contrario a lo descrito en la literatura, donde la prevalencia se incrementa con la edad, los pacientes que presentaron NAC eran en promedio más jóvenes ($p = 0.02$). (43)

El estudio presentado por Abbas y Akream mostró algunos predictores de neuropatía autonómica cardíaca en pacientes diabéticos como gastroparesia, diarrea nocturna, anhidrosis, psialorrea, piel seca, disfunción eréctil, intolerancia al ejercicio, uso de insulina más no la duración de la diabetes (42) En este estudio la diarrea nocturna y la incontinencia urinaria fueron los síntomas autonómicos más encontrados en el grupo con NAC. La disfunción eréctil fue encontrada en el 100% de los hombres que presentaron NAC.

Existe el concepto de que NAC y diabetes mellitus comparten factores de riesgo y mecanismos patogénicos comunes; (19) Los factores de riesgo descritos para NAC son alteración del control glicémico, dislipidemia, obesidad, hipertensión y tabaquismo. (32) De todos estos, se encontró asociación entre valores altos de hemoglobina glicosilada A1C y NAC ($p = 0.004$). Vale la pena mencionar que dentro de los pacientes a estudio la media de IMC fue de 27.2 (sobrepeso) para ambos grupos por lo que no pudo establecerse relación entre obesidad y NAC. La obesidad, especialmente en hombres, parece jugar un papel importante en la patogénesis temprana de NAC. (19) La hiperglicemia induce cambios metabólicos, neurotrópicos, vasculares e inmunológicos que a largo plazo producen daño progresivo con pérdida de la fibra nerviosa. (10,21) Se ha establecido que el control metabólico es la única medida efectiva en NAC. (23) El estudio DCCT/EDIC reportó efectos benéficos para la prevención de eventos cardiovasculares asociados con la disminución de los niveles de glucosa sérica. (44)

Las limitaciones en este estudio fueron el tamaño de la muestra ya que es de corte transversal, además que fue realizado en una sola institución, por lo que puede no reflejar la realidad de la población guatemalteca ni la heterogeneidad de los pacientes con diabetes.

Existen pocos estudios en nuestro medio sobre este tema por lo que puede constituir una línea de investigación importante y trascendente ya que la diabetes es una enfermedad prevalente en nuestro medio.

6.1 CONCLUSIONES

- 6.1.1 La prevalencia de neuropatía autonómica cardíaca en pacientes con diabetes mellitus fue de 49.1%
- 6.1.2 La edad y los valores de hemoglobina glicosilada se encontraron como posibles características asociadas independientes a la presencia de NAC, los pacientes con NAC eran en promedio más jóvenes y tenían valores de hemoglobina glicosilada más altos.
- 6.1.3 No se encontró diferencia en cuanto al tiempo de diagnóstico de Diabetes Mellitus y la prevalencia de NAC
- 6.1.4 La diarrea nocturna y la incontinencia urinaria fueron los síntomas autonómicos más encontrados en el grupo con NAC. La disfunción eréctil fue encontrada en el 100% de los hombres que presentaron NAC.
- 6.1.5 A excepción de los niveles de hemoglobina glicosilada A1C y glucosa sérica, los parámetros bioquímicos evaluados no tuvieron diferencias significativas entre los grupos comparados.

6.2 RECOMENDACIONES

- 6.2.1 Utilizar el Test de Hand grip como una herramienta de detección inicial, por ser una prueba económica, no invasiva y de fácil aplicación en el consultorio para realizar estudios complementarios que confirmen el diagnóstico de NAC.
- 6.2.2 Continuar la investigación científica en el tema dando importancia a las diferentes formas de presentación clínica y grupos de riesgo.
- 6.2.3 Elaborar guías de manejo apegadas a las recomendaciones y consensos de expertos, adaptándolas a las condiciones propias de nuestra población.
- 6.2.4 Concientizar al paciente diabético o con factores de riesgo sobre la importancia del control glucémico y los factores de riesgo modificables.
- 6.2.5 Crear espacios para la educación médica así como reforzar la educación al paciente sobre el tema.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. OMS. Informe mundial sobre la diabetes [Internet]. Who. 2016. p. 20-31. Disponible en: <http://www.who.int/diabetes/global-report/es/>
2. MSPAS. Memoria de estadísticas vitales y vigilancia epidemiológica [Internet]. 2015 [citado 11 de abril de 2017]. p. 554, 572. Disponible en: [http://epidemiologia.mspas.gob.gt/files/Publicaciones_2016/CONSOLIDADO MEMORIA DE LABORES 2015.pdf](http://epidemiologia.mspas.gob.gt/files/Publicaciones_2016/CONSOLIDADO_MEMORIA_DE_LABORES_2015.pdf)
3. Brownlee M, Aiello LP, Cooper ME, Vinik AI, Plutzky J, Boulton AJM. Chapter 33 – Complications of Diabetes Mellitus [Internet]. Thirteenth. Williams Textbook of Endocrinology. Elsevier Inc.; 2016. 1484-1581 p. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323297387000332>
4. Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation*. 2007;115(3):387-97.
5. Spallone V, Bellavere F, Scionti L, Maule S, Quadri R, Bax G. Recommendations for the use of cardiovascular tests in diagnosing diabetic autonomic neuropathy *. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* [Internet]. 2011;21(1):69-78. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2010.07.005>
6. Tesfaye S, Boulton AJM, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, et al. Diabetic neuropathies: Update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*. 2010;33(10):2285-93.
7. Ko S-H, Park S-A, Cho J-H, Song K-H. Progression of Cardiovascular Autonomic Dysfunction in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2008;31(9):1832-6.
8. Statements ADA. Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetes AND DIAGNOSIS. 2010;33(2).
9. Clarke BF. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. 1982;285(October):916-8.
10. Bruna J, Navarro X. Neuropatía autonómica en la diabetes mellitus. 2004;39:1-9.
11. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. Vol. 26, *Diabetes Care*. 2003. p. 1553-79.

12. Duque M, Díaz JC, Molina DI, Gómez E, Márquez G, López P, et al. Diabetic autonomic cardiovascular neuropathy. *Rev Colomb Cardiol* [Internet]. 2013;20(2):80–87. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0120-56332013000200006&script=sci_arttext%5Cnhttp://www.scielo.org.co/pdf/rcca/v20n2/v20n2a6.pdf
13. Dimitropoulos G, Tahrani A a, Stevens MJ. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. *World J Diabetes* [Internet]. 2014;5(1):17-39. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3932425&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
14. Ziegler D, Gries FA, Spüler M, Lessmann F. The epidemiology of diabetic neuropathy. DiaCAN Multicenter Study Group. *Diabet Med*. 1993;suppl 2(825):82-6.
15. Lozano T, Ena J. Neuropatía autonómica cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus. *Rev Clínica Española* [Internet]. 2016;217(1):46-54. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2016.07.004>
16. Ray TA, Jaime VC. Prevalencia de neuropatía autonómica cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de un hospital general . 2007;18(3):129-35.
17. Pop-Busui R. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: A clinical perspective. *Diabetes Care*. 2010;33(2):434-41.
18. Romero Mestre JC. Enfoque actual. *Rev Cuba Endocrinol*. 1998;9(2):149-63.
19. Laitinen T, Lindström J, Eriksson J, Ilanne-Parikka P, Aunola S, Keinänen-Kiukaanniemi S, et al. Cardiovascular autonomic dysfunction is associated with central obesity in persons with impaired glucose tolerance. *Diabet Med*. 2011;28(6):699-704.
20. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parving H-H, Pedersen O. Multifactorial Intervention and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2003;348(No. 5):383-93.
21. Aguilar Rebolledo F. Neuropatía diabética. Aspectos prácticos, diagnósticos, terapéuticos y medidas profilácticas. Tercera Ed. Aldrete Velasco J, editor. Mexico, D.F.: Editorial Alfil; 2009.
22. Vinik AI, Erbas T. Diabetic autonomic neuropathy [Internet]. 1.^a ed. Vol. 117, *Autonomic Nervous System*. Elsevier B.V.; 2013. 279-294 p. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-53491-0.00022-5>

23. Schönauer M, Thomas A, Morbach S, Niebauer J, Schönauer U, Thiele H. Cardiac autonomic diabetic neuropathy. *Diab Vasc Dis Res*. 2008;5(4):336-44.
24. Said G. Diabetic neuropathy—a review. *Nat Clin Pract Neurol* [Internet]. 2007;3(6):331-40. Disponible en: <http://www.nature.com/doi/10.1038/ncpneuro0504>
25. Kempler P. Review: Autonomic neuropathy: a marker of cardiovascular risk. *Br J Diabetes Vasc Dis* [Internet]. 2003;3(2):84-90. Disponible en: <http://dvd.sagepub.com/content/3/2/84.abstract>
26. Vincent AM, Callaghan BC, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: cellular mechanisms as therapeutic targets. *Nat Rev Neurol* [Internet]. 2011;7(10):573-83. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2011.137>
27. Dam PS Van, Cotter MA, Bravenboer B, Cameron NE. Pathogenesis of diabetic neuropathy: Focus on neurovascular mechanisms. *Eur J Pharmacol* [Internet]. 2013;719(1-3):180-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.07.017>
28. Yagihashi S, Yamagishi S-I, Wada R. Pathology and pathogenetic mechanisms of diabetic neuropathy: correlation with clinical signs and symptoms. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;77 Suppl 1:S184-9.
29. Verrotti A, Prezioso G, Scattoni R, Chiarelli F. Autonomic neuropathy in diabetes mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014;5(DEC):1-7.
30. Rolim LC, de Souza JST, Dib SA. Tests for early diagnosis of cardiovascular autonomic neuropathy: Critical analysis and relevance. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013;4(NOV):1-5.
31. Vinik AI. The conductor of the autonomic orchestra. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2012;3(JUN):1-13.
32. Spallone V, Ziegler D, Freeman R, Bernardi L, Frontoni S, Pop-busui R, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011;(27):639-53.
33. Cabezas-Cerrato J. Metodología para el diagnóstico y seguimiento de la neuropatía autonómica cardiovascular en pacientes con diabetes. *Av Diabetol*. 2005;21:266-72.
34. Maser RE, Lenhard MJ. REVIEW: Cardiovascular autonomic neuropathy due to diabetes mellitus: Clinical manifestations, consequences, and treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(10):5896-903.

35. Bishop D. Autonomic neuropathy in anaesthesia. *S Afri J Anesth Analg*. 2010;16(3):58-61.
36. Oakley I, Emond L. Diabetic cardiac autonomic neuropathy and anesthetic management: review of the literature. *AANA J*. 2011;79(6):473-9.
37. Boras J, Brkljačić N, Ljubičić A, Ljubić S. Silent ischemia and diabetes mellitus. *Diabetol Croat*. 2010;39(2):57-65.
38. Sánchez-moscoso PA, Esparza ÁS, Botero SM, Forero-Gómez JE. Fourth in a Series on Diabetes and the Heart: Diabetic Cardiovascular [Internet]. Vol. 14, *E Journal of Cardiology practice*. 2016. p. 17-9. Disponible en: <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-14/Fourth-in-a-series-on-diabetes-and-the-heart-Diabetic-cardiovascular-autonomic-neuropathy-an-underestimated-enemy>
39. Vinik AI, Erbas T, Casellini CM. Diabetic cardiac autonomic neuropathy, inflammation and cardiovascular disease. *J Diabetes Investig*. 2013;4(1):4-18.
40. Bernardi L, Spallone V, Stevens M, Hilsted J, Frontoni S, Pop-busui R, et al. Methods of investigation for cardiac autonomic dysfunction in human research studies. *Diabetes Metab Res Rev [Internet]*. 2011;27:654-64. Disponible en: <http://libweb.anglia.ac.uk/>
41. Makwana K, Mehta HB, Gokhle PA, Shah CJ. Role of Isometric Hand Grip Test and Resting Blood Pressure Measurement In Diagnosing Cardiovascular Autonomic Neuropathy In Patients with Diabetes Mellitus. 2012;3(4).
42. Mansour A, Odea A. Predictors of Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Diabetic Patients: A Cross-Sectional Study from Basrah. *Res Endocrinol [Internet]*. 2013;2013:1-8. Disponible en: <http://www.ibimapublishing.com/journals/ENDO/2013/301170/301170.html>
43. Zoppini G, Cacciatori V, Raimondo D, Gemma M, Trombetta M, Dauriz M, et al. Prevalence of cardiovascular autonomic neuropathy in a cohort of patients with newly diagnosed type 2 diabetes: The Verona newly diagnosed type 2 diabetes study (VNDS). *Diabetes Care*. 2015;38(8):1487-93.
44. Pop-Busui R, Braffett BH, Zinman B, Martin C, White NH, Herman WH, et al. Cardiovascular Autonomic Neuropathy and Cardiovascular Outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study [Internet]. *Diabetes Care*. 2016. Disponible en: <http://care.diabetesjournals.org/lookup/doi/10.2337/dc16-1397>

VIII. ANEXOS

Anexo No. 1

Boleta de recolección de datos

Neuropatía Autonómica Cardíaca detectada mediante el test de Hand Grip en pacientes diabéticos de la consulta externa de diabetes del Hospital General San Juan de Dios

Fecha:	No. De Expediente:
Iniciales:	Teléfono:
Edad:	Sexo: Masculino: _____ Femenino: _____
Escolaridad: _____ años cursados	
Etnia: Garífuna _____ Xinca _____ Ladino _____ Mestizo _____ Maya _____	Tiempo de evolución de diabetes: _____ años
Antecedente de HTA Si _____ No _____	Tabaquismo: Cigarrillos/día: _____ No. De años: _____ Índice tabáquico: _____
<p>Síntomas autonómicos:</p> <p>Gastrointestinal: Diarrea nocturna: _____ Estreñimiento: _____ Incontinencia fecal: _____</p> <p>Genitourinario: Incontinencia urinaria: _____ Disfunción eréctil: _____</p> <p>Sudomotor: Anhidrosis: _____ Intolerancia al calor: _____ Piel seca: _____</p> <p>Hiperhidrosis: _____</p> <p>Otros:</p>	

Mareos: _____ Visión borrosa: _____ Desmayos: _____		
Peso: _____ Kg.	Talla: _____ mts.	IMC: _____ Kg/mt ²
Circunferencia abdominal: _____ cms.		FC en reposo: _____ lat/min.
PA en supino:		
Sistólica: _____ mmHg.	Diastólica: _____ mmHg.	
PA en ortostatismo:		
Sistólica: _____ mmHg.	Diastólica: _____ mmHg.	
Glucemia en ayunas: _____ mg/dL		
		HbA1C: _____ %
Colesterol Total: _____ mg/dL	Colesterol HDL: _____ mg/dL	
Triglicéridos: _____ mg/dL	Colesterol LDL: _____ mg/dL.	
Creatinina: _____ mg/dL	TFG: _____ mL/min (Cockroft-Gault)	
Hallazgos al EKG:		
Frecuencia Cardiaca: _____ latidos por minuto		
Intervalo QT: _____ mseg.		
Test de Hand grip ¹⁶⁾		
Respuesta normal: <input type="checkbox"/> P/A diastólica se incrementa mas de 16 mmHg		
Respuesta anormal: <input type="checkbox"/> Fallo en el incremento de la P/A diastólica.		

Consentimiento Informado

Estamos realizando un estudio acerca de la afectación de los nervios en los pacientes diabéticos. La enfermedad se llama neuropatía autonómica cardíaca y es importante detectarla, ya que los pacientes diabéticos tienen riesgos en su sistema cardiovascular si la tienen. Le vamos a dar información e invitarlo a participar en nuestro estudio. No tiene que decidir hoy si quiere participar. Antes de decidirse, puede hablar con alguien con quien se sienta cómodo sobre la investigación. Si tiene alguna duda, puede preguntarnos. Si tiene preguntas más tarde, puede hacérselas cuando crea más conveniente.

Estamos invitando a participar en el estudio a los pacientes diabéticos que tienen entre 13 y 60 años que vienen a la consulta externa del Hospital General San Juan de Dios. Su participación en esta investigación es totalmente voluntaria. Usted puede elegir participar o no hacerlo. Tanto si elige participar como si no, continuarán todos los servicios que recibe en esta institución. Usted puede cambiar de idea más tarde y dejar de participar aún cuando haya aceptado antes.

Se le realizarán algunas preguntas, se le tomará el peso, la talla, la medida de la cintura, se le tomará la presión arterial y se realizará una prueba de fuerza con un aparato llamado Hand Grip que evalúa su fuerza muscular y la reacción de la presión arterial a ese estímulo. Estas pruebas son seguras y no representan riesgo para su enfermedad. Se revisará su expediente clínico para ver sus laboratorios. Este estudio le beneficiará ya que detectando esta anomalía su tratamiento podrá ser reevaluado o monitorizado mas cercanamente; asimismo futuros pacientes obtendrán beneficio de los resultados.

Guatemala, _____ de _____ de _____.

Por medio de la presente, Yo:

_____ de _____ años de edad , quien me
identifico con DPI: _____

En pleno uso de mis facultades mentales y en el ejercicio de mis derechos manifiesto mi
deseo voluntario a participar en el trabajo de investigación titulado:

-Neuropatía Autonómica Cardíaca detectada mediante el test de Hand Grip en pacientes
diabéticos de la consulta externa de diabetes del Hospital General San Juan de Diosll

Asimismo me comprometo a responder con la verdad respecto al interrogatorio y autorizo
a que se me realicen las pruebas descritas. He sido informado de los riesgos y
complicaciones, sobre el derecho que tengo de saber sobre los resultados a los
exámenes que se me hagan y de poder abandonar el estudio en el momento en que lo
deseo.

Reconozco que derivado de la investigación se pretenden obtener beneficios acerca de mi
enfermedad.

Para los usos legales y éticos que pudieran necesitarse, firmo la presente

HUELLA DIGITAL _____ FIRMA: _____

Testigo / Padre o Madre si es menor de edad : _____

Entrevistador: _____

PERMISO DE LOS AUTORES PARA COPIAR EL TRABAJO

Los autores conceden permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada -Neuropatía autonómica cardíaca detectada mediante el test de Hand Grip en pacientes de la Clínica de Diabetes de la Consulta Externa del Hospital General San Juan de Diosll para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.