

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA**

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**

**ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**PREVALENCIA DE NEUROPATÍA AUTÓNOMICA CARDIOVASCULAR EN  
DIABÉTICOS**

**JORGE LUIS AGUILAR CASTELLANOS**

**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**

**Febrero 2020**

## ÍNDICE DE CONTENIDO

I.	Introducción .....	1
II.	Antecedentes .....	3
2.1.	Definición y descripción de la diabetes mellitus: .....	3
2.2.	Control glicémico y reducción del factor de riesgo .....	4
2.3.	Aspectos generales de la neuropatía autonómica cardiovascular.....	6
2.4.	Patogenia de la neuropatía autonómica cardiovascular .....	9
2.5.	Historia natural de la neuropatía autonómica cardiovascular .....	11
2.6.	Manifestaciones clínicas.....	12
2.7.	Diagnóstico de neuropatía autonómica cardiovascular .....	17
2.8.	Enfoque terapéutico para neuropatía autonómica cardiovascular.....	23
III.	Objetivos.....	28
IV.	Método.....	29
V.	Resultados .....	43
VI.	Discusión .....	50
VII.	Referencias bibliográficas.....	54
VIII.	Anexos.....	58

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características generales .....	43
Tabla 2. Características clínicas y bioquímicas .....	44
Tabla 3. Manifestaciones clínicas.....	45
Tabla 4. Pruebas cardiovagales del protocolo de Ewing.....	45
Tabla 5. Estadificación de neuropatía autonómica cardiovascular .....	46
Tabla 6. Características generales y neuropatía autonómica cardiovascular .....	46
Tabla 7. Características clínicas y bioquímicas y presencia de neuropatía autonómica.....	47
Tabla 8. Manifestaciones clínicas y presencia de neuropatía autonómica cardiovascular.....	48
Tabla 9. Pruebas cardiovagales y presencia de neuropatía autonómica cardiovascular.....	49

## RESUMEN

**Introducción:** La neuropatía autonómica cardiovascular (NAC) se define por el deterioro del control autonómico cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus establecida después de la exclusión de otras causas. **Objetivos:** Estimar la prevalencia de neuropatía autonómica cardiovascular en diabéticos. **Método:** Estudio analítico transversal. Se selecciono en forma consecutiva 109 pacientes con diagnóstico, reciente o ya establecido, de diabetes mellitus, que asistieron noviembre y diciembre de 2018 a la consulta externa del Hospital departamental de Salamá. Se realizó las pruebas cardiovagales del protocolo de Ewing para determinar la presencia de NAC. **Resultados** La edad promedio fue 54.7 años; 66.0% se identificó como no maya; 33.9% no tenía escolaridad; 57.8% procedente de Salamá; el tiempo promedio de diagnóstico de diabetes fue 7.3 años. Índice de masa corporal promedio 27.5 Kg/m<sup>2</sup>, 73.3% en sobrepeso; promedio de circunferencia abdominal 98.1 cm; hemoglobina glicosilada 7.97%; glucosa en ayunas 197 mg/dl. La prevalencia de NAC fue de 41.2%. Se encontró posible asociación de NAC con el promedio de glucosa en ayunas ( $p < 0.001$ ) y de hemoglobina glicosilada ( $p < 0.001$ ). Al relacionar los signos y síntomas de la neuropatía autonómica, 76.4% de los pacientes presento náusea ( $p < 0.001$ ) y 64.2% mareo ( $p = 0.004$ ). **Conclusiones:** La NAC es un problema importante en pacientes con diabetes mellitus ya que empeora el pronóstico y la calidad de vida de quienes la padecen y se debe insistir en el control metabólico.

Palabras clave: Neuropatía autónoma, Diabetes mellitus, Sistema cardiovascular

## I. INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es una epidemia mundial que afecta al menos al 8.2% de la población mundial y a 371 millones de personas en todo el mundo, y una proporción significativa (50%) permanece sin diagnosticar. Se estima que casi una de cada seis personas está actualmente en riesgo de desarrollar complicaciones relacionadas con la diabetes.(1,2) La neuropatía autonómica cardiovascular (NAC) definida por el Subcomité del Panel de Consenso de Toronto sobre Neuropatía Diabética, es el deterioro del control autonómico cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus establecida después de la exclusión de otras causas. (2,3)

Los eventos cardiovasculares son la principal causa de muerte entre los pacientes con diabetes tipo 2. En comparación con sus contrapartes sin diabetes, el riesgo relativo de enfermedad cardiovascular es aproximadamente tres veces mayor en tales pacientes y se asocia con complicaciones crónicas de la diabetes. Meta-análisis recientes demuestran que la disfunción autonómica cardiovascular, medida por la variabilidad de la frecuencia cardíaca, se correlacionaba fuertemente con un mayor riesgo de isquemia y mortalidad miocárdica silenciosa.(4)

La NAC es la más estudiada de las neuropatías autonómicas. La prueba de la función nerviosa autónoma cardiovascular o protocolo de Ewing que utiliza la variabilidad de la frecuencia cardíaca es sensible, no invasiva y reproducible; por lo tanto, es fácilmente aplicable para la detección de un gran número de pacientes diabéticos incluso como pacientes ambulatorios.(5)

El objetivo de este estudio fue estimar la prevalencia de NAC utilizando el protocolo de Ewing, se seleccionó en forma consecutiva a todos los pacientes que asistieron a la consulta externa del Hospital departamental de Salamá, de noviembre a diciembre de 2018, con diagnóstico reciente o ya establecido de Diabetes mellitus. La prevalencia de NAC encontrada fue de 41.2%, también se encontró posible asociación del control metabólico con la NAC y en los pacientes

con neuropatía se presentó más náuseas, visión borrosa. La importancia de estimar la prevalencia de NAC es que se puede considerar un predictor de morbilidad, que produce en los pacientes aumento en la incidencia de arritmias letales, infarto y muerte súbita. La limitante del estudio es que se realizó en una sola institución hospitalaria departamental, siendo la mayor parte de pacientes que acuden a consulta del sexo femenino, por lo que puede no reflejar la realidad de la población guatemalteca ni la heterogeneidad de la población diabética.

## II. ANTECEDENTES

La diabetes mellitus (DM) es una epidemia mundial que afecta al menos al 8,3% de la población mundial y a 371 millones de personas en todo el mundo, y una proporción significativa (50%) permanece sin diagnosticar. Se estima que casi una de cada seis personas está actualmente en riesgo de desarrollar complicaciones relacionadas con la diabetes(2).

### 2.1. Definición y descripción de la diabetes mellitus:

La diabetes es un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia como resultado de defectos en la secreción o acción de la insulina. (6)

La hiperglucemia crónica de la diabetes se asocia con daño a largo plazo, disfunción, y falla de diferentes órganos, especialmente los ojos, los riñones, los nervios, el corazón, y vasos sanguíneos. (6)

Varios procesos patogénicos están involucrados en el desarrollo de la diabetes. Estos van desde la destrucción autoinmune de las células B del páncreas con la consecuente deficiencia de insulina a anomalías que resultan en resistencia a la acción de la insulina. Las complicaciones a largo plazo de la diabetes incluyen la retinopatía con pérdida potencial de visión; nefropatía que conduce a la falla renal; neuropatía periférica con riesgo de úlceras en el pie, amputaciones; y neuropatía autonómica que causa síntomas gastrointestinales, genitourinario, cardiovasculares y disfunción sexual. (6)

Los pacientes con diabetes tienen una mayor incidencia de cardiopatía aterosclerótica, enfermedad arterial periférica y cerebro vascular. Hipertensión y anomalías del metabolismo de las lipoproteínas a menudo se encuentran en personas con diabetes. La gran mayoría de los casos de diabetes caen en dos amplias categorías etiopatogenias. En una categoría, diabetes tipo 1, la causa es una deficiencia absoluta de secreción de

insulina. Individuos con mayor riesgo de desarrollar este tipo de diabetes a menudo puede ser identificados por evidencia serológica de un proceso patológico autoinmune que ocurre en los islotes pancreáticos y por marcadores genéticos. En la otra categoría, mucho más frecuente, la diabetes tipo 2, la causa es una combinación de resistencia a la acción de la insulina y una respuesta secretora inadecuada compensatoria de insulina. (6,7)

## **2.2. Control glicémico y reducción del factor de riesgo:**

La terapia de neuropatía autónoma diabética (DAN) puede ser difícil. Por lo tanto, es deseable evitar esta complicación o, una vez establecida, retrasar la progresión de la enfermedad. (6,8)

El mal control de la glucosa y los factores de riesgo vascular parecen estar asociados con el desarrollo de la neuropatía diabética. Esta observación es respaldada por los resultados del estudio EURODIAB, que encontró que la incidencia de neuropatía se asoció con un control deficiente de la glucosa, niveles elevados de triglicéridos, índice de masa corporal elevado, tabaquismo e hipertensión. Sin embargo, los efectos de estos factores de riesgo en la progresión de la neuropatía autonómica diabética son menos claros.(9)

Los resultados de un gran estudio observacional prospectivo sugieren que la incidencia de DAN está disminuyendo en la diabetes tipo 1, lo que podría reflejar mejoras en el tratamiento de los factores de riesgo. Además, los resultados de los ensayos aleatorizados sugieren que la terapia intensiva reduce el inicio y la progresión de la neuropatía autónoma. (2,10)

- i. En el ensayo Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), se descubrió que la terapia intensiva con insulina en sujetos con diabetes tipo 1 reduce la incidencia de neuropatía autonómica cardiovascular en un 53 por ciento, y se encontró*

*que el beneficio de la terapia intensiva previa persistía a 14 años en estas materias.(10)*

- ii. En individuos con diabetes tipo 2, la eficacia potencial de la terapia combinada intensiva en pacientes con diabetes tipo 2 y microalbuminuria se examinó en el ensayo Steno tipo 2. En este ensayo prospectivo abierto, 160 pacientes fueron asignados aleatoriamente a terapia intensiva estándar o multifactorial. El régimen intensivo consistió en terapia conductual (incluidos consejos sobre dieta, ejercicio y cese del tabaquismo) e intervención farmacológica (que consiste en la administración de múltiples agentes para alcanzar varios objetivos terapéuticos agresivos). DAN estuvo presente al inicio del estudio en 28 por ciento. Al final del ensayo (seguimiento medio de 7,8 años), la terapia intensiva redujo la enfermedad microvascular y macro vascular, Además, la terapia intensiva redujo la tasa de progresión a DAN (30 versus 54 por ciento, riesgo relativo [RR] 0.37, IC 95% 0.18-0.79). Este beneficio se mantuvo a una media de 13,3 años (el período de intervención de prueba más un seguimiento de observación adicional de 5,5 años) con un RR de 0,53 (IC del 95%: 0,34 a 0,81). En contraste, no hubo desaceleración de la progresión de la neuropatía periférica.(10)*

En algunos casos, las mejoras extremadamente rápidas en el control de la glucemia pueden estar asociadas con el desarrollo de neuropatía autonómica y periférica en individuos con hiperglucemia crónica. Descrito como neuropatía inducida por el tratamiento de la diabetes (TIND), la gravedad de la neuropatía se relacionó con la magnitud del cambio en la hemoglobina glucosilada A1C durante tres meses. El riesgo de complicaciones neuropáticas fue de aproximadamente 10 por ciento si la hemoglobina A1C disminuyó en más de 3 puntos porcentuales en tres meses y excedió 50 por ciento si la hemoglobina A1C disminuyó en 5 o más

puntos en tres meses. Estos hallazgos sugieren que, en individuos con hiperglucemia crónica, el logro de un objetivo de hemoglobina A1C (según lo sugerido por los 2 ensayos DCCT y Steno) debe lograrse gradualmente, y no superar un aumento de 3 puntos en la hemoglobina A1C en tres meses. La neuropatía inducida por el tratamiento en la diabetes es más común en las personas con diabetes tipo 1. (11)

No todos los expertos están convencidos de que un control glucémico demasiado rápido o la reducción de la hemoglobina A1C pueden causar neuropatía. Los datos que lo respaldan provienen de estudios no controlados y retrospectivos. La prevalencia de este problema se desconoce, ya que los datos más recientes sobre el tema proceden de un centro de referencia terciario especializado que puede no reflejar a la población general. Aunque no se observaron pruebas del fenómeno TIND en los datos de los ensayos controlados prospectivos, como el DCCT, no se midió la neuropatía de las fibras pequeñas en dichos ensayos. Curiosamente, se observó una "retinopatía con empeoramiento temprano" dentro de los ensayos DCCT, un fenómeno también observado en individuos con TIND. El desarrollo paralelo de la retinopatía y la neuropatía en el control glucémico agudo sugiere un proceso microvascular inflamatorio. Una explicación alternativa es que el empeoramiento de la neuropatía es un epifenómeno asociado, pero no causado por un control glucémico excesivamente rápido. Hasta la fecha, los datos solo han sugerido una asociación, no causalidad. Por lo tanto, estudios controlados prospectivos serían útiles para resolver la relación entre el control glucémico y el desarrollo de neuropatía. (11–13)

La NAC es una complicación relacionada con la diabetes muy común y a menudo olvidada que tiene un gran impacto en la ECV, la mortalidad y la morbilidad en pacientes con DM. (2,14)

### **2.3. Aspectos generales de la neuropatía autonómica cardiovascular:**

En el momento de la evolución, el hombre que adquirió la posición erguida, el organismo se vio forzado a cambios fisiológicos importantes que le

permitieran mediante la activación del sistema nervioso autónomo, modificar sus parámetros hemodinámicos, para asegurar una adecuada perfusión cerebral al realizar variantes de posición particularmente al pasar del decúbito a la bipedestación. (1,15)

En condiciones normales hay un flujo retrogrado a las venas de los miembros inferiores y una subsiguiente disminución del gasto cardiaco. En pacientes sanos estos son detectado por mecano receptores del miocardio auricular y ventricular, también por barorreceptores del arco aórtico y seno carotideo, que al ser detectado disminuyen la actividad del sistema parasimpático, activando al mismo tiempo el sistema parasimpático. Esto se traduce en un incremento transitorio de la frecuencia cardiaca y el volumen eyectado, a la vez que se produce vasoconstricción periférica, particularmente venosa. (1,16)

Existen enfermedades como la diabetes que producen daño al sistema nervioso autónomo, e impiden que los cambios previamente descritos se produzcan, a esto se conoce como disautonomía cardiovascular, de esta manera la neuropatía autonómica diabética cardiovascular se define como alteración en el control autonómico cardiovascular que se produce en el contexto de la diabetes, habiendo descartado otras causas.(2,17)

La prevalencia de NAC varía entre el 1% -90% en los pacientes con DM tipo 1 (DM1) y 20% -73% en los pacientes con DM2. Esta gran variación en la prevalencia de NAC se debe a la inconsistencia en los criterios utilizados para diagnosticar la NAC y las diferencias significativas en las poblaciones estudiadas, particularmente en relación con los factores de riesgo NAC (como la edad, el género y la duración de la DM, entre otros).(14,18)

NAC se ha detectado en el momento del diagnóstico de diabetes en pacientes con T1DM o T2DM independientemente de la edad, lo que sugiere que la presentación NAC no está limitada por la edad o el tipo de diabetes y puede ocurrir antes de que DM sea evidente clínicamente. Sin

embargo, la duración de la diabetes es un factor independiente para desarrollar NAC independientemente del tipo de diabetes. NAC se detecta en aproximadamente 7% de T1DM y T2DM en el momento del diagnóstico inicial, y se estima que el riesgo de desarrollar NAC aumenta anualmente en aproximadamente 6% y 2% en pacientes con T1DM y T2DM respectivamente.(1,9)

El control glucémico deficiente es un factor de riesgo importante para la progresión de NAC. En el Ensayo de Control y Complicaciones de la Diabetes (DCCT), el control glucémico intensivo dio como resultado una disminución del 50% en la incidencia de NAC durante los 6,5 años del período de seguimiento. Este efecto protector persistió 14 años después del final del estudio a pesar de la desaparición de las diferencias de HbA1c que se lograron entre los grupos durante la fase aleatorizada del ensayo. Del mismo modo, NAC ha demostrado estar asociado con los factores de riesgo de ECV convencionales, como la hipertensión, el tabaquismo, la hiperlipidemia y la obesidad. En el ensayo Steno-2 de pacientes con DM2 y microalbuminuria, la intervención farmacológica intensiva dirigida a la hipertensión, hiperlipidemia y microalbuminuria combinada con tratamiento conductual (ejercicio, dieta y dejar de fumar) redujo el riesgo de neuropatía autonómica en el transcurso de un seguimiento de 7,8 años. (HR = 0.37, IC 95%: 0.18-0.79). Después de una media de 5.5 años después del final del estudio, persistió el mismo efecto protector contra el desarrollo de neuropatía autonómica (RR = 0.53, IC 95%: 0.34-0.81,  $p = 0.004$ ). También hubo una reducción en el riesgo de desarrollar ECV (RR = 0.43, IC 95%: 0.19-0.94,  $p = 0.04$ ) y mortalidad general (RR = 0.54, IC 95%: 0.32-0.89,  $p = 0.02$ ) en este estudio.(2,8)

Además, en una gran cohorte de más de 1000 pacientes con DM2, la incidencia de NAC durante un seguimiento de 7,5 años se correlacionó con la edad ( $p < 0.001$ ) y la enfermedad microvascular ( $p = 0.035$ ). La nefropatía

diabética (incluida la microalbuminuria), la retinopatía diabética y la polineuropatía diabética se han identificado ampliamente como predictores clínicos de NAC, lo que no es sorprendente ya que las complicaciones microvasculares diabéticas comparten mecanismos y factores de riesgo comunes. El impacto del género en NAC es controvertido. En un estudio multicéntrico y transversal de 3250 pacientes con DM, la prevalencia de NAC no fue diferente entre hombres y mujeres (35% hombres frente a 37% mujeres). Sin embargo, en la acción para controlar el riesgo cardiovascular en la prueba de diabetes que incluyó más de 8000 pacientes con DM2, la NAC fue más prevalente en las mujeres (2,6% en hombres frente a 4,7% en mujeres con gravedad moderada NAC y 1,4% en hombres frente a 2,2% en mujeres NAC severo,  $p < 0.01$  para las tres definiciones de NAC en el estudio).(2)

La etnicidad también se ha postulado como un factor de riesgo para la NAC, ya que los asiáticos del sur parecen tener tasas más bajas de neuropatía periférica que los blancos europeos con DM. Más específicamente, la prevalencia de neuropatía de fibras pequeñas fue significativamente menor en asiáticos indios que en europeos (32% frente a 43% respectivamente,  $p = 0.03$ ) y las puntuaciones medias de velocidad de conducción nerviosa (midiendo neuropatía de fibra grande) fueron superiores en asiáticos en comparación con europeos (media  $\pm$  SD  $0.07 \pm -0.62$  vs  $-0.11 \pm 0.60$ ,  $p = 0.007$ ). Sin embargo, utilizando el análisis espectral de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (HRV), así como el análisis de dominio de frecuencia y tiempo, no se observaron diferencias en la prevalencia de NAC entre surasiáticos y europeos blancos.(2,19)

#### **2.4. Patogenia de la neuropatía autonómica cardiovascular**

La patogenia exacta de NAC es compleja y no está clara. La mayoría de los mecanismos propuestos de lesión neuronal se basan en modelos de neuropatía somática en lugar de autonómica. Aunque muchos de estos

mecanismos podrían compartirse entre neuropatías autónomas y somáticas, existen diferencias, como lo demuestra el ensayo Steno-2 en el que la intervención multifactorial (incluidos el control metabólico intensivo y los cambios en el estilo de vida) desaceleró la progresión de neuropatía autonómica pero no somática. (2)

#### **2.4.1. Hiperglucemia inducida por lesión neuronal e isquemia**

La patogénesis de la NAC es probable que sea multifactorial y puede implicar varios mecanismos y vías que conducen a isquemia, disfunción o muerte neuronal. La hiperglucemia y el entorno metabólico adverso en pacientes con DM producen un aumento del estrés oxidativo y nitrosativo, que puede causar daño / disfunción neuronal directa, así como disfunción endotelial que produce isquemia neuronal. Los axones neuronales son ricos en mitocondrias, lo que los hace particularmente susceptibles a los efectos directos e indirectos sobre el estrés oxidativo y nitrosativo. (1,2)

El aumento del estrés oxidativo da como resultado la activación de poli ADP-ribosa polimerasa que, cuando se combina con otras vías aguas abajo activadas, incluida la vía del poliol, la producción de productos finales de la glicación avanzada, la proteína quinasa C y la vía de la hexosamina contribuyen a la toxicidad de la glucosa. Estas diferentes vías a cambio pueden exacerbar el estrés oxidativo y pueden inducir cambios en la expresión génica, factores de transcripción, diversos productos celulares que interrumpen varias funciones celulares y la comunicación entre la célula y la matriz circundante, lo que conduce a disfunción neuronal y muerte. Estas vías también dan como resultado una alteración de la regulación microvascular y la disfunción endotelial por diferentes mecanismos, incluido el aumento del inhibidor del plasminógeno inhibidor 1 y la producción de endotelina 1 y deterioro de la actividad del NO y del óxido nítrico (NO) endotelial. Esto puede conducir a la reducción de la perfusión neurovascular, la disfunción y la apoptosis celular.(8,20)

## **2.5. Historia natural de la neuropatía autonómica cardiovascular**

La DM afecta el sistema nervioso autónomo (así como el periférico) de una manera dependiente de la longitud ascendente. El nervio vago, que anatómicamente es el nervio autónomo más largo y media fisiológicamente el 75% de la actividad parasimpática general, tiende a estar involucrado temprano en el curso del desarrollo de la NAC. Las primeras etapas de NAC, por lo tanto, implican la reducción de la actividad parasimpática, lo que resulta en el predominio simpático. Este aumento en el tono simpático continúa hasta la última etapa de NAC cuando se produce la denervación simpática, que se extiende gradualmente desde el ápice hasta la base del corazón. (9)

La neuropatía autonómica cardiovascular se divide en una etapa subclínica y clínica. Durante la etapa subclínica inicial, la NAC se detecta a través de anomalías en las pruebas de sensibilidad baro reflejas. Los estudios han demostrado que estas anomalías incluso pueden estar presentes en el momento del diagnóstico de DM. La NAC progresa y la denervación parasimpática es seguida por una sobrecarga simpática compensatoria, lo que resulta en una CART anormal seguida de una NAC sintomática en la que las manifestaciones clínicas se vuelven evidentes. En la etapa de denervación simpática, disfunción autonómica se correlaciona clínicamente con hipotensión postural. La escala de tiempo para la progresión de NAC subclínica al desarrollo de CART anormal no está clara; de manera similar, la historia natural del desarrollo de anomalías cardíacas tempranas (como la torsión o los déficits en la perfusión miocárdica o la energía cardíaca) y su relación con la NAC subclínica tampoco está clara. (7,14,21)

## **2.6. Manifestaciones clínicas**

### **2.6.1. Taquicardia en reposo**

La taquicardia en reposo es una manifestación común de NAC que ocurre en una etapa relativamente temprana de la enfermedad. Se puede observar una FC de 80-130 latidos por minuto (lpm) y se asocia con una reducción del tono parasimpático seguida de un aumento de la actividad simpática a medida que la NAC progresa. Una FC fija que no cambia durante el sueño, el ejercicio o el estrés es un signo de denervación cardíaca completa. Por otra parte, la respuesta deficiente de la frecuencia cardíaca a la adenosina se asocia con un mayor riesgo de eventos cardíacos adversos, incluida la mortalidad por todas las causas y CVD. Por lo tanto, la FC en reposo puede utilizarse como una herramienta de diagnóstico y pronóstico en pacientes con DM después de excluir otras causas de taquicardia.(21,22)

La alteración de la presión arterial, la frecuencia y el volumen cardíacos en respuesta al ejercicio en ausencia de enfermedad cardíaca estructural o coronaria son todas características de NAC. A medida que la enfermedad progresa, el desequilibrio simpático parasimpático puede llevar a un mayor deterioro de los parámetros anteriores que limita la utilidad diagnóstica de la prueba de tolerancia al ejercicio en estos pacientes debido a un aumento de los resultados falsos negativos provocados por la respuesta embotada de FC. Además, los pacientes con NAC deben someterse a prueba utilizando imágenes cardíacas de estrés (generalmente eco cardiografía) antes de comenzar un programa de ejercicios, especialmente aquellos con perfil de alto riesgo.(8,22)

### **2.6.2. Hipotensión ortostática**

La hipotensión ortostática es una manifestación de NAC avanzada. La hipotensión ortostática se define como la reducción de la presión arterial sistólica en > 20 mmHg o en la presión arterial diastólica en > 10 mmHg 2 minutos después del cambio postural de supino a permanente. La

hipotensión ortostática se produce como resultado de la alteración de la respuesta simpática al cambio postural secundaria a una mala respuesta a la norepinefrina y anomalías en la sensibilidad del receptor baro, lo que resulta en una respuesta inadecuada de FC y vasoconstricción periférica. La hipotensión ortostática puede verse agravada por muchos medicamentos que se usan comúnmente en pacientes con DM, como diuréticos, vasodilatadores, antidepresivos tricíclicos e insulina. Similar a la taquicardia en reposo, la evaluación de la presencia de hipotensión ortostática es de valor pronóstico como marcador de NAC avanzada. En la población general de mediana edad, la hipotensión ortostática ha demostrado ser un factor pronóstico independiente para la ECV y la mortalidad por todas las causas. (3,20,23)

### **2.6.3. Isquemia silenciosa**

La NAC se asocia con un umbral de angina subjetiva prolongada (que se define como el tiempo transcurrido entre la observación de una depresión ST de 1 mm en el electrocardiograma y el desarrollo de síntomas de angina de pecho); lo que hace que los pacientes con NAC sean susceptibles de sufrir isquemia miocárdica silente y potencialmente infarto, a pesar de ser asintomáticos. Un metaanálisis de 12 estudios transversales mostró que NAC se asocia con isquemia silente en pacientes con DM (la estimación de Mantel-Haenszel para el riesgo de tasa de prevalencia fue 1,96; IC del 95%: 1,53-2,51). Un estudio de 120 pacientes con DM y sin ECV previa encontró evidencia de que la NAC (detectada mediante la maniobra de Valsalva, la prueba de aliento profundo y la VFC de pie a pie) fue un mejor predictor de eventos cardíacos mayores [es decir, infarto de miocardio o infarto de miocardio (IM)] que la presencia de isquemia silente (OR = 4,16; IC del 95%: 1,01-17,19), pero cuando se combinó NAC con isquemia silente, el riesgo fue incluso mayor (5 de cada 10 un evento importante). Un estudio de España que incluyó a 217 pacientes con DM1 y DM2 detectó que la

presencia de neuropatía autónoma se asoció de forma independiente con un mayor riesgo de desarrollar isquemia silente (como lo demuestra la prueba de ejercicio positiva) (OR = 6.5, IC 95%: 1.3-7.9) especialmente cuando se combina con otros factores de riesgo cardiovascular como microalbuminuria. En la detección de isquemia en sujetos diabéticos asintomáticos que incluyeron a 1123 pacientes con DM2, NAC (definida como maniobra anormal de Valsalva) también fue un predictor de isquemia silente (definida mediante imágenes de perfusión cardíaca de esfuerzo) (OR = 5,6; IC del 95%: 2,6 -12.4,  $p = 0.0001$ ). (24)

Es evidente que los pacientes con DM y NAC tienen un alto riesgo de sufrir un evento cardiovascular importante durante el ejercicio, debido a la percepción limitada del dolor isquémico que podría retrasar la respuesta apropiada y oportuna a la isquemia. Una declaración reciente del Panel de consenso de Toronto sobre la neuropatía diabética ha enfatizado la importancia de la integración de la función cardíaca autonómica en las actuales vías de estratificación de riesgo para pacientes con DM y factores de riesgo de ECV establecidos.(7,18)

Es evidente que los pacientes con DM y NAC tienen un alto riesgo de sufrir un evento cardiovascular importante durante el ejercicio, debido a la percepción limitada del dolor isquémico que podría retrasar la respuesta apropiada y oportuna a la isquemia. Una declaración reciente del Panel de consenso de Toronto sobre la neuropatía diabética ha enfatizado la importancia de la integración de la función cardíaca autonómica en las actuales vías de estratificación de riesgo para pacientes con DM y factores de riesgo de ECV establecidos. (18)

Los mecanismos que sustentan la relación entre la NAC y la isquemia silenciosa no son claros. Se han propuesto varios mecanismos que incluyen el umbral del dolor alterado, las vías autonómicas del miocardio aferente alteradas y los procesos isquémicos no detectados por la electrocardiografía de rutina. También ha habido un debate sobre si la

relación entre ellos es realmente causal, o tanto la NAC como la isquemia silente son un producto de la enfermedad arterial coronaria observada en la diabetes.(18)

#### **2.6.4. Miocardiopatía diabética**

La miocardiopatía diabética es una entidad clínica que se caracteriza por cambios en la señalización bioquímica en presencia de un desequilibrio simpático-vagal que produce finalmente hipertrofia y remodelación del ventrículo izquierdo y, por lo tanto, disfunción cardíaca en pacientes con DM en ausencia de enfermedad arterial coronaria. La miocardiopatía diabética produce grados variables de disfunción sistólica y predominantemente diastólica en ausencia de enfermedad cardíaca estructural o valvular, enfermedad de los vasos coronarios o hipertensión. Los cambios en la función diastólica y / o sistólica se pueden identificar en diversas modalidades de diagnóstico por imagen en pacientes que de otra manera serían asintomáticos y pueden preceder a la aparición de complicaciones diabéticas macro vasculares. Con frecuencia, la única anomalía detectable en las primeras etapas de la NAC es una disfunción diastólica aislada con una fracción de eyección del VI normal asociada con una morbilidad por ECV alta. (25)

Los estudios convencionales de ecocardiografía, con o sin técnica Doppler, mostraron que NAC se asocia con una reducción significativa en el llenado diastólico máximo y un aumento en el componente auricular de la diástole. La introducción de nuevas modalidades de diagnóstico, como la resonancia magnética cardíaca, ha permitido incluso medios más sensibles de diagnóstico y clasificación de la miocardiopatía diabética, incluso en las primeras etapas, al examinar el giro, la torsión y la tensión del miocardio. La torsión es una medida de la rotación apical a lo largo del eje longitudinal del corazón y es seguida por un rápido desenrollamiento, que ocurre durante

la fase de relajación isovolumétrica. Se ha encontrado que tanto la torsión como la tasa de torsión máxima aumentan en pacientes con DM2 y función sistólica conservada. En pacientes con DM1, el aumento de la torsión parece ser independiente de los déficits energéticos, pero está relacionado con los déficits de perfusión microvascular y se correlaciona con los cambios en la denervación simpática. Se ha demostrado que la Reserva de perfusión miocárdica (otra herramienta de diagnóstico utilizada para la detección de anomalías microvasculares) detecta las etapas iniciales de NAC en pacientes asintomáticos y para evaluar la gravedad de la NAC. (18,25)

Existen varios mecanismos propuestos para el desarrollo de la miocardiopatía diabética. La denervación parasimpática observada en las primeras etapas de la enfermedad conduce a un tono simpático dominante, que promueve una cascada de cambios metabólicos intrínsecos, incluida la liberación de niveles elevados de catecolaminas miocárdicas y toxicidad por catecolaminas. Se ha demostrado que este aumento de las catecolaminas induce el desacoplamiento mitocondrial, cambiando la generación de energía a nivel cardíaco de la glucosa miocárdica a ácidos grasos libres, que se considera una fuente de energía ineficiente y aumenta la demanda de oxígeno. Estas alteraciones en el nivel cardíaco bioquímico y celular conducen finalmente a la muerte celular programada y la fibrosis, el consumo elevado de oxígeno relevante para el trabajo cardíaco y finalmente la hipertrofia y la remodelación del VI. Los mediadores cruciales en el proceso anterior son las especies de oxígeno reactivo mitocondrial, la resistencia a la insulina y la apoptosis dependiente de calcio. (26,27)

A nivel macroscópico, la disfunción diastólica en NAC se asocia con retraso en la relajación, deterioro del llenado y aumento de la rigidez del VI. El predominio simpático previamente descrito es un estimulador del eje renina-angiotensina-aldosterona, lo que resulta en un aumento de la FC, el gasto cardíaco y la vasoconstricción periférica. Los estudios han demostrado que esta alteración en el perfil cardíaco puede conducir a la

reducción de la perfusión sanguínea coronaria y la disfunción diastólica en pacientes con evidencia de microangiopatía temprana. La saturación simpática también puede provocar estrés en la pared del ventrículo izquierdo e hipertrofia del ventrículo izquierdo. Pop-Busui et al. Han demostrado recientemente, en una gran cohorte del estudio DCCT / EDIC, que la NAC se asocia con un aumento masivo y una remodelación concéntrica del VI, independientemente de otros factores de riesgo. (26,27)

## **2.7. Diagnóstico de neuropatía autonómica cardiovascular**

Ewing et al propusieron a principios de los años setenta, cinco pruebas simples no invasivas para medir la función autonómica cardíaca en función de la FC y la respuesta de la presión arterial a ciertas maniobras fisiológicas. Estas pruebas incluyen: (1) la respuesta de FC a la respiración profunda, que evalúa la variación de FC entre latido y latido (variación RR) durante la respiración profunda estimulada [relación espiración-inspiración (E: I)]; (2) la respuesta HR a pie, que se expresa como la relación 30:15 que es la relación del intervalo RR más largo (entre el 20<sup>o</sup> y 40<sup>o</sup> latido) al intervalo RR más corto (entre latidos 5-25) provocado por un cambio de posición horizontal a vertical; (3) la maniobra de Valsalva que evalúa la respuesta de FC durante y después de un aumento provocado en las presiones intratorácica e intraabdominal (el paciente normalmente exhala durante un período de 15 segundos frente a una resistencia fija); (4) la respuesta de la presión arterial a la posición de pie, que evalúa el cambio de la presión arterial mediado por el reflejo baro después del cambio postural; y finalmente; y (5) la respuesta de la presión sanguínea al agarre sostenido, tal como se define por el aumento de la presión arterial diastólica causado por la contracción muscular sostenida con el uso de un dinamómetro de empuñadura, Las primeras dos pruebas reflejan defectos en la actividad parasimpática ( es *decir*, la capacidad del nervio vagal para disminuir la FC

durante los procedimientos que aumenta el intervalo RR y, por lo tanto, aumenta las proporciones), mientras que los dos últimos también describen cambios en la función simpática ( *es decir* , la capacidad de proporcionar una PA y una FC adecuadas respuesta a la actividad involucrada). Los cambios autonómicos que ocurren durante la maniobra de Valsalva son complejos e involucran tanto a los sistemas simpático como parasimpático, aunque la relación de Valsalva representa principalmente la actividad parasimpática. Para obtener más detalles sobre los cambios autonómicos durante Valsalva.(23).

Si bien los criterios descritos anteriormente se han utilizado ampliamente desde su introducción, no hay evidencia sobre la superioridad de una prueba sobre otra cuando se trata de evaluar NAC. Sin embargo, la respuesta de recursos humanos a la respiración profunda es la más utilizada, debido a su alta reproducibilidad y especificidad y su facilidad de uso. Todas las pruebas se consideran marcadores válidos de disfunción autonómica, dado que se excluye la falla orgánica final y se tienen en cuenta parámetros como la enfermedad concomitante, el uso de medicamentos de venta libre y factores de estilo de vida (ejercicio, tabaquismo, ejercicio) (23)

### **2.7.1. Sensibilidad Baro-refleja**

El BRS mide la función cardíaca vagal. La idea detrás de su función es que un aumento en la PA normalmente induce un aumento reflexivo en los eferentes cardíacos vagales y una reducción de la actividad simpática eferente, lo que resulta en bradicardia e hipotensión, debido a la reducción en el gasto cardíaco y la vasodilatación periférica. Una reducción en la PA induce respuestas opuestas. Por lo tanto, para medir correctamente la función baro-reflejo, deben tenerse en cuenta tanto la actividad eferente

vagal (evidenciada por los cambios en la FC en respuesta a los cambios en la PA) como la actividad eferente simpática. (23)

En la práctica, el término "sensibilidad baro-refleja" normalmente se aplica al brazo cardíaco-vagal, y a los métodos que miden los cambios en la FC en respuesta a los cambios en la PA (sistólica). La prueba puede realizarse con el uso de métodos farmacológicos (inyección intravenosa en bolo de epinefrina) o técnicas no farmacológicas (maniobras físicas como el cambio postural). Aunque el primero se considera el estándar de oro hasta la fecha para evaluar BRS, ambos se correlacionan bien entre sí. Ambas técnicas requieren una medida continua de la PA y una medida continua y sincronizada de la FC (intervalo RR).(23)

BRS puede usarse para detectar NAC subclínica, ya que BRS puede ser anormal en la diabetes, antes de que la demostración de cualquier signo clínico de NAC u otras pruebas de función autonómica convencionales detecten cualquier anomalía. Varios estudios sobre pacientes con diabetes han concluido que BRS es un fuerte factor de riesgo independiente para la mortalidad, especialmente en cohortes que sufren insuficiencia cardíaca o después de un infarto de miocardio.(23)

### **2.7.2. Centellografía**

El uso de la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) y / o la tomografía por emisión de positrones (PET) y los análogos de neurotransmisores simpáticos, como el <sup>123</sup>I-metaiodobenilguanuro (123 I-MIBG) (SPECT), la <sup>11</sup>C-metahidroxiéphedrina (11 C-HED) (PET) y <sup>11</sup>C-epinefrina ha permitido la evaluación gammagráfica cuantitativa de la inervación simpática cardíaca. (28)

El <sup>123</sup>I-MIBG experimenta una captación rápida en el miocardio, pero, como es semicuantitativo, no es un indicador preciso de la captación neuronal. El <sup>11</sup>C-HED metabólicamente estable demuestra una captación altamente específica por parte de los nervios simpáticos mediados por

transportadores de norepinefrina. Sin embargo, es importante tener en cuenta la perfusión miocárdica (que afecta la administración del marcador de interés) antes de interpretar los resultados de estas técnicas de imagen. Se han notificado defectos de retención de  $^{123}\text{I}$ -MIBG y  $^{11}\text{C}$ -HED en pacientes con T1DM y T2DM y se han correlacionado de forma variable con los CART anómalos, pero también normales. El patrón consistente de denervación simpática en pacientes con DM1 apoya la noción de que el  $^{11}\text{C}$ -HED puede usarse para controlar la población de nervios simpáticos y evaluar los déficits autónomos regionales de las inervaciones simpáticas. En pacientes con NAC y T1DM, las tasas de lavado de  $^{11}\text{C}$ -epinefrina se correlacionaron bien con las de  $^{11}\text{C}$ -HED. El desarrollo de complicaciones microvasculares se ha asociado con el aumento en el tono simpático y la hiperreactividad adrenérgica, mediante el uso de  $^{11}\text{C}$ -HED. Como NAC alcanza una etapa avanzada, se observa un patrón heterogéneo de retención de  $^{11}\text{C}$ -HED, con una retención reducida de  $^{11}\text{C}$ -HED en el VI distal y una retención persistente o aumentada de  $^{11}\text{C}$ -HED vista proximalmente, lo que indica un patrón proximal a distal de denervación simpática del VI. (28)

Los aumentos en el tono nervioso simpático y los niveles elevados de epinefrina pueden afectar la retención de los análogos de neurotransmisores simpáticos, lo que hace que la interpretación de los modelos gammagráficos anteriores sea bastante desafiante. Además, la falta de estandarización, el alto costo y la demanda de operadores altamente calificados, restringe el papel de la gammagrafía como una herramienta de investigación valiosa y no como parte de la rutina clínica diaria. (28,29)

### **2.7.3. Otras pruebas**

Ocasionalmente, se han propuesto varias pruebas para la evaluación, el diagnóstico y el control de NAC. Un estudio reciente sobre 167 pacientes

con diabetes tipo I realizado por la Universidad de Liege, encontró que el uso del estrés pulsátil, que mide la rigidez arterial, se correlaciona bien con la sensibilidad del reflejo barótico, lo que sugiere que la rigidez arterial se puede utilizar como marcador de NAC. La asociación entre la rigidez arterial (expresada como velocidad de la onda carótida-femoral (PWV)) ya había sido explorada por otro estudio. Después de la regresión lineal multivariable, la asociación entre NAC (índice E / I en particular) y PWV no solo permaneció significativa, sino que el índice E / I fue el predictor más fuerte de PWV en el modelo (coeficiente  $\beta$ : -0.326; IC 95%: (- 3.110) - (- 0.750), ( $p = 0.002$ ). La cinética de la catecolamina, más específicamente la depuración plasmática de adrenalina y norepinefrina, se han etiquetado como el equivalente bioquímico de la MSNA, pero no han sido capaces de producir datos de diagnóstico fiables.(29)

Otro aspecto de la función autonómica es la evaluación de MBF cutáneo. La piel ofrece un órgano accesible para evaluar MBF y la función endotelial, que a menudo participa en el desarrollo de la diabetes micro y macro vascular, se correlaciona con las medidas sistemáticas de la función endotelial y la microcirculación del miocardio. Existen varios métodos disponibles para evaluar el MBF cutáneo. El láser Doppler (LD) permite la determinación del flujo sanguíneo en condiciones basales o después de la estimulación física (p. *Ej.* Calentamiento) o farmacológica (p. *Ej.* Acetilcolina y / o nitroprusiato sódico); permitiendo la diferenciación entre respuestas endoteliales dependientes e independientes. Además, LD permite la medición de la vasodilatación relacionada con el reflejo axonal de los nervios después de la iontoforesis con acetilcolina, que es el resultado de la estimulación con fibra C. Las técnicas de LD incluyen flujometría LD, imágenes de perfusión LD e imágenes de contraste con moteado láser. (29)

Otra evaluación del sistema autónomo periférico es la densidad de la fibra nerviosa intra epidérmica (IENFD) usando inmunotinción. La IENFD es altamente sensible y específica para diagnosticar neuropatía de fibras

pequeñas (88% -98% y 88.8% -95%, respectivamente). La IENFD también se correlaciona inversamente con los umbrales térmicos. Además, IENFD inerva las glándulas sudoríparas. La reducción en la producción de sudor en los pies contribuye al desarrollo de piel seca / callo y, por lo tanto, predispone al desarrollo de la ulceración del pie. (29)

#### **2.7.4. Criterios para el diagnóstico de neuropatía autonómica cardiovascular**

Las respuestas a la maniobra de Valsalva y la frecuencia cardiaca en reposo, así como la respuesta de la presión arterial a la posición de pie se consideran el estándar de oro en las pruebas clínicas para la neuropatía autonómica. Su aplicabilidad en la práctica clínica de cabecera se basa en su sensibilidad, especificidad, reproducibilidad, facilidad y seguridad de uso y estandarización.(23)

De acuerdo con el Subcomité de la declaración de consenso de Toronto después de la 8 ° Simposio Internacional sobre la neuropatía diabética en 2010 , los criterios para el diagnóstico y la estadificación de la NAC son los siguientes: (1) Un resultado anormal aislado es suficiente para el diagnóstico de posible o temprano NAC; (2) Se requiere la presencia de dos o tres pruebas anormales entre los índices autonómicos cardiovasculares para el diagnóstico de NAC confirmada o definitiva; y (3) La presencia de hipotensión ortostática además de los criterios anteriores significa la presencia de NAC avanzada grave. (2,23)

La mayoría de los pacientes con diabetes con NAC pueden tener una enfermedad subclínica o asintomática, lo que hace que el diagnóstico y la apreciación de la NAC en la práctica clínica sea bastante difíciles. Una vez que NAC alcanza la etapa que se vuelve clínicamente evidente, la enfermedad puede haber alcanzado un nivel avanzado y la administración se vuelve más difícil. El Grupo de Expertos en Neuropatía Diabética de Toronto en una declaración reciente recomendó que se considere el tamizaje para los pacientes en el momento del diagnóstico de DMT2 y

dentro de los 5 años del diagnóstico de DM1, particularmente en pacientes con otras complicaciones macro y / o microvasculares. Los pacientes con un historial de control glucémico deficiente tienen un riesgo especial de desarrollar NAC, como se ha demostrado en varios estudios, lo que sugiere que este grupo clínico puede beneficiarse de la detección. Debido a su impacto en la tolerancia al ejercicio, las pruebas de NAC deben ser parte de la evaluación en pacientes que están a punto de comenzar un nuevo programa de ejercicio que involucra una actividad física más intensa que una caminata rápida. La evidencia también sugiere que el cribado de NAC podría incorporarse en la evaluación perioperatoria de pacientes con un control glucémico deficiente y una arteriopatía coronaria, debido a la asociación entre NAC y la inestabilidad hemodinámica peri e intraoperatoria. Finalmente, las pruebas de NAC podrían ser beneficiosas para los pacientes con DM que han sufrido infarto de miocardio, ya que esto serviría en la estratificación de riesgo de este subgrupo y ayudarían a adaptar un enfoque terapéutico más agresivo para aquellos con riesgo de muerte súbita cardíaca o riesgo de muerte arritmias. (30)

## **2.8. Enfoque terapéutico para neuropatía autonómica cardiovascular**

El tratamiento NAC puede ser sintomático o dirigido a ralentizar o revertir la progresión de NAC. Sin embargo, las terapias efectivas para retrasar o revertir la progresión de NAC son bastante limitadas ya que la patogénesis subyacente completa sigue sin estar clara.

### **2.8.1. Modificación de estilo de vida**

Se ha demostrado que los cambios en el estilo de vida tienen un impacto beneficioso en la prevención de la progresión de NAC en el ensayo Steno-2 y el Programa de Prevención de la Diabetes (DPP). En el estudio Steno-2, los pacientes con DM2 y microalbuminuria se asignaron al azar a una intervención multifactorial de factores de riesgo cardiovascular que incluyó

terapia conductual (dieta, ejercicio físico y abandono del hábito de fumar) e intervención farmacológica (para controlar la presión arterial, lípidos e hiperglucemia) o convencional tratamiento de acuerdo con las directrices nacionales. Después de un promedio de 7.8 años de seguimiento, el riesgo de desarrollar NAC fue significativamente menor en el grupo de intervención (49% en el grupo intensivo frente a 65% en el grupo convencional, HR = 0.37, IC 95%: 0.18-0.79, PAG= 0.002). En el DPP, la modificación del estilo de vida demostró resultados superiores en la mejora de la disfunción autonómica (evaluada con los índices de HRV y QT) en comparación con el uso de metformina o placebo. (3,31)

La pérdida de peso y la intervención dietética acompañadas o no por el entrenamiento supervisado se asociaron con una mejoría en los índices de NAC. También se ha demostrado que el entrenamiento aeróbico mejora la NAC, con alguna indicación de que se recomienda hacer ejercicio físico leve en casos de NAC menos severos. Una revisión reciente que resume la evidencia del impacto de las intervenciones de estilo de vida en NAC ha concluido que la resistencia moderada y el ejercicio aeróbico tanto en T1DM como en T2DM mejoran significativamente la VFC y la función autonómica cardíaca, a favor de la dominancia parasimpática, independientemente del IMC, glicemia o BP control y duración de la diabetes.(30)

### **2.8.2. Control glucémico intensivo**

La hiperglucemia es un factor de riesgo importante para el desarrollo y la progresión de la NAC. Se ha demostrado que el control glucémico intensivo ralentiza la progresión y previene / retrasa el desarrollo de NAC. En el ensayo DCCT, el control glucémico intensivo en un grupo de pacientes con DM1 redujo la incidencia de NAC en un 50% durante un seguimiento de 6,5 años en comparación con la terapia convencional (7% frente a 14%, respectivamente). Estos efectos beneficiosos persistieron 13-14 años después del cierre del ensayo. Aunque ambos brazos de tratamiento

anteriores mostraron un deterioro en la NAC durante el seguimiento después del final de la DCCT, el anterior grupo de tratamiento intensivo continuó demostrando una disminución estadísticamente significativa más lenta en la NAC. (16)

Las imágenes cardíacas PET con el uso de  $^{11}\text{C}$ -HED mostraron efectos beneficiosos similares en un ensayo prospectivo de 3 años. Un buen control glucémico (definido como HbA1c media  $<8\%$ ) se asoció con la reducción de la denervación simpática en comparación con el grupo de control deficiente de la diabetes (HbA1c  $\geq 8\%$ ). En el estudio SEARCH CVD, 354 pacientes jóvenes con DM1 fueron evaluados por la presencia de disfunción autonómica subclínica, como lo demuestra el uso de los parámetros de VFC y la presencia de pérdida parasimpática con anulación simpática. El control glucémico deficiente, como se define por HbA1C  $> 7,5\%$ , se asoció de forma independiente con la presencia de NAC subclínica en comparación con un grupo de control de frecuencia similar sin DM. Los efectos del control glucémico en T2DM no son igualmente alentadores. Los datos de estudios recientes no han podido demostrar diferencias en la incidencia de NAC en función de la aplicación de terapia intensiva en pacientes con DMT2. (16)

### **2.8.3. Tratamiento sintomático de la hipotensión ortostática**

El tratamiento de la hipotensión ortostática es necesario en pacientes sintomáticos con neuropatía autonómica. Hay varias estrategias disponibles, que incluyen medidas de estilo de vida y comportamiento, así como opciones farmacológicas. Los primeros incluyen consejos proporcionados a los pacientes para evitar cambios repentinos en la postura corporal, comen comidas más pequeñas y frecuentes, evitan las drogas: precipitantes de hipotensión postural (diuréticos, antidepresivos tricíclicos, antagonistas de los receptores alfa-adrenérgicos), realizan contramaneobras físicas (cruce de piernas, agacharse y ponerse en cuclillas), aumentar la ingesta de líquidos y sal, evitar la actividad física que

conduce al esfuerzo y finalmente usar prendas sobre las piernas y el abdomen. (32)

Si las medidas anteriores no mejoran los síntomas, se puede considerar la intervención farmacológica. Debe tenerse en cuenta una relación riesgo-beneficio para cada individuo antes de comenzar a tomar un medicamento, especialmente sopesando el riesgo de desarrollar una marcada hipertensión supina frente al beneficio de preservar la presión arterial erecta. En caso de que un agente farmacológico sea considerado apropiado por el médico, hay varias opciones disponibles.(32)

Midodrine, un  $\alpha$  agonista adrenérgico selectivo, se considera un agente de primera línea que actúa a través de la vasoconstricción periférica de las arteriolas y venas. Hasta la fecha, sigue siendo el único medicamento aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) para el tratamiento de la hipotensión ortostática. Sin embargo, los ensayos posteriores al mercado para demostrar la eficacia del fármaco aún están en curso y los resultados finales de los beneficios de midodrina están programados para publicarse en 2014, 18 años después de que el fármaco recibió la aprobación de la FDA.(32)

La 9- $\alpha$ -fluorohidrocortisona, un mineralocorticoide sintético, es otra opción de primera línea que actúa a través de la retención de sodio y la expansión del plasma. En un estudio cruzado doble ciego, la 9- $\alpha$ -fluorohidrocortisona trató con éxito la hipotensión ortostática de pacientes con diabetes y neuropatía autonómica. Las dosis de 9- $\alpha$ -fluorohidrocortisona entre 100 y 400 microgramos disminuyeron significativamente la hipotensión ortostática en 14 pacientes sintomáticos con DM durante un período medio de 12 meses ( $p < 0,001$ ). Se debe tener especial cuidado cuando se prescribe en pacientes con insuficiencia cardíaca, ya que puede conducir a una sobrecarga de líquidos. Por lo general, hay un período de 10 a 14 días antes de que sus efectos se vuelvan clínicamente evidentes. (32)

La somatostatina y los análogos de la somatostatina (octreótido) inhiben la liberación de péptidos vasoactivos del tracto GI y, por lo tanto, aumentan la vasoconstricción asplácnica, lo que lleva a un aumento de la presión arterial media. El uso de octreótido de acción prolongada en pacientes con neuropatía autonómica aumentó la PA sistólica media de  $83.8 \pm 7.1$  mmHg a  $104.1 \pm 3.1$  mmHg ( $p < 0.025$ ) en ocho semanas, mejorando el mareo ortostático y la fatiga. En un estudio de 18 pacientes con hipotensión ortostática idiopática, el octreótido redujo la hipotensión postural, postprandial e inducida por el esfuerzo, como lo demostraron los perfiles de presión sanguínea ambulatoria de 24 horas.(32)

Otras estrategias farmacológicas disponibles incluyen el uso de eritropoyetina que puede aumentar la PA erguida a través del aumento de la masa de glóbulos rojos y el volumen circulante, la mejora de la anemia y su efecto regulador sobre el tono vascular y el acetato de desmopresina cuya eficacia se observa principalmente en la mañana hipotensión en el tiempo. Finalmente, la cafeína y la acarbosa se pueden utilizar potencialmente en el tratamiento de la hipotensión postprandial. En un informe de un paciente de 58 años con DM e hipotensión postprandial severa refractaria al uso de midodrina y octreótido, la acarbosa (un inhibidor de alfa-glucosidasa) redujo la caída postural de 50 mmHg a 18 mmHg, mejorando dramáticamente los síntomas de los pacientes. (32)

Desafortunadamente, a pesar de las diferentes opciones disponibles, la hipotensión postural sigue siendo una condición difícil de tratar y muchos pacientes requieren múltiples terapias y desarrollan síntomas incapacitantes graves e intratables. Los bloqueadores beta podrían ayudar a controlar la taquicardia en algunos pacientes.(32)

### **III. OBJETIVOS**

#### **3.1. Objetivo General:**

**3.1.1.** Estimar la prevalencia de neuropatía autonómica cardiovascular en pacientes diabéticos que asisten a la consulta externa del Hospital departamental de Salamá, Baja Verapaz.

#### **3.2. Objetivos específicos:**

**3.2.1.** Identificar características demográficas y clínicas posiblemente asociadas con la neuropatía autonómica cardiovascular.

**3.2.2.** Identificar las alteraciones bioquímicas que se relacionan con la presencia de neuropatía autonómica cardiovascular

## **IV. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **4.1. Tipo de estudio:**

Analítico transversal

### **4.2. Población:**

Pacientes de 18 a 65 años de edad, con diagnóstico establecido de Diabetes mellitus en base a los criterios diagnósticos de la ADA 2017.

### **4.3. Selección y tamaño de la muestra:**

Se seleccionó en forma consecutiva a 109 pacientes, con diagnóstico de diabetes mellitus, en la consulta externa del Hospital departamental de Salamá, de noviembre a diciembre de 2018.

### **4.4. Unidad de análisis:**

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

### **4.5. Criterio de inclusión y exclusión:**

#### **4.5.1. Criterios de inclusión:**

- Edad de 18 a 65 años
- Ambos sexos
- Diagnóstico establecido de diabetes mellitus tipo 1 o 2

#### **4.5.2. Criterios de exclusión:**

- Enfermedades infiltrativas del miocardio, como tumores o valvulopatías asociadas
- Uso de beta bloqueadores
- Secuelas neurológicas
- Uso de marcapasos, cardio desfibrilador o sistema de resincronización cardíaca.
- Diagnóstico de retinopatía o glaucoma
- Historia de hipoglicemia en las 48 horas previas
- Hipotiroidismo
- Consumo de alcohol en las últimas 24 horas
- Enfermedad renal crónica
- Mujeres embarazadas
- Infarto agudo al miocardio 6 meses previos al estudio

#### **4.6. Variables estudiadas:**

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

#### 4.7. Operacionalización de variables:

VARIABLES	DEFINICIÓN	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	NIVEL DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDIDA
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de una persona	Edad referida por el paciente	Cuantitativa	Intervalo	Años
Sexo	Conjunto de características diferenciadas que cada sociedad asigna a hombres y mujeres	Sexo identificado en la encuesta	Cualitativa	Nominal	Masculino Femenino
Etnia	Conjunto de personas que pertenecen a una misma raza, comunidad cultural y lingüística	Grupo étnico referido por el paciente	Cualitativa	Nominal	Maya No Maya
Escolaridad	Periodo de tiempo que una persona asiste a la escuela para aprender	Años cursados y aprobados referidos por el paciente	Cuantitativa	Razón	Años cursados
Procedencia	Lugar de donde se nace o deriva	Lugar de procedencia referida por el paciente	Cualitativa	Nominal	Salamá Otros
Tiempo de diagnóstico de Diabetes mellitus	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de diabetes mellitus hasta la fecha de entrevista	Años de tiempo de diagnóstico de diabetes referido por el paciente	Cuantitativa	Razón	Años

Tratamiento con hipoglicemiantes orales	Fármaco que se administra por vía oral, que actúa disminuyendo los niveles de glucosa en sangre.	Medicamentos orales referido por el paciente	Cualitativa	Nominal	Si No
Tratamiento intensificado de insulina	Tratamiento optimizado de insulina tratando de simular la secreción fisiológica de insulina en sujetos no diabéticos	Tratamiento de insulinas referido por el paciente	Cualitativa	Nominal	Si No
Talla	Estatura de una persona	Estatura medida en el examen físico	Cuantitativa	Razón	Metros
Peso	Medida resultante de la fuerza que ejerce la gravedad terrestre sobre un cuerpo	Peso obtenido en el examen físico	Cuantitativa	Razón	Kilogramos
Circunferencia abdominal	Medición de la distancia alrededor del abdomen en un punto específico	Medición a nivel del ombligo en el examen físico	Cuantitativa	Razón	Centímetros
Índice de masa corporal	Razón matemática que asocia el peso y la talla de una persona	Resultado obtenido dividiendo el peso en kilogramos por el cuadrado de la talla en metros	Cuantitativa	Razón	Kg/m <sup>2</sup>
Frecuencia cardiaca	Numero de pulsaciones cardiacas, por unidad de tiempo	Dato obtenido mediante el uso de oxímetro de pulso durante el examen físico	Cuantitativa	Razón	Latidos por minuto
Maniobra de Valsalva	Espiración forzada contra la glotis cerrada	Bradycardia refleja luego de una espiración forzada durante 10 a 15 segundos, con normalización gradual de la frecuencia	Cualitativa	Nominal	Positiva Negativa

		cardiaca posterior a la exhalación.			
Hipotensión ortostática	Caída de la presión arterial $\geq 20$ mmHg sistólica o diastólica $\geq 10$ mmHg después de tres minutos de pasar de una posición supina a una posición vertical	Variabilidad de la presión arterial, persistente luego de 3 minutos en bipedestación	Cualitativa	Nominal	Si No
Hipertensión arterial sistólica	Presión sanguínea arterial sistémica persistentemente elevada	Presión sistólica $\geq 140$ mmHg persistente luego de tres mediciones en intervalos de 10 minutos	Cualitativa	Nominal	Si No
Hipertensión arterial diastólica	Presión sanguínea arterial sistémica persistentemente elevada	Presión diastólica $\geq 90$ mmHg, persistentes luego de tres mediciones en intervalos de 10 minutos	Cualitativa	Nominal	Si No
Mareo	Sensación subjetiva que refiere el paciente, que produce incomodidad relacionada con afección al sistema nervioso autónomo	Sensación desagradable al girar la cabeza en repetidas ocasiones, inclinarse o incorporarse referida por el paciente	Cualitativa	Nominal	Positivo Negativo
Nausea	Sensación subjetiva que refiere el paciente, que produce incomodidad relacionada con afección al sistema nervioso autónomo	Sensación que indica la proximidad del vomito y esfuerzo que acompaña la necesidad de vomitar referida por el paciente	Cualitativa	Nominal	Positivo Negativo

Sincope	Sensación subjetiva que refiere el paciente, que produce incomodidad relacionada con afección al sistema nervioso autónomo	Sensación de desmayo o pérdida brusca y transitoria de la conciencia referida por el paciente	Cualitativa	Nominal	Positivo Negativo
Diaforesis	Sensación subjetiva que refiere el paciente, que produce incomodidad relacionada con afección al sistema nervioso autónomo	Sudoración excesiva referida por el paciente	Cualitativa	Nominal	Positivo Negativo
Visión borrosa	Sensación subjetiva que refiere el paciente, que produce incomodidad relacionada con afección al sistema nervioso autónomo	Incapacidad para enfocar correctamente las imágenes referida por el paciente	Cualitativa	Nominal	Positivo Negativo
Diarrea	Sensación subjetiva que produce incomodidad al paciente relacionada con afección al sistema nervioso autónomo	Deposición tres o más veces al día de heces líquidas referida por el paciente	Cualitativa	Nominal	Positivo Negativo
Incontinencia fecal	Sensación subjetiva que produce incomodidad al paciente relacionada con afección al sistema nervioso autónomo	Emisión involuntaria de heces sólidas o líquidas referida por el paciente	Cualitativa	Nominal	Positivo Negativo
Incontinencia urinaria	Sensación subjetiva que produce incomodidad al paciente relacionada con	Pérdida involuntaria de orina referida por el paciente	Cualitativa	Nominal	Positiva Negativo

	afección al sistema nervioso autónomo				
Disfunción eréctil	Sensación subjetiva que produce incomodidad al paciente relacionada con afección al sistema nervioso autónomo	Incapacidad persistente para conseguir y mantener una erección referida por el paciente	Cualitativa	Nominal	Positivo Negativo
Glicemia en ayunas	Concentración de glucosa sérica durante el ayuno	Dato registrado en el expediente clínico del paciente	Cuantitativa	Intervalo	mg/dl
Hemoglobina glicosilada	Hetero proteína formada de la unión de hemoglobina con glúcidos séricos	Dato registrado en el expediente clínico del paciente	Cuantitativa	Intervalo	%
Creatinina	Compuesto orgánico producto del metabolismo de la creatina normalmente excretada en la orina	Dato registrado en el expediente clínico del paciente	Cuantitativa	Intervalo	mg/dl
Colesterol total	Esterol (lípido) que se encuentra en la membrana plasmática y plasma sanguíneo	Dato registrado en el expediente clínico del paciente	Cuantitativa	Intervalo	mg/dl
Lipoproteínas (HDL, LDL)	Complejo macromolecular compuesto por proteínas y lípidos cuya función es el transporte de grasas por el organismo	Dato registrado en el expediente clínico del paciente	Cuantitativa	Intervalo	mg/dl
Triglicéridos	Glicerol que pertenece a la familia de los lípidos. Que se forma por la esterificación de	Dato registrado en el expediente clínico del paciente	Cuantitativa	Intervalo	mg/dl

	los tres grupos OH de los gliceroles.				
Neuropatía autonómica cardiovascular	Deterioro del control autonómico del sistema cardiovascular en el entorno de la diabetes o prediabetes	Resultado anormal en una o más pruebas cardiovagales o asociadas a hipotensión ortostática.	Cualitativa	Nominal	Ausente Posible Confirmada Avanzada

#### **4.8. Instrumentos utilizados para la recolección de información:**

A todo paciente seleccionado que autorizó a participar en el estudio de forma 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 para la recolección de información:**

Se seleccionó en forma consecutiva a todos los pacientes que asistieron a la consulta externa del Hospital departamental de Salamá, de noviembre y diciembre de 2018, con diagnóstico reciente o ya establecido de Diabetes mellitus, se procedió a informar a los pacientes sobre el estudio y las pruebas que se realizaron .

Se proveyó el consentimiento informado; se dio lectura al mismo, el cual firmó el paciente, en caso de analfabetismo se colocó la huella digital o fue firmado por el acompañante.

Posteriormente se procedió a la toma de datos generales los cuales se anotaron en la boleta para la recolección de los datos. Se interrogó al paciente acerca de la presencia de síntomas autonómicos (mareo, náusea, visión borrosa, síncope, diaforesis, diarrea, incontinencia urinaria o fecal, disfunción eréctil) los cuales se registraron como positivo o negativo en el instrumento de recolección. Se realizó examen físico completo, el cual incluyó la medición del peso y talla, se calculó el índice de masa corporal con los datos previamente obtenidos y se midió la circunferencia abdominal, luego se realizó 3 pruebas simples no invasivas para medir la función autonómica cardíaca en función de la frecuencia cardíaca y la respuesta de la presión arterial a ciertas maniobras fisiológicas. Estas pruebas incluyeron:

Se midió la frecuencia cardiaca del paciente después de permanecer 5 minutos en reposo, mediante el uso de oxímetro de pulso, se consideró positiva la prueba con frecuencia entre 80-130 latidos por minuto.

La maniobra de Valsalva que evaluó la respuesta de la frecuencia cardiaca durante y después de un aumento provocado en las presiones intratorácica e intraabdominal, consistió en indicarle al paciente, de manera forzada intentara exhalar aire con la boca y nariz cerradas, se registró la frecuencia cardiaca mediante oximetría de pulso antes y durante la realización de dicha maniobra (el paciente normalmente exhala durante un período de 15 segundos). El paciente debió presentar un aumento gradual de la frecuencia cardiaca durante el tiempo de inhalación (taquicardia refleja), con una posterior normalización gradual de frecuencia cardiaca posterior a la exhalación. Se calculo el promedio de la frecuencia cardíaca más alta durante la inspiración y la más baja durante la espiración en tres ciclos consecutivos. Se considero positivo si la diferencia entre los promedios era de 10 latidos/minuto.

La respuesta de la presión arterial a la posición de pie, que evalúa el cambio de la presión arterial mediado por el reflejo baro después del cambio postura. Se midió la presión arterial del paciente mediante el uso de esfigmomanómetro manual marca Welch-Allyn después de 5 minutos de permanecer en posición decúbito supino, posteriormente se pidió al paciente que se colocara en posición de pie y se midió la presión arterial en el minuto 1 y 3 luego de permanecer en esta posición. Se considero positiva al registrar una caída de la presión arterial de  $\geq 20$  mmHg sistólica o diastólica  $\geq 10$  mmHg dentro de los tres minutos de pasar de una posición supina a la posición de pie.

De acuerdo con el Subcomité del consenso de Toronto después del 8 ° Simposio Internacional sobre la neuropatía diabética en 2010, los criterios para el diagnóstico y la estatificación de la NAC fueron los siguientes:

- El resultado de una prueba cardiovagal (frecuencia cardíaca en reposo, maniobra de Valsalva) anormal aislada es suficiente para el diagnóstico de posible NAC.
- La presencia de dos pruebas cardiovagales (frecuencia cardíaca en reposo, maniobra de Valsalva) es el mínimo requerido para el diagnóstico de NAC.
- La presencia de hipotensión ortostática asociada a al menos a una prueba anormal de la respuesta de la frecuencia cardíaca significa la presencia de NAC avanzada o grave.
- Para fines del estudio se consideró como diagnóstico de NAC, todo paciente que presento dos pruebas cardiovagales anormales (NAC confirmada) o hipotensión ortostática asociada a una prueba cardiovagal anormal (NAC avanzada),

Los datos bioquímicos se obtuvieron de la revisión del expediente clínico, con antigüedad no mayor a 3 meses previos, se consideró para el perfil metabólico los valores de (glicemia en ayunas, hemoglobina glicosilada, creatinina sérica, colesterol total, colesterol LDL, HDL y triglicéridos). Se excluyó a los pacientes con hipotiroidismo, ya que puede causar algún tipo de mono o polineuropatía lo cual puede alterar los resultados del estudio.

#### **4.10. Procedimientos para garantizar aspectos éticos de la investigación:**

En la investigación se tomó en cuenta el principio de respeto a la autonomía al paciente dándoles la debida información sobre la metodología de la investigación, así como los detalles de los procedimientos de los cuales fueron partícipes, para que basado esto, pudieran deliberar su participación voluntaria en dicho trabajo.

Se solicitó consentimiento informado. Los datos se manejaron con confidencialidad hacia el paciente y la institución en la cual se llevó a cabo. Asimismo, se tomó en cuenta el principio de beneficencia, esto se manifestó dentro del trabajo de investigación como un diagnóstico temprano y prevención de efectos adversos de la neuropatía autonómica

cardiovascular, maximizando el beneficio al diagnóstico precoz de la patología.

#### **4.11. Procedimientos de análisis de la información:**

Se ingresó y validó los datos en el programa EpiInfo™ 3.5.4. Las variables cualitativas se presentan con frecuencias simples y porcentajes, las cuantitativas con promedio y desviación estándar. Se calculó la tasa de prevalencia de neuropatía autonómica cardiovascular y se realizó una comparación entre las características de los pacientes con y sin la presencia de neuropatía autonómica cardiovascular. Para el análisis de variables cualitativas se usó Ji cuadrado y para las cuantitativas Anova, se consideró diferencia significativa si  $p < 0.05$ .

## V. RESULTADOS

La edad promedio de los participantes fue de 54.7 años, el menor de 29 y el mayor 65; 82.5% mujeres; 66.0% se identificó como no maya; 33.9% no tenía escolaridad; 57.8% procedente de Salamá; el tiempo promedio de diagnóstico de diabetes fue de 7.3 años; 64.2% en tratamiento con hipoglicemiantes orales y 12% con insulina (Tabla 1).

**Tabla 1. Características generales**

<b>Características</b>	<b>n = 109</b>
Edad promedio en años (DE)	54.7 (8.9)
Sexo, n (%)	
Femenino	90 (82.5)
Masculino	19 (17.4)
Etnia, n (%)	
No Maya	72 (66.0)
Maya	37 (33.9)
Escolaridad, n (%)	
Ninguna	37 (33.9)
Primaria incompleta	55 (50.4)
Primaria completa	12 (11.0)
Secundaria incompleta	2 (1.8)
Secundaria completa	1 (0.9)
Diversificado	2 (1.8)
Procedencia, n (%)	
Salamá	63 (57.8)
Otros	46 (42.2)
Tiempo de diagnóstico de diabetes, promedio en años (DE)	7.3 (5.7)
Tratamiento, n (%)	
Hipoglicemiantes orales	
Si	70 (64.2)
No	39 (35.7)
Insulina	
Si	14 (12.8)
No	95 (87.1)

DE: desviación estándar

El índice de masa corporal promedio fue 27.5 Kg/m<sup>2</sup>, 73.3% en sobrepeso y obesidad; el promedio de circunferencia abdominal 98.1 cm; hemoglobina glicosilada 7.97%; glucosa en ayunas 197 mg/dl; colesterol total 197 mg/dl y triglicéridos 214 mg/dl (Tabla 2).

**Tabla 2. Características clínicas y bioquímicas**

IMC promedio Kg/m <sup>2</sup> (DE)	27.5 (6.4)
Clasificación de IMC, n (%)	
Bajo peso	3 (2.7)
Normal	26 (23.8)
Sobrepeso	54 (49.5)
Obesidad	26 (23.8)
Circunferencia abdominal en cm, promedio (DE)	98.1 (14.2)
Glucosa en ayunas en mg/dl, promedio (DE)	197 (88.4)
Hemoglobina glicosilada en %, promedio (DE)	7.9 (1.2)
Creatinina en mg/dl, promedio (DE)	0.7 (0.2)
Colesterol total en mg/dl, promedio (DE)	197 (44.8)
Colesterol LDL en mg/dl, promedio (DE)	103 (31.8)
Colesterol HDL en mg/dl, promedio (DE)	47.2 (22.8)
Triglicéridos en mg/dl, promedio (DE)	214 (105.0)

DE: desviación estándar, IMC: índice de masa corporal, LDL: lipoproteína de baja densidad, HDL: lipoproteína de alta densidad.

En la evaluación clínica, 69.7% de los participantes presento uno o más síntomas relacionados con neuropatía autonómica cardiovascular (NAC); 25.6% presento mareos; 56.8% visión borrosa y 27.5% diarrea (Tabla 3).

**Tabla 3. Manifestaciones clínicas**

Síntomas	n = 109
Mareos, n (%)	
Si	28 (25.6)
No	81 (74.3)
Nausea, n (%)	
Si	17 (15.6)
No	92 (84.4)
Sincope, n (%)	
Si	1 (0.9)
No	108 (99.0)
Diaforesis, n (%)	
Si	7 (6.4)
No	102 (93.5)
Visión borrosa, n (%)	
Si	62 (56.8)
No	47 (43.1)
Diarrea, n (%)	
Si	30 (27.5)
No	79 (72.4)
Incontinencia fecal, n (%)	
Si	1 (0.9)
No	108 (99.0)
Incontinencia urinaria, n (%)	
Si	1 (0.9)
No	108 (99.0)
Disfunción eréctil, n (%)	
Si	1 (0.9)
No	108 (99.0)

De acuerdo a las pruebas clínicas del protocolo de Ewing, 62.3% presentó taquicardia y 52.2% maniobra de Valsalva positiva (Tabla 4).

**Tabla 4. Pruebas cardiovagales del protocolo de Ewing**

Signos, n (%)	n = 109
Taquicardia en reposo	68 (62.3)
Maniobra de Valsalva	57 (52.2)
Hipotensión ortostática	13 (11.9)

Según los hallazgos clínicos, el 29.3 tenía NAC confirmada y 11.9% avanzada (Tabla 5).

**Tabla 5. Estadificación de neuropatía autonómica cardiovascular**

<b>Estadío, n (%)</b>	<b>n = 109</b>
Ausente	37 (33.9)
Posible	27 (24.7)
Confirmada	32 (29.3)
Avanzada	13 (11.9)

Al sumar los pacientes con NAC confirmada y avanzada, la prevalencia de NAC, de acuerdo con el protocolo de Ewing, fue de 41.2% (n = 45). Al relacionar las características generales de los participantes con la presencia de NAC, no se encontró posible asociación (Tabla 6).

**Tabla 6. Características generales y neuropatía autonómica cardiovascular**

<b>Características</b>	<b>Neuropatía autonómica cardiovascular</b>		<b>Valor p</b>
	<b>Si n = 45 (41.2%)</b>	<b>No n = 64 (58.7%)</b>	
Edad promedio en años (DE)	53.9 (8.8)	55.2 (9.0)	0.480
Sexo, n (%)			0.247
Femenino	39 (43.3)	51 (56.6)	
Masculino	6 (31.5)	13 (68.4)	
Etnia, n (%)			0.538
Maya	15 (40.5)	22 (59.4)	
No maya	30 (41.6)	42 (58.3)	
Escolaridad, n (%)			0.306
Si	28 (38.8)	44 (61.1)	
No	17 (45.9)	20 (54.0)	
Procedencia, n (%)			0.279
Salamá	28 (44.4)	35 (55.5)	
Otros	17 (36.9)	29 (63.0)	

Tiempo de diagnóstico de diabetes mellitus promedio en años (DE)	7.7 (5.1)		7.1 (6.1)		0.630
Tratamiento con hipoglicemiantes orales, n (%)					0.405
Si	30	(42.5)	40	(57.1)	
No	15	(38.4)	24	(61.5)	
Tratamiento con insulina, n (%)					0.158
Si	8	(57.1)	6	(42.8)	
No	37	(38.9)	58	(61.0)	

DE: desviación estándar

El promedio de glucosa en ayunas ( $p < 0.001$ ) y de hemoglobina glicosilada ( $p < 0.001$ ) fue mayor en pacientes con NAC, no se encontró posible asociación con las otras características (Tabla 7).

**Tabla 7. Características clínicas y bioquímicas y presencia de neuropatía autonómica**

	Neuropatía autonómica		Valor p
	Si n = 45 (41.2%)	No n = 64 (58.7%)	
IMC promedio Kg/m <sup>2</sup> (DE)	27.7 (6.6)	27.3 (3.3)	0.689
Circunferencia abdominal promedio cm (DE)	97.2 (18.3)	98.6 (10.4)	0.610
Glucosa en ayunos mg/dl, promedio (DE)	231.4 (86.3)	172.3 (89.8)	< 0.001
Hemoglobina glicosilada % promedio (DE)	8.5 (1.3)	7.5 (1.3)	< 0.001
Creatinina mg/dl, promedio (DE)	0.7 (0.2)	0.7 (0.1)	0.655
Colesterol total mg/dl, promedio (DE)	202.2 (47.1)	194 (43.0)	0.343
Colesterol LDL mg/dl promedio (DE)	106.7 (30.2)	99.7 (32.8)	0.260
Colesterol HDL mg/dl promedio (DE)	53.1 (28.4)	43 (17.9)	0.025
Triglicéridos mg/dl promedio (DE)	224.9 (119.9)	226 (93.1)	0.357

DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal; HDL: lipoproteína de alta densidad; LDL: lipoproteína de baja densidad

Al relacionar los signos y síntomas de la neuropatía autonómica, 76.4% de los pacientes con NAC presento náusea ( $p < 0.001$ ); 64.2% mareo ( $p = 0.004$ ); no se encontró diferencia estadística significativa con otros síntomas autonómicos (Tabla 8)

**Tabla 8. Manifestaciones clínicas y presencia de neuropatía autonómica cardiovascular**

	Neuropatía autonómica				Valor p
	Si n = 45 (41.2%)		No n = 64 (58.7%)		
Mareo, n (%)					0.004
Si	18	(64.2)	10	(35.7)	
No	27	(33.3)	54	(66.6)	
Náusea, n (%)					< 0.001
Si	13	(76.4)	4	(23.5)	
No	32	(34.7)	60	(65.2)	
Síncope, n (%)					0.587
Si	0	(0)	1	(100)	
No	45	(41.6)	63	(58.3)	
Diaforesis, n (%)					0.019
Si	6	(85.7)	1	(14.2)	
No	39	(38.2)	63	(61.7)	
Visión borrosa, n (%)					0.026
Si	31	(50)	31	(50)	
No	14	(29.9)	33	(70.2)	
Diarrea, n (%)					0.178
Si	15	(50)	15	(50)	
No	30	(37.9)	49	(62.0)	
Incontinencia fecal, n (%)					0.587
Si	0	(0)	1	(100)	
No	45	(41.6)	63	(58.3)	
Incontinencia urinaria, n (%)					0.587
Si	0	(0)	1	(100)	
No	45	(41.6)	63	(58.3)	
Disfunción eréctil, n (%)					0.412
Si	1	(100)	0	(0)	
No	44	(40.7)	64	(59.2)	

De las pruebas cardiovagales, de acuerdo con el protocolo de Ewing, la maniobra de Valsalva fue la más frecuente 82.6% en pacientes con NAC, taquicardia en reposo 61.7%. (Tabla 9)

**Tabla 9. Pruebas cardiovagales y presencia de neuropatía autonómica cardiovascular**

	Neuropatía autonómica		Valor P
	Si n = 45 (41.2%)	No n = 64 (58.7%)	
Taquicardia en reposo, n (%)			
Si	42 (61.7)	26 (38.2)	<0.001
No	3 (7.3)	38 (92.6)	
Maniobra de Valsalva, n (%)			
Si	43 (82.6)	9 (17.3)	<0.001
No	2 (3.5)	55 (96.4)	
Hipotensión ortostática, n (%)			
Si	13 (28.8)	0 (0)	<0.001
No	32 (71.1)	64 (100)	

## VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

La prevalencia de NAC encontrada en este estudio fue de 41.2%, también se encontró posible asociación del control metabólico con la NAC y en los pacientes con neuropatía se presentó más náuseas, mareo y visión borrosa. La importancia de estimar la prevalencia de NAC es que se puede considerar un predictor de morbilidad, que produce en los pacientes aumento en la incidencia de arritmias letales, infarto y muerte súbita.

La neuropatía autonómica cardiovascular es una de las principales complicaciones de la diabetes ya que su presencia se asocia con peor pronóstico y peor calidad de vida del paciente. A pesar del impacto negativo en la vida, esta enfermedad se encuentra entre las complicaciones menos entendidas y menos diagnosticadas. (33)

Estudios sobre la prevalencia de NAC muestran un amplio rango de resultados, de 20% a 73% en diabéticos; incluso se ha descrito disfunción autonómica en paciente con síndrome metabólico e intolerancia a la glucosa, lo que indica un daño neurológico progresivo, que se puede hacer presente desde el inicio de las alteraciones metabólicas. NAC parece ser más prevalente en DM2, esto probablemente se deba a la aparición tardía de los signos y síntomas en DM1; estas diferencias sugieren que la historia natural de NAC presenta diferentes rutas de progresión así como diferentes mecanismos fisiopatológicos. (2,14,34)

Si bien la historia natural de la NAC es parcialmente oscura, en la última década se ha logrado grandes avances con respecto a su pronóstico. Una de las principales dificultades es la falta de una definición universalmente aceptada y la falta de estandarización de una metodología diagnóstica entre los diferentes estudios epidemiológicos; sin embargo, el Panel de Consenso de Toronto sobre neuropatía diabética publicó en el año 2010 una guía para el diagnóstico y estadificación de NAC, proponiendo también la detección temprana de la misma. (34,35)

La hiperglicemia aumenta el riesgo de complicaciones cardiovasculares y por el contrario la normo glicemia retrasa el desarrollo de las mismas, además de disminuir los niveles de hemoglobina glicosilada.(6,8) El mal control metabólico tiene una implicación clínica ya que junto con la resistencia a la insulina producen, microangiopatía, isquemia microvascular y disfunción endotelial sistémica. Estas alteraciones, junto con el déficit de factores neurotróficos son los elementos más importantes en la patogénesis de la neuropatía diabética cardiovascular.(12,28) En este estudio, los pacientes con y sin NAC presentaron niveles de hemoglobina glicosilada que indicaban un mal control, sin embargo, fue más alta en los que tenían NAC.

El estudio presentado por Abbas y Akream mostró algunos predictores de neuropatía autonómica cardíaca en pacientes diabéticos como gastroparesia, diarrea nocturna, anhidrosis, sialorrea, piel seca, disfunción eréctil, intolerancia al ejercicio, uso de insulina más no la duración de la diabetes.(20) En este estudio la náusea, mareos y visión borrosa fueron los síntomas autonómicos más encontrados en el grupo con NAC, sin embargo solo náusea, mareos y diaforesis presentaron diferencia estadística significativa.

Se sabe que un mayor tiempo de enfermedad incrementa el riesgo de presentar NAC, sin embargo, incluso en poblaciones en donde se tiene un diagnóstico temprano de diabetes se puede hallar NAC al momento del diagnóstico.(9,11) En nuestro medio no se realiza en la comunidad un diagnóstico temprano de la diabetes y generalmente los pacientes acuden al hospital con complicaciones crónicas producto de la evolución natural de la enfermedad.(3) En este estudio no se encontró diferencia significativa con el tiempo de evolución de diagnóstico de la enfermedad.

A principios de la década de 1970 Ewing et al, propusieron 5 pruebas no invasivas simples, para medir la función cardíaca autónoma basada en la respuesta de la presión arterial y la frecuencia cardíaca a ciertas maniobras fisiológicas, siendo tres de estas actualmente recomendadas por la Asociación Americana de Diabetes y la Academia Americana de Neurología (la respuesta de la frecuencia cardíaca a la respiración profunda, la maniobra de Valsalva, y la respuesta de la

presión arterial a la posición de pie). Si bien las pruebas antes descritas se han utilizado ampliamente desde su introducción, no hay pruebas de la superioridad de una sobre otra, cuando se trata de evaluar NAC. Todas las pruebas se consideran marcadores validos de disfunción autonómica debido a su alta reproducibilidad, especificidad (91%), sensibilidad (93%) y su facilidad de uso(23,32,36). En este estudio la maniobra de Valsalva y taquicardia en reposo, fueron las pruebas cardiovagales más frecuentes en pacientes con NAC.

Una limitante del estudio es que se realizó en una sola institución hospitalaria departamental, siendo la mayor parte de pacientes que acuden a consulta del sexo femenino, por lo que puede no reflejar la realidad de la población guatemalteca ni la heterogeneidad de la población diabética.

El presente trabajo brinda conocimiento de NAC en la población y busca incrementar el interés y conocimiento sobre esta patología para fomentar su diagnóstico temprano. Las implicaciones clínicas de esta forma de complicación de la diabetes merecen especial atención para favorecer una eficiente intervención en el tratamiento y lo más importante en su prevención.

Se puede concluir que en la población la prevalencia de NAC es alta por lo que está expuesta a mayor morbilidad cardiovascular, predomina un mal control metabólico que empeora en los pacientes con NAC, el tiempo de enfermedad no es factor de riesgo que se asocie a desarrollo de NAC.

## **6.1. Conclusiones:**

6.1.1. La prevalencia de neuropatía autonómica cardiovascular en pacientes diabéticos fue 41.2%.

6.1.2. No se encontró diferencia significativa en cuanto al tiempo diagnóstico de diabetes mellitus y las demás características demográficas, con la prevalencia de NAC.

- 6.1.3. La náusea, mareos y diaforesis fueron las características clínicas que presentaron diferencia significativa entre los grupos comparados.
- 6.1.4. En los pacientes con NAC predomina el mal control glicémico (valores de hemoglobina glicosilada y glucosa en ayunas; los demás parámetros bioquímicos evaluados no tuvieron diferencias significativas entre los grupos comparados).

## **6.2. Recomendaciones:**

- 6.2.1. Implementar el protocolo de Ewing como herramienta de detección inicial o temprana de CAN, por ser una serie de pruebas, económicas, no invasivas y de fácil aplicación en el consultorio.
- 6.2.2. Continuar la línea de investigación científica acerca del tema dando importancia en unificar los criterios diagnósticos y los diferentes grupos de riesgo.
- 6.2.3. Valorar la necesidad de estudios longitudinales para esclarecer la historia natural de CAN especialmente en prediabéticos.
- 6.2.4. Concientizar al paciente diabético sobre la importancia del control glicémico y los factores de riesgo modificables.
- 6.2.5. Elaborar guías y protocolos de manejo, basadas en las recomendaciones y consensos de expertos, adaptándolas a las condiciones de nuestra población.

## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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. Available from: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0120-56332013000200006&script=sci\\_arttext%5Cnhttp://www.scielo.org.co/pdf/rcca/v20n2/v20n2a6.pdf](http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0120-56332013000200006&script=sci_arttext%5Cnhttp://www.scielo.org.co/pdf/rcca/v20n2/v20n2a6.pdf)
2. Dimitropoulos G. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. *World J Diabetes* [Internet]. 2014;5(1):17. Available from: <http://www.wjgnet.com/1948-9358/full/v5/i1/17.htm>
3. Astrup AS, Tarnow L, Rossing P, Hansen B V., Hilsted J, Parving HH. Cardiac autonomic neuropathy predicts cardiovascular morbidity and mortality in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Diabetes Care*. 2006;29(2):334–9.
4. Astrup AS, Tarnow L, Rossing P, Hansen B V., Hilsted J, Parving H-H. Cardiac Autonomic Neuropathy Predicts Cardiovascular Morbidity and Mortality in Type 1 Diabetic Patients With Diabetic Nephropathy. *Diabetes Care* [Internet]. 2006 Feb 1 [cited 2019 Aug 3];29(2):334–9. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/diacare.29.02.06.dc05-1242>
5. Neilson JMM, Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. Immediate heart-rate response to standing: Simple test for autonomic neuropathy in diabetes. *Br Med J*. 1978;1(6106):145–7.
6. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2013;36(SUPPL.1):67–74.
7. Balçioğlu AS. Diabetes and cardiac autonomic neuropathy: Clinical manifestations, cardiovascular consequences, diagnosis and treatment. *World J Diabetes* [Internet]. 2015;6(1):80. Available from: <http://www.wjgnet.com/1948-9358/full/v6/i1/80.htm>
8. 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.
9. 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.

10. Pambianco G, Costacou T, Ellis D, Becker DJ, Klein R, Orchard TJ. The 30-year natural history of type 1 diabetes complications: The Pittsburgh epidemiology of diabetes complications study experience. *Diabetes*. 2006;55(5):1463–9.
11. Edwards JL, Vincent A, Cheng T, Feldman EL. Diabetic Neuropathy : Mechanisms to Management. 2014;120(1):1–34.
12. Kaphingst KA, Persky S, Lachance C. NIH Public Access. 2010;14(4):384–99.
13. Abbott CA, Chaturvedi N, Malik RA, Salgami E, Yates AP, Pemberton PW, et al. Explanations for the lower rates of diabetic neuropathy in Indian Asians versus Europeans. *Diabetes Care*. 2010;33(6):1325–30.
14. 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.
15. Pop-Busui R. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: A clinical perspective. *Diabetes Care*. 2010;33(2):434–41.
16. 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. *Diabetes Care* [Internet]. 2017;40(1):94–100. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/lookup/doi/10.2337/dc16-1397>
17. Jin HY, Baek HS, Park TS. Morphologic changes in autonomic nerves in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Metab J*. 2015;39(6):461–7.
18. Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation*. 2007;115(3):387–97.
19. Fisher VL, Tahrani AA. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus: Current perspectives. *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther*. 2017;10:419–34.
20. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SEM, Ward JD, Manes C, Ionescu-Tirgoviste C, et al. Vascular Risk Factors and Diabetic Neuropathy. *N Engl J Med* [Internet]. 2005;352(4):341–50. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa032782>

21. Montano N, Ruscone TG, Porta A, Lombardi F, Pagani M, Malliani A. Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt. *Circulation*. 1994;90(4):1826–31.
22. Pop-Busui R. What do we know and we do not know about cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes. *J Cardiovasc Transl Res*. 2013;5(4):463–78.
23. Ewing D., Campbell I., Clarke B. MORTALITY IN DIABETIC AUTONOMIC NEUROPATHY. *Lancet* [Internet]. 1976 Mar 20 [cited 2018 May 15];307(7960):601–3. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014067367690413X>
24. Pappachan JM, Varughese GI, Sriraman R, Arunagirinathan G. Diabetic cardiomyopathy: Pathophysiology, diagnostic evaluation and management. *World J Diabetes* [Internet]. 2013;4(5):177. Available from: <http://www.wjgnet.com/1948-9358/full/v4/i5/177.htm>
25. Lenzen MJ, Scholte Op Reimer WJM, Boersma E, Vantrimpont PJMJ, Follath F, Swedberg K, et al. Differences between patients with a preserved and a depressed left ventricular function: A report from the EuroHeart Failure Survey. *Eur Heart J*. 2004;25(14):1214–20.
26. An D, Rodrigues B. Role of changes in cardiac metabolism in development of diabetic cardiomyopathy. 2006;
27. Communal C, Singh K, Pimentel DR, Colucci WS. Norepinephrine stimulates apoptosis in adult rat ventricular myocytes by activation of the b-adrenergic pathway. *Circulation*. 1998;98(13):1329–34.
28. Franzius C, Hermann K, Weckesser M, Kopka K, Jürgens KU, Vormoor J, et al. Hydroxyephedrine in Tumors of the Sympathetic Nervous System: Feasibility Study and. *J Nucl Med*. 2006;47(10):1635–42.
29. Hamner JW, Taylor JA. Automated quantification of sympathetic beat-by-beat activity, independent of signal quality. *J Appl Physiol* [Internet]. 2001;91(3):1199–206. Available from: <http://www.physiology.org/doi/10.1152/jappl.2001.91.3.1199>
30. Jaiswal M, Urbina EM, Wadwa RP, Talton JW, D'Agostino RB, Hamman RF, et al. Reduced heart rate variability among youth with type 1 diabetes: The SEARCH CVD study. *Diabetes Care*. 2013;36(1):157–62.
31. Gibbons CH, Freeman R. Treatment-induced neuropathy of diabetes: An acute, iatrogenic complication of diabetes. *Brain*. 2015;138(1):43–52.

32. Lahrman H, Cortelli P, Hilz M, Mathias CJ, Struhal W, Tassinari M. EFNS guidelines on the diagnosis and management of orthostatic hypotension. *Eur J Neurol*. 2006;13(9):930–6.
33. Rolim LC de SP, Sá JR de, Chacra AR, Dib SA. Neuropatia autonômica cardiovascular diabética: fatores de risco, impacto clínico e diagnóstico precoce. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2008 Apr [cited 2019 Aug 3];90(4):e24–32. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0066-782X2008000400014&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2008000400014&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt)
34. 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* [Internet]. 2011 Oct 1 [cited 2019 Feb 27];27(7):639–53. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/dmrr.1239>
35. Ziegler D, Dannehl K, Mühlen H, Spüler 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* [Internet]. 1992 Nov [cited 2019 Feb 27];9(9):806–14. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1464-5491.1992.tb01898.x>
36. Mansour A, Odea A. Predictors of Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Diabetic Patients: A Cross-Sectional Study from Basrah. *Res Endocrinol*. 2013;2013:1–8.



## VIII. ANEXOS



### ANEXO No. 1 UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO MAESTRÍA EN MEDICINA INTERNA

## CONSENTIMIENTO INFORMADO

### Introducción

La diabetes mellitus es una epidemia mundial que afecta al menos al 8,3% de la población mundial y a 371 millones de personas en todo el mundo, y una proporción significativa (50%) permanece sin diagnosticar. Se estima que casi una de cada seis personas está actualmente en riesgo de desarrollar complicaciones relacionadas con la diabetes.

### Propósito

Los eventos cardiovasculares son la principal causa de muerte entre los pacientes con diabetes tipo 2. En comparación con sus contrapartes sin diabetes, el riesgo relativo de enfermedad cardiovascular es aproximadamente tres veces mayor en tales pacientes y se asocia con complicaciones crónicas de la diabetes, lo cual es de suma importancia realizar las pruebas como la maniobra de Valsalva, la medición de la frecuencia cardiaca en reposo y la medición de la presión arterial en bipedestación, para lograr hacer un diagnóstico temprano de esta patología y de esta manera evitar complicaciones.

#### • Selección de participantes:

Se invita a participar en este estudio a personas que se encuentran en la edad de 18 a 65 años, con diagnóstico de Diabetes Mellitis para la detección temprana de

la neuropatía autonómica cardiovascular y así evitar las complicaciones de esta enfermedad y poder brindar una mejor calidad de vida.

• **Participación voluntaria:**

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 reciba en esta institución (o clínica) y nada variará. Usted puede cambiar de idea más tarde y dejar de participar aun cuando haya aceptado antes.

**Descripción del procedimiento**

El procedimiento que se llevará a cabo en su persona es el siguiente:

Se medirá la frecuencia cardiaca (pulso), mediante el uso de oxímetro de pulso, en posición sentada (reposo)

La maniobra de Valsalva se realizará mediante una espiración forzada (pujando) durante 15 segundos continuos, y se medirá la frecuencia cardiaca (pulso) mediante el uso de oxímetro de pulso, durante la realización de esta maniobra.

Por último, se indicará que se ponga de pie durante 3 minutos, luego se procederá a medir la presión arterial con esfigmomanómetro manual, en el brazo derecho.

Estas pruebas no producen ninguna complicación, ni efectos secundarios en los pacientes, todos los pacientes que se sometan al estudio se les dará seguimiento en la consulta externa y el club de diabéticos.

## Formulario de Consentimiento

He sido invitado (a) a participar en la investigación “Prevalencia de neuropatía autonómica cardiovascular en diabéticos”.

Entiendo que se me realizaran 3 pruebas no invasivas, en una sola oportunidad. He sido informado (a) que los riesgos son mínimos y no se pueden presentar complicaciones. Sé que es posible que haya beneficios para mi persona si resultan mis pruebas positivas, como lo es la obtención de atención clínica para los efectos adversos, si el médico encargado lo considera necesario y oportuno. Se me ha proporcionado el nombre y dirección de un investigador que He leído y comprendido la información proporcionada o me ha sido leída. He tenido la oportunidad de preguntar sobre ella y se he contestado satisfactoriamente las preguntas que he realizado. Consiento voluntariamente participar en esta investigación como participante y entiendo que tengo el derecho de retirarme de la investigación en cualquier momento sin que me afecte en ninguna manera a mi cuidado (médico).

Nombre del participante \_\_\_\_\_ DPI: \_\_\_\_\_

Firma del participante: \_\_\_\_\_ Huella: \_\_\_\_\_

Fecha \_\_\_\_\_ Hora: \_\_\_\_\_

Debe firmar un testigo que sepa leer y escribir (si es posible, esta persona debiera ser seleccionada por el participante y no debiera tener relación con el equipo de investigación). Los participantes analfabetos debieran incluir también su huella dactilar.

He sido testigo de la lectura exacta del documento de consentimiento para el potencial participante y la persona ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmo que la persona ha dado consentimiento libremente.

Nombre: \_\_\_\_\_ DPI: \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_

Fecha \_\_\_\_\_ Hora: \_\_\_\_\_

Nombre del investigador \_\_\_\_\_ DPI: \_\_\_\_\_

Firma del Investigador \_\_\_\_\_

Fecha \_\_\_\_\_ Hora: \_\_\_\_\_



**ANEXO No. 2**  
**INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS**  
**PREVALENCIA DE NEUROPATÍA AUTÓNOMICA CARDIOVASCULAR EN**  
**DIABÉTICOS**

**Datos del paciente:**

**Iniciales:** \_\_\_\_\_ **Expediente:** \_\_\_\_\_

**Edad:** \_\_\_\_\_ **Sexo:** F  M  **Fecha:** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ 2018

**Número de teléfono:** \_\_\_\_\_ **Etnia:** \_\_\_\_\_

**Procedencia:** \_\_\_\_\_

**Escolaridad:** \_\_\_\_\_ años cursados

**Tiempo de diagnóstico de Diabetes Mellitus:** \_\_\_\_\_

**Tratamiento intensificado con insulina:** Si  No

**Tratamiento con Hipoglicemiantes orales:** Si  No

**EXAMEN FISICO**

**Peso:** \_\_\_\_\_Kg **Talla:** \_\_\_\_\_mts **IMC:** \_\_\_\_\_Kg/m<sup>2</sup>

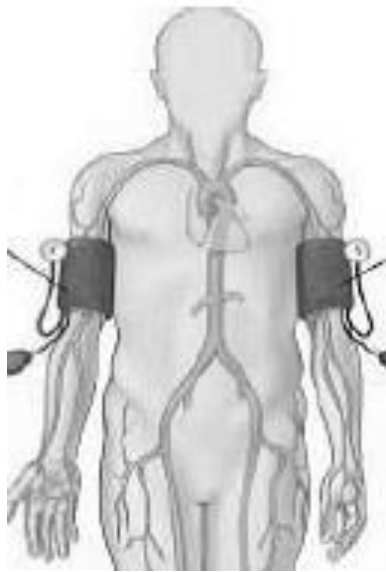
**Circunferencia abdominal:** \_\_\_\_\_cm **FC en reposo:** \_\_\_\_\_lpm

**Maniobra de Valsalva:** Positiva  Negativa:

Presión Arterial en decúbito supino

Sistólica: \_\_\_\_\_ mmHg

Diastólica: \_\_\_\_\_ mmHg



Presión Arterial en bipedestación

Sistólica: \_\_\_\_\_ mmHg

Diastólica: \_\_\_\_\_ mmHg

Síntomas autonómicos		
Síntoma	Positivo	Negativo
Mareos		
Nausea		
Sincope		
Diaforesis		
Visión borrosa		
Diarrea		
Incontinencia fecal		
Incontinencia urinaria		
Disfunción eréctil		

Perfil metabólico	
Glicemia en ayunas	mg/dl
Hemoglobina glicosilada	%
Creatinina:	mg/dl
Colesterol total	mg/dl
Lipoproteínas (LDL, HDL)	mg/dl
Triglicéridos	mg/dl

**Interpretación:**

- Ausente:
- Neuropatía autonómica cardiovascular posible:
- Neuropatía autonómica cardiovascular confirmada
- Neuropatía autonómica cardiovascular avanzada