

Prevalencia de neuropatía autonómica cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y estandarización en población mexicana por medio de la variabilidad de la frecuencia cardíaca

Dr. Ángel Javier Gutiérrez Frías,* Dra. María de la Luz Montes Castillo,** Dr. Jorge Hilario Jiménez Orozco**

RESUMEN

Objetivo: Estandarizar los parámetros de normalidad de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en 100 sujetos sanos y determinar la frecuencia de la neuropatía autonómica cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en ambos sexos. **Material y métodos:** Estudio transversal analítico en dos etapas: *Primera etapa:* estandarización de la prueba de variabilidad de la frecuencia cardíaca, captando 100 sujetos sanos entre las edades de 40 y 85 años de edad mediante 3 pruebas a la metodología de Ewing. *Segunda etapa:* 41 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en edades de 40 y 85 años. Se utilizó un aparato de electromiografía mediante la utilización del programa HRV con el método de análisis de tiempo, al ejecutar tres pruebas: 6 respiraciones profundas, bipedestación, maniobra de Valsalva. Usamos estadística analítica estimando la t de Student para muestras independientes y el coeficiente de Pearson para establecer la correlación. **Resultados:** Se captaron 100 sujetos sanos para obtener valores de referencia. Se evaluaron 41 sujetos con diagnóstico de DM tipo 2. En los pacientes con diabetes mellitus obtuvimos que más del 60% presentaron neuropatía autonómica cardiovascular: 41.4% con disfunción autonómica y 19.4% con neuropatía definida. **Conclusiones:** Se logró estandarizar la variabilidad de la frecuencia cardíaca en población mexicana, teniendo como parámetro de referencia para determinar la frecuencia de neuropatía autonómica cardiovascular siendo mayor a la establecida en la literatura internacional.

Palabras clave: Neuropatía autonómica cardiovascular, variabilidad de la frecuencia cardíaca, diabetes mellitus.

ABSTRACT

Objectives: The aim of this article was to standardize the normal parameters of heart rate variability in 100 healthy subjects, and then determine the frequency of Cardiovascular Autonomic Neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. **Material and methods:** A cross section analytical study carried out in two stages: first stage: standardize the test for the heart rate variability in 100 healthy subjects between 40 and 85 years of age according to 3 of 5 test of Ewing's methodology; second stage: using 41 patients with type 2 diabetes mellitus between 40 and 85 years of age; EMG machine was used for assessing the heart rate variability (HRV) with time analysis to perform the following three tests: 1. deep breathing, 2. standing up, 3. Valsalva maneuver. Analytical statistics were used and it was estimated by T Student that with independent samples and the Pearson coefficient, a correlation was established. **Results:** One hundred healthy subjects were taken in order to obtain accurate values for reference; 41 subjects who were diagnosed with type 2 diabetes mellitus were thus evaluated. In patients with type 2 DM, more than 60% demonstrated cardiovascular autonomic neuropathy; 41.4% showed autonomic dysfunction and 19.4% showed defined neuropathy. **Conclusions:** The standardization of heart rate variability (HRV) in the Mexican population as to determine the frequency of cardiovascular autonomic neuropathy, is greater than what had been previously established in international publications.

Key words: Cardiovascular autonomic neuropathy, variability of cardiac rhythm (frequency), diabetes mellitus.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus constituye un problema de salud pública a nivel mundial, es la primera causa específica de muerte y dentro de la morbilidad general se ubica entre las primeras veinte causas en nuestro país. La supervivencia de pacientes diabéticos al momento del diagnóstico, es del 70-80% de la supervivencia esperada del resto de la población, con 3-4 veces más riesgo de fallecer por causa de cardiopatía isquémica (CI).

* Médico especialista en Medicina de Rehabilitación.

** Médico especialista en Cardiología.

Recibido para publicación: enero, 2012.

Aceptado para publicación: marzo, 2012.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/medicinafisica>

La neuropatía autonómica cardiovascular (NACV) secundaria a diabetes mellitus se encuentra entre las complicaciones menos diagnosticadas en México, por lo que la frecuencia no se conoce.

En diversas publicaciones internacionales se ha considerado que el estudio de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) es una herramienta útil para el diagnóstico temprano de neuropatía autonómica cardiovascular. El diagnóstico temprano permitirá brindar tratamiento oportuno e integral del paciente con neuropatía autonómica con el fin de evitar infartos silentes o muertes súbitas.

Los síntomas de neuropatía autonómica ocurren en la diabetes mellitus de larga evolución. Sin embargo, puede haber neuropatía autonómica subclínica en el primer año la cual se diagnostica con pruebas cuantitativas.²⁴

El desarrollo de disautonomía tiene importancia como factor pronóstico por el riesgo de insuficiencia respiratoria, infarto de miocardio silente y muerte súbita.^{9,22,25}

Los signos y síntomas de neuropatía autonómica cardiovascular son:

- a) La falta de variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) durante la respiración profunda, como signo temprano de neuropatía autonómica que se asocia a un alto riesgo de enfermedad coronaria en pacientes con y sin diabetes.¹³
- b) Taquicardia en reposo, en diabéticos con NA se ha demostrado que tienen una frecuencia cardíaca (FC) fija entre 90 y 100 lat/min, que no se modifica con la respiración, los cambios posturales o el ejercicio moderado, siendo un hallazgo temprano. Por otra parte la bradicardia es un signo de daño de las vías reflejas simpático-vagales, que se presenta en etapas tardías y constituye un dato de severidad.^{6,9,24,25,27,35}
- c) Intolerancia al ejercicio, debido al daño de los sistemas simpático y parasimpático; que origina reducción en la fracción de eyección, disfunción sistólica y disminución del llenado diastólico. La severidad de la NACV tiene una correlación inversa con el incremento de la FC en cualquier momento del ejercicio lo que contribuye a la intolerancia al ejercicio.^{26,27}
Es recomendable emplear pruebas de función autonómicas cardiovascular antes de incluir a los diabéticos en programas de entrenamiento físico, para identificar a los pacientes en riesgo para realizar ejercicio físico.^{9,28,29}
- d) La frecuencia de infartos e isquemia miocárdica silente tiene una elevada incidencia en pacientes diabéticos. En el estudio de Framingham, el 39% de los pacientes con diabetes tuvieron infarto asintomático documentado por electrocardiografía, lo cual se ha atribuido a la presencia de daño simpático aferente en las fibras que inervan el miocardio.^{30,31} Las consecuencias médicas de la neuropatía autonómica son dramáticas: en un metaanálisis de once

estudios concluyeron que la tasa de mortalidad a 5.5 años fue de 5% en aquellos diabéticos con una variabilidad de la frecuencia cardíaca normal vs un 27% en aquellos que presentaron una variabilidad de la frecuencia cardíaca anormal.¹² La isquemia silente y el infarto silente son particularmente peligrosos debido a que los pacientes no pueden sentir el dolor y buscar ayuda.

El diagnóstico de NACV debe estar basado sobre los resultados de una batería de pruebas autonómicas más que utilizar una sola prueba. De éstos el sistema cardiovascular que involucra al sistema nervioso autónomo es el más notable y fácil de monitorizar en el transcurso del tiempo.^{32,33} La historia y el examen clínico no son específicos para la detección temprana de la NAC.

Pero sí se puede detectar mediante pruebas autonómicas objetivas.^{34,35} En 1988, la Academia Americana de Neurología se pronunció en consenso por la introducción de una batería de 5 pruebas autonómicas cardiovasculares basadas en los estudios de *Ewing y Clarke* siendo: 1. Respuesta de la presión arterial y frecuencia cardíaca, 2. Caída de la presión sistólica a la bipedestación, 3. La presión diastólica en respuesta de ejercicios isométricos, 4. La diferencia de la frecuencia cardíaca con 6 respiraciones profundas, 5. Maniobra de Valsalva.³⁷

Sin embargo, estas pruebas requieren la cooperación activa del paciente y constituyen estudios de difícil aplicación para la práctica clínica o la detección oportuna de NACV incluyendo su seguimiento a largo plazo.⁷

En 1992, durante un consenso sobre mediciones estandarizadas en la neuropatía diabética, se recomendaron sólo tres índices para las pruebas de función cardiovascular: 6 respiraciones profundas, bipedestación y maniobra de Valsalva. Teniendo en cuenta su adecuada sensibilidad, especificidad y reproducibilidad para diagnosticar la NACV⁷ (*Cuadro 1*).

Con el fin de contar con exámenes diagnósticos que permitan cuantificar la influencia autonómica sobre el corazón y por consiguiente, ser un elemento predictivo de mortalidad, se ha integrado para el diagnóstico de neuropatía autonómica cardiovascular y en el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC).³⁸⁻⁴⁰

Cuadro 1. Valores diagnósticos de NACV

	6 RP	Valsalva	Bipedestación
• Sensitividad	93	98	93
• Especificidad	93	91	93
• Valor predictivo positivo.....	93	91	92
• Valor predictivo negativo.....	94	98	93

Vinik A, Raelene E, Braxton D et al. Diabetes Care 2003; 26(5): 1553.

La variabilidad de la frecuencia cardíaca es un marcador no invasivo, simple, que refleja la actividad de los componentes simpático y parasimpático del sistema nervioso autónomo sobre el nodo sinusal del corazón.

Registra las mediciones totales de las variaciones de la frecuencia cardíaca así como de los intervalos RR (intervalos entre los complejos QRS de la despolarización sinusal normal) en tres fases: 6 respiraciones profundas, bipedestación y maniobra de Valsalva.⁴²⁻⁴⁵

Los resultados tempranos de las investigaciones que utilizan una batería de pruebas de la función cardiovascular (algunas indicando la afectación de la función parasimpático y otras la función simpática) deben realizarse en lo posible para hacer un seguimiento a largo plazo.⁷ Es importante destacar que las pruebas autonómicas cardiovasculares evalúan específicamente la función autonómica cardiovascular y son parte de las Guías del Consenso de la Asociación Americana de Diabetes. La variabilidad de la frecuencia cardíaca es considerada como el indicador más temprano y el hallazgo más frecuentemente encontrado en disfunción autonómica cardiovascular sintomática por lo que ha llegado a ser el estándar de oro para caracterizar la función del sistema nervioso autónomo.^{7,38,39}

Aunque puede existir asociación entre la presencia de neuropatía somática periférica y NAD, diversos investigadores han reportado que la aparición de la disfunción parasimpática puede encontrarse de forma independiente de la neuropatía somática periférica.¹¹

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal analítico (observacional y comparativo), en el Laboratorio de Electrodiagnóstico de la Unidad de Medicina Física y Rehabilitación Región Norte. Basados en los principios éticos de la Declaración de Helsinki. En el periodo comprendido del 1o. de marzo al 31 de julio del 2007, con dos grupos de estudio:

Primer grupo: compuesto por 100 sujetos sanos entre 40 y 85 años de la consulta externa de la Unidad de Medicina Física y Rehabilitación, mediante muestreo no probabilística de casos consecutivos, sin diabetes mellitus, que aceptaron participar en el estudio y firmaron hoja de consentimiento informado.

Criterios de inclusión: sujetos sanos mexicanos, ambos sexos, con edades entre 40 y 85 años, que aceptaron participar en el estudio.

Criterios de no inclusión: síndrome de Guillain Barré agudo, amiloidosis, enfermedad de Parkinson, antecedente de alcoholismo o tabaquismo crónico, enfermedad obstructiva crónica, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, artritis reumatoide, hipertensión o hipotensión previa a la ejecución

de las pruebas autonómicas, con hipoglicemia 24 horas previas al estudio, enfermedades cardiovasculares, uso de betabloqueadores o diuréticos.

Segundo grupo: pacientes entre 40 y 85 años con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, que acudieron a la consulta externa y al consultorio de electrodiagnóstico de la Unidad de Medicina Física y Rehabilitación mediante muestreo no probabilística de casos consecutivos que aceptaron participar en el estudio y firmaron hoja de consentimiento informado.

Criterios de inclusión: diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 adecuadamente establecido, ambos sexos, sin importar tiempo de evolución o hipoglucemiante, con o sin manifestaciones clínicas de neuropatía autonómica o somática por diabetes mellitus, estabilidad de los signos vitales que aceptaron participar en el estudio.

Criterios de no inclusión: se excluyeron aquellos que presentaron los mismos criterios al grupo anterior.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Se realizó la prueba de variabilidad de la frecuencia cardíaca, utilizando el método de análisis de tiempo, al ejecutar tres pruebas: **Primera prueba: 6 respiraciones profundas. Segunda prueba: bipedestación. Tercera prueba: maniobra de Valsalva.** La preparación de los pacientes se hizo de acuerdo a las recomendaciones de la Asociación Americana de Diabetes para la estandarización.^{6,7}

El estudio se realizó en dos etapas:

Primera etapa: se efectuó la estandarización de la prueba variabilidad-frecuencia cardíaca, donde se captaron 100 sujetos sanos entre las edades de 40 a 85 años. Previa historia clínica.

Se realizaron las tres pruebas para la VFC y se obtuvieron nueve parámetros: **1. FC mín.** frecuencia cardíaca mínima durante un minuto, **2. FC máx.** frecuencia cardíaca máxima durante un minuto, **3. FC media** promedio de la frecuencia cardíaca en un minuto, **4. DS FC:** desviación estándar de la frecuencia cardíaca mínima y máxima en un minuto, **5. RR mín.** intervalo RR más corto el cual se encuentra cerca del latido 15, **6. RR máx.** intervalo RR más largo el cual se encuentra en el latido 30. **7. RR media** promedio de los intervalos RR, **8. DS RR** desviación estándar de los intervalos RR. El último parámetro de la medición se consideró para fines de resultados, **9. Tasa I/E** (Tasa media de la frecuencia cardíaca mínima y máxima durante un ciclo respiratorio) durante un minuto, basadas sobre el hecho que la inspiración acorta los intervalos RR mientras que la espiración los alarga. A continuación se describen las tres pruebas:

Primera prueba: VFC a las 6 respiraciones profundas. En esta fase el sujeto estando en posición de decúbito supino, se le solicitó que respirara a una tasa constante de 6 respira-

ciones por un minuto, dando al paciente una señal visual para que se llevara a cabo de forma correcta (Figura 1).

Para el control de las 6 respiraciones se utilizó el programa de Biofeedback EZ AIR (Figura 2).

La respiración lenta y profunda del paciente maximizó las fluctuaciones en la frecuencia cardiaca debido a la arritmia sinusal respiratoria.

Se eligieron de las 6 respiraciones registradas, los tres intervalos RR máximos y los tres RR mínimos, se procedió a calcular el promedio de las respectivas variaciones de la frecuencia cardiaca y la tasa inspiración/expiración I/E, que la máquina realizaba de forma automática. Si la prueba se repite, se permitió de 3 a 5 minutos de reposo.

Segunda prueba: VFC a la respuesta de bipedestación: puede ser dividida en dos fases: una fase dinámica inicial, cuando el sujeto cambia de posición y una fase isométrica o estática secundaria, cuando se mantiene la postura por la contracción isométrica muscular.

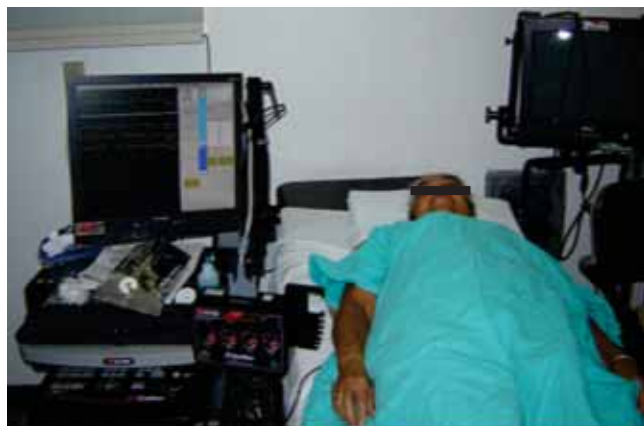


Figura 1. Posición de decúbito supino.



Figura 2. Programa de biofeedback EZ Air.

Se le solicitó que posterior a encontrarse en una posición de decúbito supino por 5 minutos realizará un cambio rápido a la bipedestación en un lapso de 3 segundos, en sujetos sanos, hay un incremento de la frecuencia cardiaca en respuesta a la bipedestación, que se considera que es máxima aproximadamente en el latido 15 después de pararse. Se detectó cada onda R y se calculó el tiempo entre ondas R sucesivas o intervalo RR, y la tasa inspiración/expiración I/E, que la máquina realizaba de forma automática⁵⁶⁻⁵⁹ (Figura 3).

Tercera prueba: VFC a la maniobra de Valsalva: encontrándose en sedestación a los sujetos se les solicitó que soplaran de forma continua y constante a una presión de 40 mmHg por 15 segundos, dentro de un tubo de plástico el cual estaba conectado a un manómetro anerode, causando un incremento súbito transitorio en la presión intraabdominal e intratorácica, con una respuesta hemodinámica consecuente (Figura 4). Se instruyó soplar por lo menos una duración de 10 segundos y la presión ejercida no debía ser menor de una presión de 20 mmHg la cual se consideró subóptima, en cuyo caso se repetía la maniobra (Figura 5). La tasa de I/E se determinó por el cálculo de la tasa del intervalo RR más largo después de la maniobra (reflejando bradicardia con incremento de la presión arterial, y el intervalo RR más corto después de la maniobra de Valsalva (reflejando taquicardia como resultado del esfuerzo).^{7,24,48,38,61}

Se estimaron los percentiles 5-95 tomando como punto de corte al percentil 5. Se estratificó en 7 grupos de edad: 40 a 44 (grupo 1), de 45 a 49 años (grupo 2), 50 a 54 años (grupo 3), 55 a 59 años (grupo 4), 60 a 64 años (grupo 5), 65 a 70 años (grupo 6) y 70 a 74 años (grupo 7).

Segunda etapa: durante el periodo comprendido entre el 1º junio al 31 de julio de 2007. Se capturaron 41 pacientes con



Figura 3. Respuesta a la bipedestación.



Figura 4.

Dispositivo para maniobra de Valsalva.



Figura 5.

Maniobra de Valsalva.



Figura 6. Electromiografía con programa HRV.

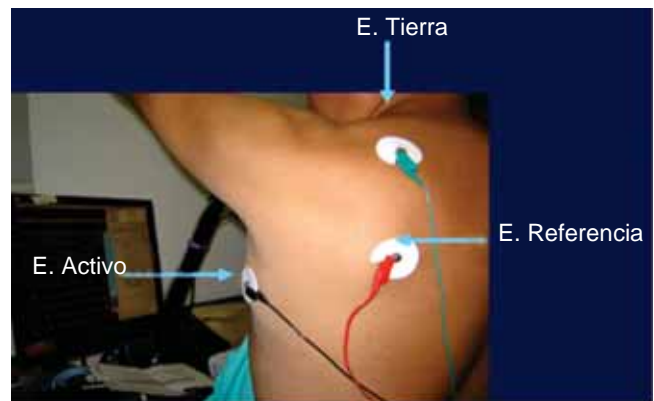


Figura 7. Colocación de electrodos.

diabetes mellitus tipo 2 que acudieron a la UMFRRN a la consulta externa y laboratorio de electrodiagnóstico. Previa historia clínica. Se realizó la prueba de variabilidad de la frecuencia cardiaca mediante 3 maniobras. Se estableció NACV tomando como parámetro de anormalidad valores de la tasa de I/E por debajo del percentil 5 (estimado en los sujetos sanos). Se dividieron en 3 grupos: **Grupo 1.** Función autonómica normal, sin alteraciones en las 3 pruebas. **Grupo 2.** Disfunción autonómica al tener disminución de la tasa de I/E en 1 de las 3 pruebas positivas. **Grupo 3.** Neuropatía autonómica definida, el tener dos o más pruebas con disminución de la tasa I/E el resultado se correlacionó con el tiempo de evolución de la diabetes mellitus.²⁵

Se utilizó aparato de electromiografía Excalibur DT mediante la utilización del programa HRV. Este software, cuenta con las tres pruebas que se realizaran así como una unidad de memoria para almacenar los datos recolectados del paciente (Figura 6).

Los sitios óptimos para la colocación de los electrodos son aquéllos donde el movimiento no altere los resultados por la presencia de interferencia o bien que sean mínimos durante las maniobras autonómicas.

Electrodo de referencia: en la región interescapular medial a la punta de la escápula.

Electrodo activo: se coloca en la línea medioaxilar izquierda a nivel del pezón.

Electrodo de tierra: a nivel de la región supraclavicular izquierda⁴⁸ (Figura 7).

RESULTADOS

En el presente estudio se captaron 100 sujetos sanos para obtener valores de referencia, de los cuales 54 correspondieron al sexo femenino (54%) y 46 (46%) correspondieron al sexo masculino. Con una edad promedio de 57.7 ± 10.1 años.

Se evaluaron a 41 sujetos con diagnóstico de DM tipo 2, de los cuales 31 correspondieron al sexo femenino (75.6%) y 10 (24.4%) al sexo masculino, con una edad promedio de 58.3 ± 9.3 años. El tiempo de evolución de la diabetes mellitus con un promedio de 8.7 ± 6.5 años (1 a 22 años). La edad en los dos grupos estudiados no mostró diferencia estadísticamente significativa ($p < .491$).

Cuadro 2. Valores de la variabilidad de la frecuencia cardiaca en sujetos normales y diabéticos tipo 2.

Características	Sujetos normales (n = 100)	Diabéticos tipo 2 (n = 41)	p
VFC:			
Tasa de I/E 6 respiraciones			0.430
Media	2.85	1.82	
DS	1.22	0.970	
Valor mínimo	1.13	1.00	
Valor máximo	6.71	4.13	
Tasa de I/E bipedestación			0.052
Media	4.06	3.39	
DS	1.70	1.87	
Valor mínimo	1.09	1.00	
Valor máximo	8.43	7.91	
Tasa de I/E Valsalva			0.152
Media	3.74	3.28	
DS	1.66	1.96	
Valor mínimo	1.15	1.05	
Valor máximo	7.56	8.86	

HCD/GFA-07

TASA I/E: tasa de inspiración/espiración.

DS: representa la desviación estándar del valor obtenido.

Se obtuvo la media, desviación estándar, valores mínimos y máximos de la tasa de I/E en las 3 maniobras así como el valor de p. Los resultados se muestran en el *cuadro 2*.

Así mismo se estimó el valor del percentil 5 para los parámetros arriba mencionados en el grupo de sujetos sanos (*Cuadro 3*), los cuales fueron utilizados como punto de corte para identificar a los pacientes diabéticos con valores por debajo de éste para diagnóstico de NACV.

La distribución de los datos se representó mediante diagrama de dispersión de puntos donde se ubica la línea de regresión y el punto de corte (percentil 5) para cada una de las maniobras evaluadas en sujetos sanos (*Figuras 8, 9 y 10*), y se distribuyó por grupos etéreos (*Cuadro 4*).

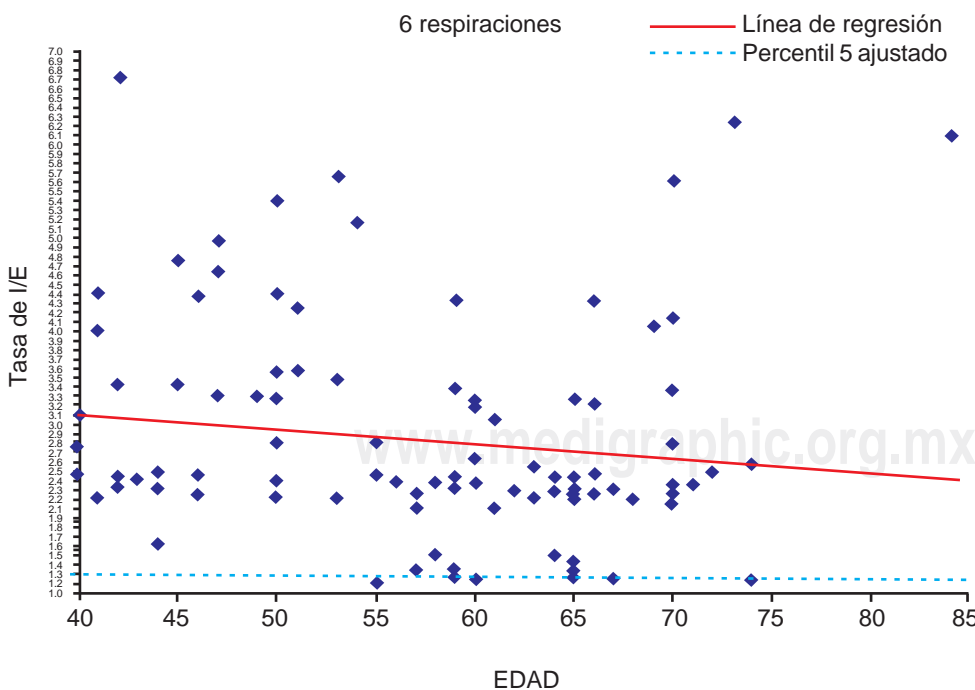
A los sujetos con DM se les realizó las 3 maniobras para obtener la tasa de I/E y con base a estos resultados se ubicaron por debajo o por arriba del percentil 5 y se graficaron mediante diagrama de dispersión de puntos (*Figuras 11, 12 y 13*).

En base al análisis previo, estimamos la frecuencia de pacientes con diabetes mellitus cuyos valores de la tasa I/E de las tres

Cuadro 3. Valores del percentil 5 de la tasa I/E en el estudio de variabilidad de la frecuencia cardiaca en sujetos sanos sometidos a 3 diferentes maniobras.

Percentil	Tipo de maniobra		
	6 respiraciones	Bipedestación	Valsalva
5	1.22	2.07	1.38

HCD/GFA-07
n = 100



n=100 captados en la UMFRRN.

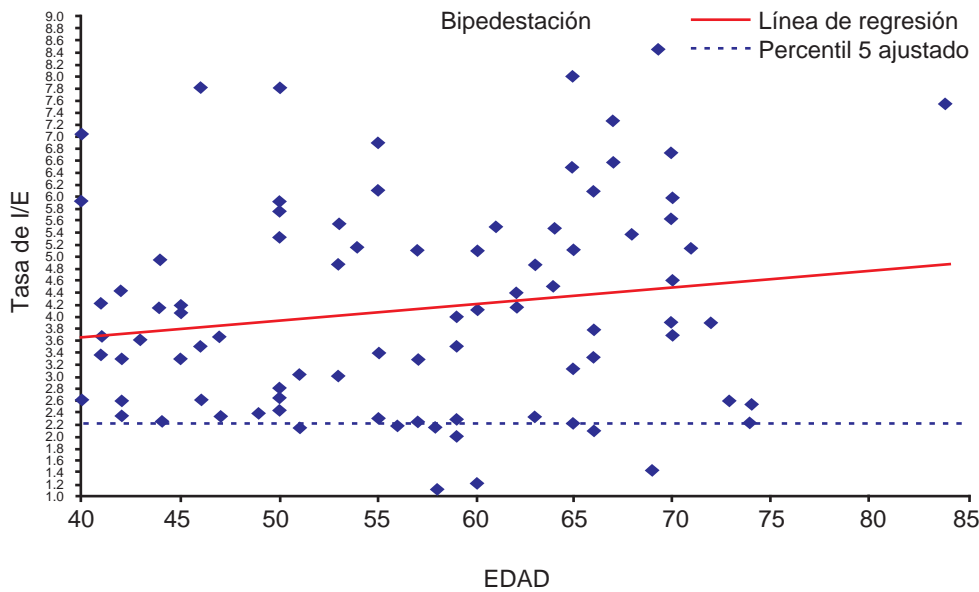
Laboratorio de Neurofisiología 2007

Fuente: HCD/GFA-07

Percentil 5 ajustado: 1.22

Tasa inspiración/espiración (I/E): Valor mínimo: 1.13; Valor máximo: 6.71

Figura 8. Tasa de I/E al realizar la maniobra de 6 respiraciones en sujetos sanos.



n=100 captados en la UMFRN.

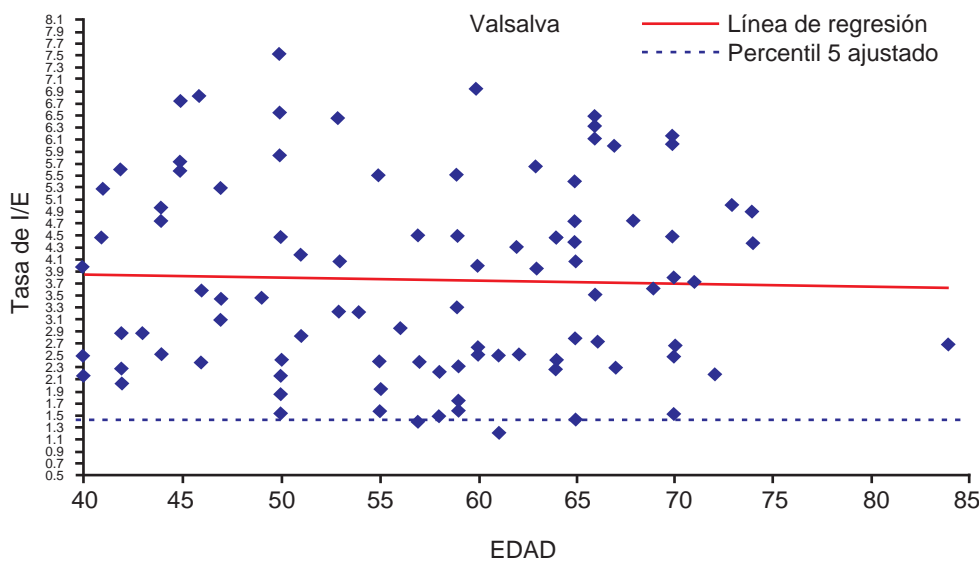
Laboratorio de Neurofisiología 2007

Fuente: HCD/GFA-07

Percentil 5 ajustado: 2.07

Tasa inspiración/espriación (I/E): Valor mínimo: 1.09; Valor máximo: 8.43

Figura 9. Tasa de I/E al realizar la maniobra de bipedestación en sujetos sanos.



n=100 captados en la UMFRN.

Laboratorio de Neurofisiología 2007

Fuente: HCD/GFA-07

Percentil 5 ajustado: 1.38

Tasa inspiración/espriación (I/E): Valor mínimo: 1.15; Valor máximo: 7.56

Figura 10. Tasa de I/E al realizar la maniobra de Valsalva en sujetos sanos.

pruebas evaluadas se ubicaron por abajo del percentil 5, observando una mayor frecuencia de alteración para la maniobra de 6 respiraciones, le sigue en descenso la maniobra de bipedestación y con menor frecuencia para la maniobra de Valsalva (Cuadro 5).

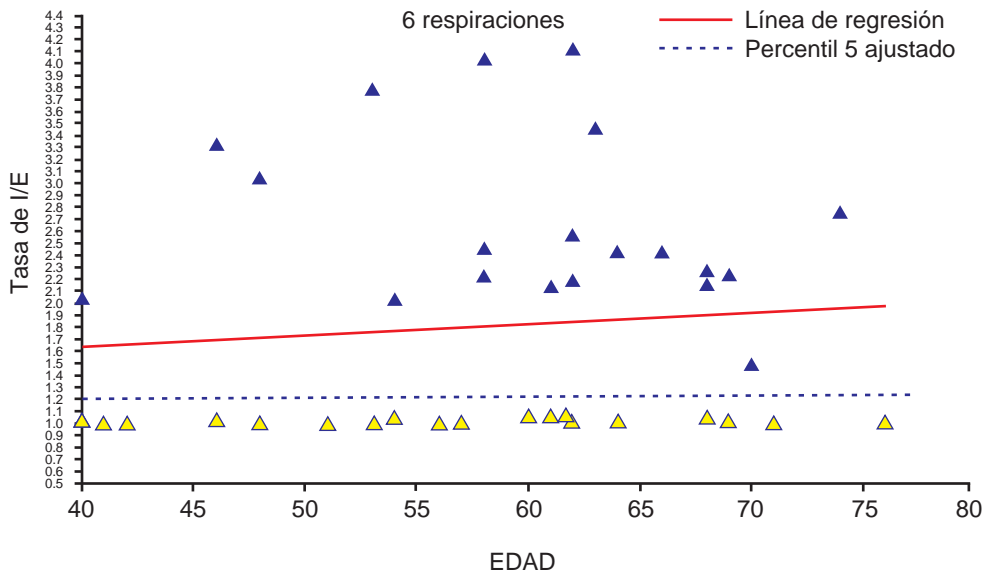
Diecinueve individuos diabéticos presentaron alteración en la maniobra de 6 respiraciones profundas y su asociación con otras maniobras (Cuadro 6).

De acuerdo a los criterios para el diagnóstico de afectación autonómica encontramos 16 sujetos con función autonómica normal por no presentar alteración en las 3 maniobras, 17 pacientes con disfunción autonómica por presentar alteración en una prueba y 7 pacientes con neuropatía definida por presentar 2 o más maniobras (Cuadros 7 y 8).

Se obtuvo la correlación entre la tasa de inspiración/espriación y el tiempo de evolución de los pacientes diabéticos encontrándose una correlación débil pero no significativa ($r = .173$ con $p = 0.453$).

Al analizar los valores obtenidos en las 3 diferentes maniobras comparando el grupo de sujetos sanos con el grupo de sujetos diabéticos estimamos una prueba t de Student obteniendo en la prueba de 6 respiraciones una diferencia estadísticamente significativa con un valor de $t = -4.749$ y un valor de $p = 0.430$.

En la maniobra de bipedestación la diferencia no fue significativa obteniendo un valor de $t = -1.962$ con un valor de $p = 0.052$, así mismo para la maniobra de Valsalva la diferencia



n=41 captados en la UMFRRN.

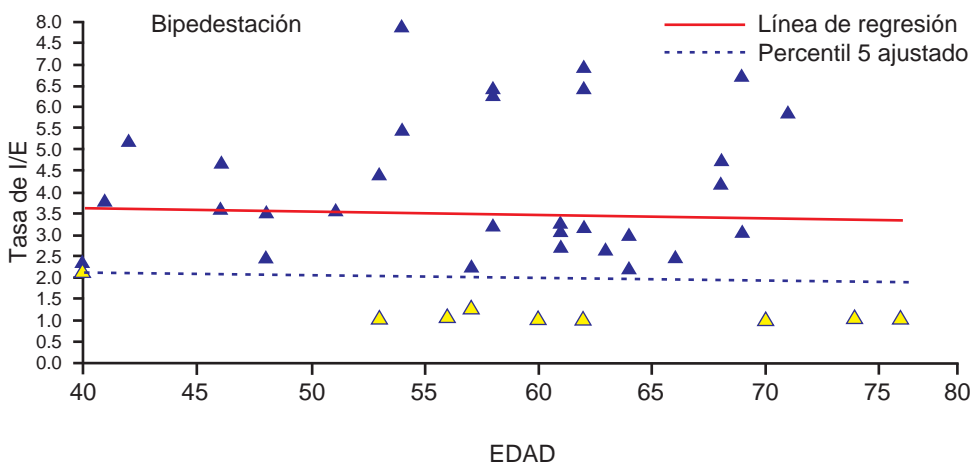
Laboratorio de Neurofisiología 2007

Fuente: HCD/GFA-07

Percentil 5 ajustado en sanos: 1.22

Tasa inspiración/expiración (I/E): Valor mínimo: 1.00; Valor máximo: 4.13

Figura 11. Tasa de I/E al realizar la maniobra de 6 respiraciones en sujetos diabéticos.



n=41 captados en la UMFRRN.

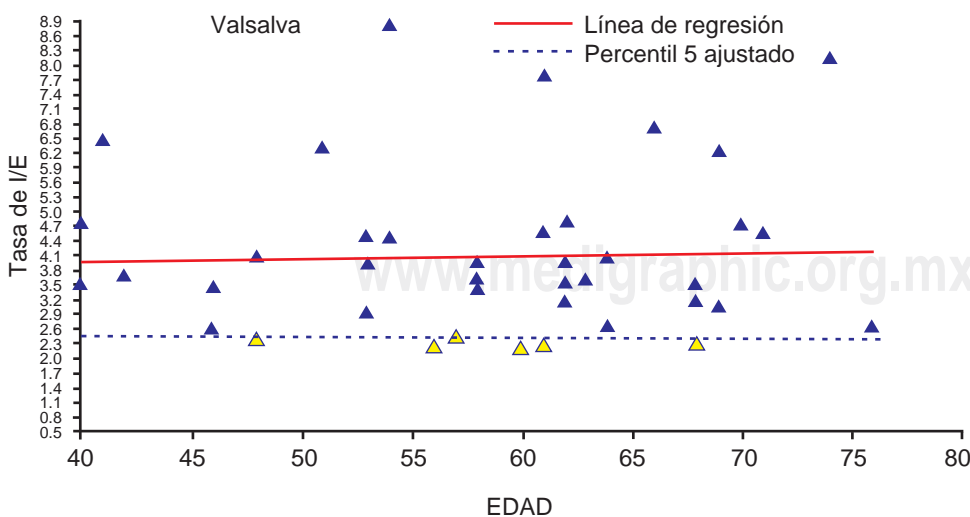
Laboratorio de Neurofisiología 2007

Fuente: HCD/GFA-07

Percentil 5 ajustado en sanos: 2.07

Tasa inspiración/expiración (I/E): Valor mínimo: 1.00; Valor máximo: 7.91

Figura 12. Tasa de I/E al realizar la maniobra de bipedestación en sujetos diabéticos.



n=41 captados en la UMFRRN.

Laboratorio de Neurofisiología 2007

Fuente: HCD/GFA-07

Percentil 5 ajustado en sanos: 1.38

Tasa inspiración/expiración (I/E): Valor mínimo: 1.05; Valor máximo: 8.86

Figura 13. Tasa de I/E al realizar la maniobra de Valsalva en sujetos diabéticos.

no fue significativa obteniendo un valor de $t = -1.440$ con un valor de $p = 0.152$.

DISCUSIÓN

En el presente trabajo de investigación de los pacientes evaluados más del 60% presentaron neuropatía autonómica cardiovascular y de éstos 41.4% cursaron con disfunción autonómica y 19.4% con neuropatía definida, datos que difieren por lo publicado Ziegler¹¹ donde la mayor frecuencia se establece para el diagnóstico de neuropatía autonómica definida, dejando en segundo término a la disfunción autonómica, la cual puede ser atribuida a diferentes causas, entre las cuales podemos destacar el tamaño de la muestra (en nuestro estudio fue menor), tiempo de evolución de la diabetes mellitus en nuestro estudio fue de 8.7 + 6.5 vs 3 + 1 años reportando por Huggett.⁶⁰

En cuanto a la tasa de I/E encontramos valores por arriba de la percentila 5 en nuestra población estandarizada, datos que difieren con Jermendy² y Pfeifer,⁵⁸ en la maniobra de 6 respiraciones profundas (≤ 1.22 vs valor ≤ 1.10), maniobra

Cuadro 4. Valores del percentil 5 situados por grupos de edad.

Grupo etareo	6 respiración	Bipedestación	Valsalva
40-44	1.57	2.24	2.09
45-49	2.13	2.29	2.37
50-54	2.09	2.15	1.48
55-59	1.13	1.09	1.32
60-64	1.20	1.19	1.15
65-69	1.22	1.42	1.35
70-74	1.21	2.23	1.42

HCD/GFA-07

n = 99 (se eliminó un sujeto por presentar valor extremo al realizar la maniobra de Valsalva).

Se eliminó la fila correspondiente de 75 a 79 años, porque no se registró ningún sujeto de ese grupo de edad.

Cuadro 5. Frecuencia de pacientes diabéticos que obtuvieron valores por debajo del punto de corte (percentil 5) en cada una de las maniobras evaluadas.

Tipo de maniobra	Pacientes diabéticos con valores por debajo de percentil 5	
	Frecuencia	%
6 respiraciones	19	46.34
Bipedestación	9	22.00
Valsalva	6	14.60

HCD/GFA-07

n = 34

de bipedestación ≤ 2.07 vs un valor ≤ 1.00) maniobra de Valsalva (≤ 1.38 vs ≤ 1.10). Esta diferencia en los valores mencionados puede ser a que son dos poblaciones con sus propias características raciales y equipo electromédico diferente, por lo que cada laboratorio de neurofisiología debe estandarizar sus propios valores de referencia.

La prueba de 6 respiraciones profundas fue la que más se alteró y es un hallazgo de afectación temprana, y se relaciona a lo reportado por Vinik,¹³ lo cual es debido a los cambios en la frecuencia cardiaca asociados con la inspiración/espriación alterados en el paciente diabético, mediados primariamente por una combinación eferente de la actividad simpática y

Cuadro 6. Asociación de la maniobra de 6 respiraciones con el resto.

Maniobra alterada	Frecuencia	%
6 respiraciones	13	68.42
6 respiraciones más bipedestación	3	15.78
6 respiraciones, bipedestación, Valsalva	3	15.78

HCD/GFA-07

n = 19

Cuadro 7. Frecuencia y número de pruebas positivas.

Pruebas positivas	Frecuencia	%
Una	17	41.4
Dos	5	12.1
Tres	3	7.3
Total	25	60.8

HCD/GFA-07

Cuadro 8. Diferencias entre cada una de las pruebas en pacientes diabéticos.

Maniobras positivas	Frecuencia	%
6 respiraciones	13	31.70
Bipedestación	3	7.31
Valsalva	1	2.40
6 respiraciones + bipedestación	3	7.31
6 respiraciones + Valsalva	2	4.87
Bipedestación y Valsalva	0	0.00
3 maniobras	3	7.31
Normal	16	39.00
Total	41	100.00

HCD/GFA-07

n = 41

parasimpática, existiendo un desequilibrio vagal durante la espiración de forma temprana.⁶¹

Al analizar la asociación de al menos dos maniobras alteradas encontramos predominancia de la maniobra de 6 respiraciones profundas con la de bipedestación, seguida en frecuencia por la maniobra de 6 respiraciones profundas con la de Valsalva, en tanto que la asociación entre la maniobra de bipedestación y la de Valsalva fue prácticamente inexistente. Esta relación de anomalías concuerda con lo establecido por Bruna.¹⁷

CONCLUSIÓN

De acuerdo con los resultados obtenidos se concluye lo siguiente:

1. La frecuencia de neuropatía autonómica cardiovascular detectada fue mayor a la establecida en la literatura internacional.
2. La prueba de variabilidad de la frecuencia cardiaca en pacientes diabéticos en la maniobra de 6 respiraciones profundas fue la que más se alteró y es un hallazgo de afectación temprana, seguida por la maniobra de bipedestación y en último lugar la de Valsalva.
3. La prueba de variabilidad de la frecuencia cardiaca es un procedimiento simple, no invasivo para la detección de neuropatía autonómica en etapas tempranas. Puede realizarse en cualquier laboratorio de electrodiagnóstico que cuente con el programa específico.
4. Se recomienda que sea parte integral de los estudios de neurofisiología clínica en los pacientes diabéticos independientemente del tiempo de evolución.
5. Para futuros estudios se sugiere aumentar el tamaño de la muestra.

REFERENCIAS

1. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29 (Suppl. 1): S43-S48.
2. Jermendy G. Clinical consequences of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetic patients. *Acta Diabetologica* 2003; 40: S370.
3. Curtis MB, O'Keefe JH Jr. Autonomic tone as a cardiovascular risk factor: the dangers of chronic fight or flight. *Mayo Clin Proc* 2002.
4. Perkins, Bruce A, Bril Vera. Early vascular risk factor modification in type 1 diabetes. *The New England Journal of Medicine* 2005; 352(4): 408-409.
5. Freeman R. Autonomic peripheral neuropathy. *The Lancet* 2005; 365, 9466, 1259.
6. Spallone V, Menzinger G. Diagnosis of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes. *Diabetes* 1997; 46.
7. Vinik IA, Maser ER, Mitchell DB. Roy freeman diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2003; 26(5): 1553.
8. Quirantes HA, López GL, Curbelo SV, Montano LJA, Machado LP, Quirantes MA. La calidad de vida del paciente diabético. *Rev Cubana Med Gen Integ* 2000; 16(1): 50-6.
9. Vinik IA, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation* 2007; 115: 387-397.
10. Ziegler D, Sohr GHC, Nourooz-Zadeh J. Oxidative stress and antioxidant defense in relation to the severity of diabetic polyneuropathy and cardiovascular autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2004; 27(9): 2178.
11. Ziegler D, Gries FA, Muhlen H, Rathmann W, Spuler M, Lessmann F et al. Prevalence and clinical correlates of cardiovascular autonomic and peripheral diabetic neuropathy in patients attending diabetes centers. *Diabetes Metab* 1993; 19: 143-151.
12. Maguire A, Craighead A, Craig M et al. Autonomic nerve testing predicts the development of complications: a 12-year follow up study. *Diabetes Care* 2007; 30: 1.
13. Vinik A, Erbas T. Recognizing and treating diabetic autonomic neuropathy Cleveland. *Clinic Journal of Medicine* 2001; 68(11).
14. Gerritsen J, Dekker MJ, TenVoorde JB; Kostense JP et al. Impaired autonomic function is associated with increased mortality, especially in subjects with diabetes, hypertension, or a history of cardiovascular disease. The Hoorn Study. *Diabetes Care* 2001; 24: 10.
15. Moran A, Palmas W, Field L, Bhattarai J et al. Cardiovascular autonomic neuropathy is associated with microalbuminuria in older patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(4): 972.
16. Hauerslev FC, Vestbo E, Froland A, Gjessing HJ et al. Autonomic neuropathy in non diabetic offspring of type 2 diabetic subjects is associated with urinary albumin excretion rate and 24-h ambulatory blood pressure. *Diabetes* 2001; 50: 3.
17. Bruna AJ, Navarro X. Neuropatía autonómica en la diabetes mellitus. *Rev Neurol* 2005; 40(2): 102-110.
18. Cameron EN, Cotter AM. Metabolic and vascular factors in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetes* 1997; 46(S2): 31-37.
19. Erewster WJ. Diabetic neuropathy, nerve growth factor and other neurotrophic factors. *TINS* 1994; 7(8): 321-24.
20. Anand P. Neurotrophic factors and their receptors in human sensory neuropathies. *Prog Brain Res* 2004; 146: 477-492.
21. Pittenger G, Vinik A. Nerve growth factor and diabetic neuropathy. *Exp Diabetic Res* 2003; 4(4): 271-85.
22. Hilsted J. Pathophysiology in diabetic autonomic neuropathy. Cardiovascular, hormonal, and metabolic studies. *Diabetes* 1982; 31: 730.
23. Leininger GM, Vincent AM, Feldman EL. The role of growth factors in diabetic peripheral neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2004; 9(1): 26-53.
24. Pfeifer M, Feldman E. Diabetic autonomic neuropathy, 2004. In: *The diabetes mellitus. Manual 6th Edition*. Ed. New York, McGraw Hill, 2004; 351.
25. Vita G, Princi P, Messina C. Multivariate analysis of cardiovascular reflexes applied to the diagnosis of autonomic neuropathy. *Journal of Neurology* 1991; 238(5).
26. Kaye JM, Corral RJ, Lightman SL. A new test for autonomic cardiovascular and neuroendocrine responses in diabetes mellitus: evidence for early vagal dysfunction. *Diabetologia* 2005; 48: 180-186.
27. Ziegler D. Diabetic autonomic neuropathy cardiac sympathetic "dysinnervation" QT interval prolongation, and mortality. *Clin Auton Res* 2002; 12: 349-352.
28. Colberg SR, Swain D, Vinik IA. Use of heart rate reserve and rating of perceived exertion to prescribe exercise intensity in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2003; 26: 986-990.
29. Parati G. Cardiovascular variability analysis. An insight into the pathophysiology of cardiovascular disease and the impact of treatment. With caution. *Clin Auton Res* 2002; 12: 4-8.
30. Langer A, Freeman M, Josse R, Steiner G et al. *Am J Cardiol* 1991; 67: 1073-1078.
31. Raelene EM, Braxton DM, Aaron IV et al. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in Individual with diabetes a meta analysis. *Diabetes Care* 2003; 26(6): 1895.
32. Lahrman H, Magnifico F, Haensch A et al Autonomic nervous system laboratories: a European survey. *European Journal of Neurology* 2005; 12: 375-379.
33. Boulton M, Arezzo CV et al. A statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005; 28: 956-962.

34. Chessa M, Butera G, Lanza GA et al. *Role of heart rate variability in the early diagnosis of diabetic autonomic neuropathy in children Herz Urban & Vogel.* 2002; 785.
35. American Diabetes Association. Report and recommendations of the San Antonio Conference on the diabetic neuropathy. *Muscle and Nerve* 1988; 661-667.
36. Ewing DJ, Clarke BF. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *Br Med J* 1982; 285: 916-918.
37. Sztajzel J. Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic Method to measure the autonomic nervous system. *Swiss Med Wkly* 2004; 134: 514-522.
38. Risk M, Bril V, Broadbridge C et al. *Heart Rate variability measurement in diabetic neuropathy: review of methods diabetes technology & therapeutics.* 2001; 3(1): 63-76.
39. Radespiel-Tröger M, Rauh R, Mahlke C et al. Agreement of two different methods for measurement of heart rate variability. *Clin Auton Res* 2003; 13: 99-102.
40. Ryder REJ, Hardisty CA. Which battery of cardiovascular autonomic function tests? *Diabetologia* 1990; 33: 177-179.
41. Frattola A, Parati G, Gamba P et al. Time and frequency domain estimates of spontaneous baroreflex sensitivity provide early detection of autonomic dysfunction in diabetes mellitus. *Diabetologia* 1997; 40: 1470-1475.
42. Lishner M, Akselrod S, Avi VM, Oz O, Divon M, Ravid M. Spectral analysis of heart rate fluctuations. A noninvasive, sensitive method for the early diagnosis of autonomic neuropathy in diabetes mellitus. *J Auton Nerv Syst* 1987; 19: 119-125.
43. Gert van Dijk J. Heart rate variability testing, or listening to a conversation in a foreign language. *Clin Auton Res* 2003; 13: 304-305.
44. Makimattila S, Schlenzka A, Mantysaari M, Bergholm R et al. Predictors of abnormal cardiovascular autonomic function measured by frequency Domain Analysis of heart variability and conventional test in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 11-1686.
45. Pagani M, Malfatto G, Pierini S et al. Spectral analysis of heart rate variability in the assessment of autonomic diabetic neuropathy. *J Auton Nerv Syst* 1988; 23: 143-153.
46. García J, Serrano A, del Castillo S et al. Predictores de muerte súbita en la enfermedad coronaria. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 440-462.
47. Van Ravenswaaij-Arts, Conny MA, Louis AK et al. *Heart rate variability review annals of internal medicine.* 1993; 118(6): 436-447.
48. Low v. Clinical autonomic disorders. Evaluation and Management 2a Edition Editorial Lippincott-Raven 1997. In: Vinik A, Park T, Stansberry K, Pittenger G. *Diabetic neuropathies: Diabetologia* 2000; 43: 957-973.
49. Meter D. Drummond the effect of pain on changes in heart rate during the Valsalva manoeuvre. *Clin Auton Res* 2003; 13: 316-320.
50. Claus D, Meudt O, Rozeik C et al. Prospective investigation of autonomic cardiac neuropathy in diabetes mellitus. *Clin Auton Res* 2002; 12: 373-378.
51. Mateika HJ, DeMeersman ER, Kim J. Effects of lung volume and chemoreceptor activity on blood pressure and R-R interval during the Valsalva maneuver. *Clin Auton Res* 2002; 12: 24-34.
52. Vita G, Princi P, Messina C. Multivariate analysis of cardiovascular reflexes applied to the diagnosis of autonomic neuropathy. *Journal of Neurology* 1991; 238.
53. Eckberg DL, Harkins SW, Frisch JM, Musgrave GE, Gadner DF. Baroreflex control of plasma norepinephrine and heart rate period in healthy subjects and diabetic patients. *J Clin Invest* 1986; 78: 366-374.
54. Gulli G, Fattor B, Marchesi M. Cross-spectral analysis of cardiovascular variables in supine diabetic patients. *Clin Auton Res* 2005; 15: 92-98.
55. Hilstead J, Parving HH, Christensen NJ, Benn J, Galbo H. Hemodynamics in diabetic orthostatic hypotension. *J Clin Invest* 1981; 68: 1427-1434.
56. Zhang Y, Critchley LA, Tam YH, Tomlinson B. Short-term postural reflexes in diabetic patients with autonomic dysfunction. *Diabetologia* 2004; 47: 304-311.
57. Pfeifer MA, Peterson H. Cardiovascular autonomic neuropathy. In: Dyck PJ, Thomas PK, Asbury AK, Winegrad AI, Porte AD, eds. *Diabetic neuropathy.* Philadelphia: WB Saunders, 1987: 122-33.
58. Jacob G, Costa F, Biaggioni I. Spectrum of autonomic cardiovascular neuropathy in diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26(7): 2174.
59. Krivickas L. *Electrodiagnosis in neuromuscular disorders.* Saunders Company 2003: 287-310.
60. Huggett RJ, Scott EM, Gilbey SG, Bannister J. Disparity of autonomic control in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2005; 48: 172-179.
61. Tamošiūnaitė M, Urbonavičienė G, Vainoras A et al. *Influence of deep breathing on heart rate variability in patients with ischemic heart disease elektronika ir elektrotechnika.* 2005: 3(59).

Dirección para correspondencia:
Dr. Ángel Javier Gutiérrez Frías
Unidad de Medicina Familiar No. 19,
Unidad de Rehabilitación.
Mezcales Nayarit, DIF Bahía de Banderas.
Tel. de oficina: 329 29100 50
Cel. 3221430566
E-mail: md_angelgutz@hotmail.com