



# VII CONGRESO NACIONAL DE TECNOLOGÍA APLICADA A CIENCIAS DE LA SALUD

"GENERACION DE NUEVAS TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO"

16-18  
junio 2016  
Unidad de Seminarios, BUAP



## UN MÉTODO NO INVASIVO Y DE BAJO COSTO PARA EVALUACIÓN DE NEUROPATIA AUTONOMICA CARDIACA INDUCIDA POR LA DIABETES. SU APLICACIÓN EN UNA POBLACION MEXICANA.

Alberto Choy Guizar<sup>a</sup>, Toxtle López Eliani<sup>a</sup>, Elías Manjarrez López<sup>b</sup>, Atonal-Flores José Fausto<sup>a</sup>, López y López José Gustavo<sup>c</sup>.

<sup>a</sup>Facultad de Medicina, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, [iori15\\_wtk@hotmail.com](mailto:iori15_wtk@hotmail.com), [amigoseli@live.com.mx](mailto:amigoseli@live.com.mx), [fatonalf@hotmail.com](mailto:fatonalf@hotmail.com)

<sup>b</sup>Instituto de Fisiología, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

<sup>c</sup> Facultad de Ciencias Químicas, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, [jose.lopez@correo.buap.mx](mailto:jose.lopez@correo.buap.mx)

### RESÚMEN

La neuropatía autonómica cardíaca es una complicación crónica de la diabetes mellitus cuya prevalencia mundial oscila en un amplio rango (10-90%) dependiendo del método de evaluación y de la población estudiada. La variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) representa la dispersión de la duración de los intervalos RR entre latidos sucesivos del corazón: esta prueba sencilla, no invasiva y obtenida a través del registro de un electrocardiograma es actualmente aceptada como un indicador de la función regulatoria del sistema nervioso autónomo sobre el sistema cardiovascular. Sin embargo, para la población mexicana, no existen datos concluyentes que establezcan los valores de referencia de la VFC ni datos de la prevalencia de la NAC diabética, por lo que en este trabajo se realizó un muestreo poblacional en una muestra aleatoria de adultos sanos para la obtención de datos de referencia de VFC.

Se realizó un estudio analítico transversal en 49 individuos sin ninguna patología cardiovascular diagnosticada, 24 hombres y 25 mujeres y se realizaron 4 pruebas del protocolo de Ewing; Respuesta de la frecuencia cardíaca a 6 respiraciones profundas (Tasa I/E), a la bipedestación (tasa RR30/ RR15), a la maniobra de Valsalva (tasa RR máximo/RR mínimo) y respuesta de la presión arterial a la bipedestación. Los datos obtenidos fueron Tasa I/E  $1.62 \pm 0.03$ , tasa RR30/ RR15  $1.35 \pm 0.32$ , tasa RR máximo- RR  $1.65 \pm 0.059$  y un decremento de la presión arterial sistólica de  $7.15 \pm 0.50$  en respuesta a la bipedestación. No hay diferencia significativa entre los resultados obtenidos y los valores de referencia empleados actualmente (Consenso de Toronto). La VFC es una herramienta simple y de bajo costo que debería implementarse en el diagnóstico y seguimiento de DM en el sistema de salud mexicano.

### 1. INTRODUCCIÓN

#### 2.

La neuropatía autonómica cardíaca (NAC) es una complicación común de la diabetes mellitus (DM) y es la forma más importante y estudiada de disautonomía diabética que resulta del daño a las fibras nerviosas autónomas que inervan al corazón y los vasos sanguíneos. La prevalencia estimada de neuropatía autonómica diabética cardiovascular es de 20% en la población diabética, y aumenta hasta 65%-70% en pacientes de edad avanzada, mal controlados y con comorbilidades (hipercolesterolemia, hipertensión arterial, obesidad, etc).



# VII

CONGRESO NACIONAL DE TECNOLOGÍA APLICADA A CIENCIAS DE LA SALUD

16-18  
junio 2016

Unidad de Seminarios, BUAP

"GENERACION DE NUEVAS TECNICAS DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO"



De acuerdo a la subcomisión de la NAC del consenso de Toronto sobre la neuropatía diabética (Tesfaye y cols., 2010), esta neuropatía, se define como el deterioro del control autonómico cardiovascular de los pacientes con DM establecida tras la exclusión de otras causas (Serhiyenko y Serhiyenko, 2015). Cabe mencionar que esta enfermedad no afecta solo a los pacientes diabéticos sino también a otros grupos de la población como los ancianos, pacientes con hipertensión, síndrome metabólico y desordenes del tejido conectivo (Garruti y cols., 2012). La NAC puede limitar la capacidad física y dar origen a anomalías en el control del ritmo cardíaco y dinámica vascular lo que incrementa el riesgo a presentar un evento cardiovascular adverso, ya que es un factor de riesgo independiente para mortalidad cardiovascular en pacientes diabéticos; sin embargo, a pesar de que la NAC está asociada al aumento de la morbimortalidad cardiovascular, permanece sub diagnosticada.

La NAC en los pacientes con DM2, se caracteriza por lesión de las fibras nerviosas simpáticas y parasimpáticas del SNA y puede ser acompañada de por taquicardia en reposo e hipotensión ortostática sin una apropiada respuesta de la frecuencia cardiaca, disminución de la tolerancia al ejercicio y es una de las principales causas de arritmias cardíacas, isquemia coronaria, infarto silente y síndrome de muerte súbita. (Boulton y cols., 2005; Serhiyenko y Serhiyenko, 2015). A la fecha es posible identificar objetivamente etapas tempranas de NAC durante la DM con el uso de indicadores de la función autonómica como la presencia de taquicardia en reposo (Vinik y cols., 2003; Monteiro y cols., 2014) y la disminución de la variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC) (Ziegler, 1994, Tang y cols, 2014).

### 3. TEORÍA

La frecuencia cardiaca es un evento fisiológico que no presenta un valor fijo o estacionario; más bien, se considera como una señal oscilante dependiente de la influencia de las fibras simpáticas y parasimpáticas sobre el marcapasos cardiaco; esta característica se conoce VFC y se define como la variación en la duración del intervalo RR entre latidos cardiacos consecutivos. El análisis de la VFC se lleva a cabo por diversos métodos, siendo las medidas en el dominio del tiempo y en el dominio de la frecuencia las técnicas más empleadas a nivel clínico y experimental. Asimismo se han venido utilizando medidas no lineales, dada la naturaleza no estacionaria de la FC, entre los que destaca el método no lineal de Poincaré. El análisis espectral y en el dominio del tiempo son muy sensibles ya que los cambios en la VFC pueden ser registrados antes que las alteraciones de los reflejos cardiovasculares sean evidentes.

A la fecha aún no se han determinado criterios de diagnósticos unificados para afirmar la presencia de NAC, sin embargo existen protocolos como las pruebas de Ewing y el análisis de la VFC que en conjunto representan indicadores que pueden ser auxiliares en la detección temprana de la NAC. El diagnóstico de la neuropatía autonómica diabética cardiovascular se establece cuando el paciente presenta dos pruebas de frecuencia cardíaca (FC) alteradas (cambios en la FC al ponerse de pie, durante la maniobra de Valsalva o durante la inspiración profunda). No obstante, la presencia de una sola prueba alterada puede ubicar al individuo en un estadio temprano de la enfermedad.

Estas pruebas autonómicas no invasivas, obtenidas a través del registro de un ECG deben emplearse en la práctica clínica debido a su sencillez, reproducibilidad y sensibilidad. Sin embargo, para la población mexicana, no existen datos concluyentes que establezcan los valores de referencia de la VFC ni datos de la prevalencia de la NAC diabética.



# VII

CONGRESO NACIONAL DE TECNOLOGÍA APLICADA A CIENCIAS DE LA SALUD

16-18  
junio 2016  
Unidad de Seminarios, BUAP

"GENERACION DE NUEVAS TECNICAS DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO"



## 4. METODOLOGÍA

Se realizó un estudio transversal analítico (observacional y comparativo), en el laboratorio de farmacia clínica de la Facultad de Ciencias Químicas de la BUAP durante el periodo comprendido del 4 de enero al 30 de mayo de 2016, siguiendo los lineamientos del comité de Bioética institucional. Todos los pacientes que participaron en el estudio firmaron carta de consentimiento informado y se consideraron como criterios de Inclusión, sujetos sanos de 18 a 50 años de edad que aceptaron participar en el estudio, con abstención de alcohol y tabaco durante 24 hrs previas al estudio, ayuno mínimo de 3 hrs y abstención de cafeína, antihistamínicos, antidepresivos y  $\beta$ -bloqueadores 12 hrs previas al estudio. Los criterios de exclusión considerados fueron presencia de alguna infección aguda, complicaciones metabólicas agudas, arritmias, y presencia de enfermedades cardiovasculares. Este estudio consta de 2 etapas, en esta etapa inicial se efectuó la obtención de valores de referencia en sujetos sanos de acuerdo a su historia clínica.

Para el registro de ECG se obtuvo la derivación II del plano frontal. El registro se obtuvo a través de un bioamplificador (BIO Amp CF, ADInstruments). La señal generada fue digitalizada por el equipo Powerlab 4/35 (ADInstruments) y transmitida al software LabChart 7 (ADInstruments) para su captura, almacenamiento y análisis posterior. El registro fue efectuado siempre en un horario de 8-12 am.

### *Análisis de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca*

El análisis de la VFC fue realizado en el dominio del tiempo y en el dominio de la frecuencia y por un método no lineal. Para este fin, a partir del registro de 30 min se seleccionó un periodo central de 10 minutos de cada ECG para su análisis con el software Kubios HRV 2.1 (University of Eastern Finland). Previo al análisis se eliminaron eventos arritmicos o intervalos RR con perturbaciones derivados de artefactos mecánicos.

A partir del análisis en el dominio del tiempo se obtuvo la desviación estándar de los intervalos RR (DERR) y la raíz cuadrada de la media de las diferencias al cuadrado de los intervalos RR adyacentes (RMSSD). Ambos índices fueron expresados en milisegundos.

Para el análisis en el dominio de la frecuencia, se cuantificaron los componentes LF (0.04-0.15 Hz) y HF (0.15-0.4 Hz) (Aubert y cols., 1999). Para cada uno de los índices se obtuvo el poder total expresado en % y el poder total expresado en unidades normalizadas (UN). El cociente LF/HF, indicador del balance simpático vagal, se obtuvo a partir de los valores expresados en unidades normalizadas.

Para el análisis por el método no lineal de Poincaré se obtuvieron los índices SD1 y SD2, los cuales representan la VFC a corto y largo plazo, (Brennan y cols., 2001).

### *Análisis estadístico.*

Para cada uno de los parámetros, los resultados obtenidos fueron expresados como la media  $\pm$  el error estándar de la media. El contraste entre los grupos fue realizado mediante una prueba t de student para datos no pareados y valores de  $p \leq 0.05$  fueron considerados como diferencia estadísticamente significativa.

### *Protocolo de Ewing*

Para este análisis de la VFC se realizaron 4 pruebas: 6 respiraciones profundas, bipedestación, maniobra de Valsalva, ortostatismo y se obtuvieron los siguientes parámetros; Tasa I/E (Tasa media de la frecuencia cardíaca mínima y máxima durante un ciclo respiratorio) durante un minuto; Radio 15/30 intervalo RR más corto el cual se encuentra cerca del latido 15 sobre el intervalo RR más largo el cual se encuentra en el latido 30; radio de Valsalva, se divide el latido más largo entre el latido más corto en 30 segundos después de la maniobra; se mide la caída de la presión arterial sistólica al cambio postural.



# VII CONGRESO NACIONAL DE TECNOLOGÍA APLICADA A CIENCIAS DE LA SALUD

"GENERACION DE NUEVAS TECNICAS DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO"

16-18  
junio 2016

Unidad de Seminarios, BUAP

A partir de los datos obtenidos, se obtuvo el valor del percentil 5 para los parámetros calculados en el grupo de pacientes evaluados los cuales servirán para establecer el punto de corte e identificar a pacientes con valores por debajo de este para diagnóstico de NAC.

## 5. RESULTADOS

Se realizó la determinación de las pruebas de VFC en 49 sujetos sanos con un promedio de edad de 18 a 48 años de los cuales 24 fueron hombres y 25 fueron mujeres. Los resultados obtenidos a partir del análisis en el dominio del tiempo fueron DERR  $54.95 \pm 2.77$  ms, RMSSD  $49.54 \pm 3.23$  ms; en el dominio de la frecuencia se obtuvieron los siguientes valores LF  $44.06 \pm 2.52$ , HF  $55.86 \pm 2.52$ , LF/HF  $1.15 \pm 0.20$ , y en el análisis no lineal los valores de SD1 y SD2 fueron  $35 \pm 2.2$  y  $68 \pm 3.4$  fueron respectivamente.

En el caso de las pruebas de Ewing, los resultados obtenidos se muestran en la tabla 1.

Protocolo de Ewing	Media	Percentil 5
Radio I/E	$1.62 \pm 0.03$	1.27
Radio 15/30	$1.35 \pm 0.03$	1.06
Radio Valsalva	$1.64 \pm 0.05$	1.22
Ortostatismo	$7.24 \pm 0.52$	10

Tabla1. Valores promedio y del percentil 5 de la VFC en sujetos sanos.

## 6. CONCLUSIÓN

En este trabajo se determinó la obtención de datos estandarizados de VFC que se emplearan como referencia en la segunda fase del estudio con sujetos diabéticos. La obtención de datos que reporten la prevalencia de la NAC en estados patológicos es de gran importancia, especialmente en la población diabética ya que debido a la falta de realización de pruebas diagnósticas, esta complicación diabética se encuentra subdiagnosticada. Sin embargo, la prevalencia reportada a nivel mundial de acuerdo a la ADA, oscila entre menos del 10% y hasta el 90% dependiendo de la población y del tipo de estudio realizado. Este trabajo aporta datos de referencia de una población mexicana sana que servirán para el diagnóstico de NAC a través de la obtención de pruebas de VFC, un indicador funcional del estatus del control autónomo cardiovascular en una población diabética con el empleo de una técnica no invasiva, sencilla y de bajo costo.

## BIBLIOGRAFIA

1. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, Lauria G, Malik RA, Spallone V, Vinik A, Bernardi L, Valensi P. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*. 2010; 33: 2285-2293.
2. Serhiyenko VA, Serhiyenko AA. Diabetic cardiac autonomic neuropathy: Do we have any treatment perspectives?. *World J Diabetes*. 2015 Vol. 6, 2, pp. 245-258.
3. G. Garruti, F. Giampetruzzi, M. G. Vita. (2012). "Links between metabolic syndrome and cardiovascular autonomic dysfunction," *Experimental Diabetes Research*. 2012: 2012-2019.
4. Aaron I Vinik, Tomris Erbas, Carolina M Casellini, "Diabetic cardiac autonomic neuropathy, inflammation, and cardiovascular disease", *Journal of Diabetes investigation*, 2013 vol. 4,2, pp 4-18.
5. L. R. Monteiro Tannus, et. al. "Predictors of cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 1 diabetes", *Frontiers in Endocrinology*. 2014 Vol. 5, 191, pp. 1-8.



# VII

CONGRESO  
NACIONAL DE  
TECNOLOGÍA  
APLICADA A  
CIENCIAS DE  
LA SALUD

16-18  
junio 2016

Unidad de Seminarios, BUAP

"GENERACION DE NUEVAS TECNICAS DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO"



6. Aubert AE, Ramaekers D, Beckers F, Breem R, Denef C, Van de Werf F, Ector H, "The analysis of heart rate variability in unrestrained rats. Validation of method and results". 1999, Vol. 60,3, pp. 197-213.
7. Brennan M, Palaniswami M, Kamen P. Do existing measures of Poincaré plot geometry reflect nonlinear features of heart rate variability? IEE Transactions on Biomedical Engineering. 2001; 48: 1342-1347.
8. Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: prognosis, diagnosis and treatment. Diabetes Metab Rev. 1994; 10: 339-383.