Dr. Bruno Estañol Vidal

Director Experto

M.C. Teresita Romero Ogawa

Directora Metodológica

BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA
FACULTAD DE MEDICINA

"Regulación autonómica de la frecuencia cardiaca y la presión arterial sistólica ante el ortostatismo y la respiración rítmica controlada en sujetos diabéticos de corta (<2 años de diagnóstico) y larga evolución (>2 años de diagnóstico) del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán durante el período comprendido entre Agosto de 2008 a Agosto de 2014"

TESIS PROFESIONAL

PARA OBTENER EL TITULO PROFESIONAL DE
MÉDICO CIRUJANO Y PARTERO

PRESENTA
ADRIANA ROBLES CABRERA

DIRECTOR EXPERTO
DR. BRUNO ESTAÑOL VIDAL
JEFE DE NEUROFISIOLOGÍA CLÍNICA, INCMNSZ

DIRECTOR METODOLÓGICO
M.C. TERESITA ROMERO OGAWA
CATEDRÁTICO, FACULTAD DE MEDICINA, BUAP

Ciudad de Puebla, Puebla, 2015

BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA
FACULTAD DE MEDICINA

"Regulación autonómica de la frecuencia cardiaca y la presión arterial sistólica ante el ortostatismo y la respiración rítmica controlada en sujetos diabéticos de corta (<2 años de diagnóstico) y larga evolución (>2 años de diagnóstico) del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán durante el período comprendido entre Agosto de 2008 a Agosto de 2014"

TESIS PROFESIONAL

PARA OBTENER EL TITULO PROFESIONALDE
MÉDICO CIRUJANO Y PARTERO

PRESENTA
ADRIANA ROBLES CABRERA

DIRECTOR EXPERTO
DR. BRUNO ESTAÑOL VIDAL
JEFE DE NEUROFISIOLOGÍA CLÍNICA, INCMNSZ
Firma: _____

DIRECTOR METODOLÓGICO
M.C. TERESITA ROMERO OGAWA
CATEDRÁTICO, FACULTAD DE MEDICINA, BUAP
Firma: _____

Ciudad de Puebla, Puebla, 2015

BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA.

FACULTAD DE MEDICINA.

COORDINACIÓN DE EFICIENCIA TERMINAL EN PREGRADO

FORMATO "B" DE AUTORIZACIÓN DE PROTOCOLO. LICENCIATURA EN MEDICINA.

DATOS DEL SOLICITANTE.

Nombre Completo: Adriana Robles Cabrera Matricula: 200811066

Correo Electrónico: adrianaroblescabrera@gmail.com Teléfono: 044-22-25-34-61-47

Firma: _____

TÍTULO DE LA TESIS: Regulación autonómica de la frecuencia cardiaca y la presión arterial sistólica ante el ortostatismo y la respiración rítmica controlada en sujetos diabéticos de corta (<2 años de diagnóstico) y larga evolución (>2 años de diagnóstico) del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán durante el período comprendido entre Agosto de 2008 a Agosto de 2014

ÁREA: MEDICINA, NEUROLOGÍA, NEUROFISIOLOGÍA

Director Experto de la Tesis: Bruno Estañol Vidal No. de Trabajador: **9221, INNSZ**

Teléfono: (52) 54-87-09-00 Extensión: 5034 y 8271 Correo Electrónico: bestanol@hotmail.com

Firma: _____

Director Metodológico de la Tesis: M.C. Teresita Romero Ogawa No. de Trabajador: **100052433**

Teléfono: 2-29-55-00 Extensión: 6062 Correo Electrónico: trogawa@yahoo.com.mx

Firma: _____

REVISIÓN DEL PROTOCOLO:

Es responsabilidad de los asesores de la tesis guiar al estudiante en la aplicación rigurosa de la Metodología Científica de Investigación en relación al problema que se estudia.

Firma del Director Metodológico que revisó el Protocolo: _____ Fecha de Revisión: 12 DIC 2014

Firma del Revisor que examinó el Protocolo: _____ Fecha de Revisión: 19 ENE 2015

Firma del Coordinador de Eficiencia Terminal en Pregrado: _____ Fecha de Revisión: 10/02/2015

Fecha de Revisión del Comité de Investigación: 23/02/2015

Al final de estos trámites la Coordinación de Eficiencia Terminal en Pregrado, enviará el Proyecto al Comité de Investigación de la FMBUAP y una vez expedido el Dictamen de Protocolo de Investigación, podrá autorizar la elaboración de la Tesis.

Coordinador de Eficiencia Terminal en Pregrado

17/03/15

Fecha de Autorización

Sello

BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA · FACULTAD DE MEDICINA EFICIENCIA TERMINAL · 1578

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

A mi mamá, hermana y padre.

A mi familia y amigos, sobre todo a mi abuela, tía Laura, tía Mary, a René.

Al Dr. Estañol, Dra. Lerma, Dr. Gien y Dr. Callejas.

Al Dr. Berra, Dr. Axa, Dr. Luna, Dr. Celso y a todos mis profesores.

A todos lo que me han ayudado cuya lista es tan grande que podría hacer una tesis de ello (Ale Butanda, David Villanueva, Don Gui, Don Andrés, Male, mis compañeros de fisiología, de anatomía, del laboratorio de fisiología cardiovascular, Conny, Anaclara, entre muchos otros, a los cuales me disculpo si no escribo sus nombres pero saben los llevo en el corazón).

A Dios gracias.

“Posible, pero no interesante- respondió Lönnrot-. Usted replicará que la realidad no tiene la menor obligación de ser interesante. Yo le replicaré que la realidad puede prescindir de esa obligación, pero no las hipótesis”

La muerte y la Brújula

Jorge Luis Borges

ABREVIATURAS

ACh, acetilcolina.

ADA *(American Diabetes Association)*, Asociación Americana de Diabetes.

ADS (American Diabetes Society), Sociedad Americana de Diabetes.

ALR, aldosa reductasa.

AMPK *(adenosine monophosphate kinase),* proteína cinasa de adenosina monofosfato.

Ang I, Angiotensina I.

Ang II, Angiotensina II.

ANOVA, análisis de varianza.

Apo-E, apolipoproteína E.

AV, auriculo-ventriculares.

aVF *(amplified voltaje foot),* derivación monopolar de voltaje amplificado pie.

aVL *(amplified voltaje left),* derivación monopolar de voltaje amplificado izquierda.

aVR *(amplified voltaje right),* derivación monopolar de voltaje amplificado derecha.

cm^2, centímetros cuadrados.

CTOG, curva de tolerancia oral a la glucosa.

DI, derivación I.

DII, derivación II.

DIII, derivación III.

DM 1, diabetes mellitus tipo 1.

DM 2, diabetes mellitus tipo 2.

DM, diabetes mellitus.

DMC, diabetes mellitus de corta evolución.

DML, diabetes mellitus de larga evolución.

ECA, enzima convertidora de Angiotensina.

ECG, electrocardiograma.

EVC, enfermedad vascular cerebral.

FC, frecuencia cardiaca.

FINAPRES *(FInger Arterial PRESsure),* presión arterial digital.

g o gr, gramos.

G6PDH *(glucose-6-phosphate dehydrogenase),* glucosa-6 fosfato deshidrogenasa.

GLUT-4, transportador de glucosa tipo 4.

HAD, hormona antidiurética, también conocida como vasopresina.

HAS, hipertensión arterial sistémica.

Hb_{A1C}, hemoglobina glucosilada.

HF *(high frequency),* alta frecuencia.

HH, Haz de His.

Hz, hertzios.

ICAM *(intercellular adhesion molecule),* molécula de adhesión intercelular.

IFG-1 (*insulin-like growth factor-1),* factor de crecimiento insulinoide-1.

IIP, intervalo interpulso.

IL-1, interleucina-1.

IMC, índice de masa corporal.

INCICh, Instituto Nacional de Cardiología “Dr. Ignacio Chávez”.

INCMNSZ, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

INEGI, Instituto Nacional de Estadística y Geografía.

LED *(light emitting diode),* diodo emisor de luz.

LF *(low frequency),* baja frecuencia.

LF/HF *(low frequency/high frequency),* baja frecuencia/alta frecuencia = índice simpatovagal.

Mean NN, Intervalo NN promedio.

mg /dL, miligramos/decilitro.

mm, milímetro.

mmHg, milímetros de mercurio.

mmol /L, milimoles/litro.

MODY *(maturity onset diabetes of the young),* diabetes juvenil de inicio en la madurez.

MRVL, médula rostroventrolateral.

MTHFR *(methylenetetrahydrofolate reductase),*metiltetrahidrofolato reductasa.

n.u. *(normalized units),* unidades normalizadas.

NA, noradrenalina.

NAC, neuropatía autonómica cardiovascular.

NAC, neuropatía autonómica cardiovascular.

NADPH *(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*), nicotinamida adenina dinucleótido fosfato reducido.

NAV, nodo auriculo-ventricular.

ND, neuropatía diabética.

nm, nanómetro.

NN, intervalo normal-normal, se mide entre dos complejos QRS.

NN50 *(NN intervals>50 ms),* intervalos NN mayores a 50 ms.

NO *(nitric oxide),* óxido nítrico.

NOM, Norma Oficial Mexicana.

NSA, nodo sino-auricular, sinusal.

NTS, núcleo del tracto solitario.

OMS, Organización Mundial de la Salud.

P, onda de despolarización auricular en el electrocardiograma.

PA, presión arterial.

PAD, presión arterial diastólica.

PAM, presión arterial media.

PAS, presión arterial sistólica.

PCR, proteína C reactiva.

PKC *(protein kinase C),* proteína cinasa C.

PNA, péptido natriurético auricular.

pNN50, proporción de intervalos NN sobre 50 ms entre el número total de intervalos.

PPAR-γ *(peroxisome proliferator-activated receptor gamma),* receptor gama de activador de la proliferación de peroxisomas.

PTEN *(phosphate and tensin homolog),* homólogo de fosfato y tensina.

QRS, complejo de despolarización ventricular en el electrocardiograma.

QT, intervalo que mide el tiempo de duración de la despolarización y repolarización ventricular.

QU, intervalo que mide el tiempo de duración de la repolarización ventricular.

RMSSD *(square root of the mean squared differences of sucessive NN intervals),* raíz cuadrada de la desviación estándar de diferencias sucesivas.

ROS *(reactive oxygen species),* especies reactivas de oxígeno, radicales libres.

RP, Red de Purkinje.

RR o NN, intervalo entre dos complejos QRS y representa la frecuencia cardiaca por minuto.

RVP, resistencias vasculares periféricas.

SAOS, síndrome de apnea obstructiva de sueño.

SCV, sistema cardiovascular.

SDNN *(standard deviation of NN interval),* desviación estándar del intervalo NN.

SNA, sistema nervioso autónomo.

SREBP (*sterol regulatory element binding protein*), proteína de unión de la regulación del esterol.

T, onda de repolarización ventricular en el electrocardiograma.

TGF-β *(transformig growth factor-beta),* factor de crecimiento transformante beta.

TNF-α *(tumoral necrosis factor-alfa),* factor de necrosis tumoral alfa.

U, onda de repolarización de los músculos papilares en el electrocardiograma.

V_1-V_2, receptores de vasopresina (hormona antidiurética) 1 y 2.

V_1-V_6, derivaciones precordiales.

VEGF *(vascular endothelial growth factor),* factor de crecimiento del endotelio vascular.

VFC, variabilidad de la frecuencia cardiaca.

VLF *(very low frequency),* muy baja frecuencia.

VPA, variabilidad de la presión arterial.

VPAS, variabilidad de la presión arterial sistólica.

ÍNDICE

1. RESUMEN **1**

2. INTRODUCCIÓN **2**

3. ANTECEDENTES **4**

3.1. Antecedentes generales 4

Sistema cardiovascular 4

Corazón y ciclo cardiaco 5

Sistema de conducción cardiaco e inervación autonómica 7

Electrocardiograma 10

Árbol vascular y resistencias periféricas 14

Presión arterial (PA) 17

Control de la PA 18

Regulación autonómica de la PA 20

Barorreceptor 21

Quimiorreceptor 26

Mecanismos de control de PA a largo plazo 26

Otras hormonas implicadas 27

Diabetes mellitus 29

Definición 29

Datos epidemiológicos 31

Datos de la ADA 32

Epidemiología en México 32

Factores de Riesgo 34

Diagnóstico 34

Complicaciones 36
Prevención 37
Métodos para medir las señales biológicas 37
Finómetro 38
Análisis en el dominio del tiempo 40
Análisis en el dominio de la frecuencia (análisis espectral) ... 41
3.2. Antecedentes específicos 44
Microangiopatía y cardiomiopatía diabética 44
Neuropatía diabética (ND) periférica 47
Neuropatía autonómica cardiovascular (NAC) en diabéticos 49

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA 53

5. OBJETIVOS 54
5.1. Objetivo general 54
5.2. Objetivos específicos 54

6. SUJETOS Y MÉTODOS 55
Sujetos 55
Criterios de Inclusión 55
Criterios de Exclusión 56
Criterios de Eliminación 57
Métodos 57

7. RESULTADOS 59
7.1. Características clínicas 59
7.2. Resultados de la Variabilidad de la Frecuencia Cardiaca 60

7.3. Resultados de la variabilidad de la Presión Arterial Sistólica 68

8. DISCUSIÓN DE RESULTADOS **75**

8.1. Características clínicas 75

8.2. Variabilidad de la Frecuencia Cardiaca 76

8.3. Variabilidad de la Presión Arterial Sistólica 78

9. CONCLUSIONES **79**

9.1. De las características clínicas 79

9.2. De la Variabilidad de la Frecuencia cardiaca 79

9.3. De la Variabilidad de la Presión Arterial Sistólica 79

10. REFERENCIAS **80**

1. RESUMEN

Antecedentes: La neuropatía autonómica en los diabéticos se presenta en más del 30% de los casos y se estima que la mortalidad cardiovascular asociada es del 50% a 5 años; por lo cual, la detección temprana durante la etapa subclinica de disfunción autonómica es útil para estratificar el riesgo cardiovascular.

Objetivos: Analizar en el dominio del tiempo y de la frecuencia la variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC) y la presión arterial sistólica (PAS) en sujetos diabéticos de corta y larga evolución comparado con sujetos controles.

Sujetos y métodos: Se reclutaron a 30 sujetos sanos, 30 diabéticos de corta evolución (DMC), y 15 diabéticos de larga evolución (DML), de entre 30-60 años, sexo indistinto; a cada sujeto se le realizó un estudio para evaluar la VFC y VPAS en clinostatismo, ortostatismo y con respiración rítmica (6 rpm, 0.1Hz). Se realizó análisis en el dominio del tiempo y espectral de los registros.

Resultados: Ante las maniobras, el grupo control tuvo aumento de la FC y de la variabilidad, aumento del índice simpatovagal y frecuencias bajas. Los DMC mostraron una respuesta similar a los controles, pero con disminución en la variabilidad, disminución de las frecuencias bajas y altas; y aumento de la VPAS en ortostatismo y respiración rítmica. Los DML tuvieron una mayor FC, sin aumento de PAS; disminución de la VFC y de VPAS.

Discusión: Aunque los DMC mostraron una respuesta similar en las maniobras, se encontró disminución en la VFC, aumento de la FC en todas las maniobras y aumento de la PAS indicando lesión parasimpática. Y la disminución de la VFC pero no de la VPAS cuantificada en los DML indica lesión simpática y parasimpática.

Conclusiones: La VFC se encuentra disminuida y la VPAS se encuentra aumentada en los sujetos DMC con respecto a los controles; y la VFC se encuentra disminuida en los DML con respecto a los otros dos grupos.

2. INTRODUCCIÓN

La regulación del sistema nervioso autónomo (SNA) sobre el sistema cardiovascular (SCV) es indispensable para mantener una presión arterial (PA) que permita el suministro suficiente de sangre a todos los tejidos corporales de acuerdo a su demanda metabólica; esta regulación es lograda debido a que el SNA influye sobre la frecuencia cardiaca (FC) y las resistencias vasculares periféricas (RVP), en respuesta a múltiples estímulos provenientes de receptores de presión (barorreceptores) y de sustancias químicas como CO_2, O_2 e H^+ (quimiorreceptores) alojados en los vasos sanguíneos y otros órganos.

Sin embargo, cuando alguno de los sistemas, o ambos, no actúan adecuadamente, se pierde la capacidad de regulación cardiovascular, desencadenando consecuencias graves.

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónico-degenerativa, en el cual se encuentra alterado el metabolismo de los carbohidratos; en la actualidad, este padecimiento afecta a más de 350 millones de personas a nivel mundial, y esta cifra va en aumento; sus complicaciones son múltiples, afectando desde los vasos sanguíneos de órganos vitales como el riñón (nefropatía) y corazón (cardiomiopatía), hasta diversos tipos celulares como el sistema inmune (inmunosupresión) y el tejido nervioso (neuropatía).

Las neuropatías diabéticas, incluyendo la neuropatía autonómica cardiovascular (NAC) también conocida como disautonomia cardiovascular, son una complicación común en la DM; sin embargo, a pesar de asociarse fuertemente al aumento en la mortalidad cardiovascular, no se diagnostica en la mayoría de los casos.

La NAC es una complicación severa que se presenta en más de un tercio de los sujetos diabéticos, y causa desde episodios de hipotensión postural severa, intolerancia al ejercicio, taquicardia en reposo hasta incremento de la inestabilidad transoperatoria, además se asocia a muerte súbita cardiaca, arritmias, disfunción ventricular, e isquemia cardiaca silente, entre otras alteraciones cardiovasculares.

La NAC puede ser diagnosticada cuando se encuentra en etapa subclinica, evaluando la variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC) mediante registro

electrocardiográfico, fonocardiográfico, reproducción de la onda del pulso de la arteria braquial o digital, entre muchas otras señales biológicas.

La VFC y la variabilidad de la presión arterial (VPA) puede evaluarse cuantitativamente con el uso de un aparato no invasivo conocido como Finómetro (Finometer®, Finapres Medical Systems) el cual ha sido aceptado y validado internacionalmente, que posibilita el registrar, latido a latido, la onda del pulso de las arterias digitales, y reproducir la onda de pulso de la arteria braquial, permitiendo determinar la frecuencia cardiaca (a través de la longitud del intervalo interpulso, IIP), la presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD). Los resultados obtenidos son analizados mediante dos métodos: en el dominio del tiempo para evaluar la VFC y la VPAS a corto, a largo plazo y general; y en el dominio de la frecuencia (también conocido como análisis espectral) para evidenciar si existe predominio de la actividad simpática o parasimpática (tono autonómico) y el balance entre ambas.

También resulta de gran utilidad someter al organismo ante distintas maniobras como la posición ortostática, la respiración rítmica controlada, la maniobra de Valsalva, la infusión de adrenalina, entre otras, en los cuales se pone en marcha los reflejos cardiovasculares (cardiosimpático, cardiovagal, vasosimpático, etc.).

Algunos estudios en el campo de la variabilidad de la frecuencia cardiaca y la diabetes mellitus en los que se trata de diagnosticar la presencia de disautonomia cardiovascular, sin embargo, no se ha dilucidado si existe una diferencia significativa entre los sujetos diabéticos de corta evolución (menos de 2 años) y larga evolución (más de 2 años) comparado con sujetos sanos; así como tampoco se ha estudiado si la variabilidad de la presión arterial sistólica también se encuentra alterada entre estos grupos.

3. ANTECEDENTES

3.1. ANTECEDENTES GENERALES

SISTEMA CARDIOVASCULAR (SCV)

El SCV se encarga de mantener los valores de presión arterial dentro de parámetros fisiológicos que permitan suministrar el flujo sanguíneo necesario a todos los tejidos del cuerpo, manteniendo un apropiado microambiente entre todos los líquidos corporales para la óptima función celular (Guyton & Hall, 2011).

Los tres principales elementos que componen al sistema cardiovascular son el corazón, los vasos sanguíneos y el volumen sanguíneo circulante (Widmaier et al., 2004); las funciones de los tres se encuentran estrechamente relacionadas, de tal manera que modifican su actividad a requerimiento del organismo.

La sangre se encuentra compuesta por distintos tipos de células (eritrocitos, leucocitos, o partes de células como las plaquetas) suspendidos en un líquido llamado plasma, el cual contiene una importante cantidad de proteínas, nutrientes, desechos metabólicos, iones, y otras moléculas.

El rápido flujo de sangre a través del cuerpo es producido por las presiones generadas por la eyección cardiaca hacia los vasos sanguíneos, cuyo extraordinario número de ramificaciones asegura la llegada del aporte sanguíneo hacia todas las células del cuerpo.

Tal como lo reportase en 1628, el fisiólogo William Harvey, la sangre que sale del corazón está destinada a regresar a él (Aird, 2011), formando así un sistema en “asa cerrada”.

El corazón, los vasos sanguíneos y el volumen sanguíneo circulante se encuentran fina y armónicamente regulados para mantener la presión arterial; sin embargo cuando alguno de ellos es disfuncional (por ejemplo en insuficiencia cardiaca, choque anafiláctico o en una hemorragia) los otros dos elementos deben modificarse para que la presión arterial no disminuya o aumente excesivamente y comprometa la vida.

De tal manera, que el corazón modificará su frecuencia de contracción y por tanto el gasto cardiaco; los vasos sanguíneos se contraerán o relajarán modificando la resistencia periférica, y el volumen sanguíneo aumentará o disminuirá, para cubrir las necesidades del organismo.

Corazón y ciclo cardiaco

El corazón funciona como una bomba cuyo objetivo es eyectar la sangre a través del sistema vascular de manera continua (Silverthorn, 2008).

El corazón consta de 4 cámaras principales: dos aurículas que reciben la sangre de las venas cavas (aurícula derecha) y de las venas pulmonares (aurícula izquierda), y dos ventrículos que eyectan la sangre a las arterias pulmonar (hacia la circulación pulmonar) y aorta (a la circulación sistémica), respectivamente (**Figura 1**), ejerciendo el mayor trabajo cardiaco.

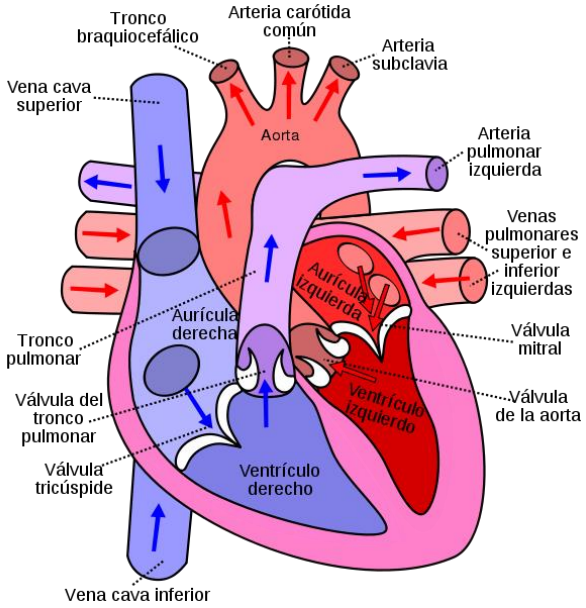

***Figura 1**. Esquema de las cavidades que conforman al corazón, así como las venas y arterias que ingresan y se originan de él, la dirección del flujo sanguíneo, y las válvulas aurículo-ventriculares (AV) y semilunares que separan a las aurículas de los ventrículos y a los ventrículos de las arterias (De saludbio.com).*

La disposición de las fibras del músculo de estas cavidades y su tipo de conexión intercelular (discos intercalares, **Figura 2**), permiten que al contraerse simultáneamente, la luz se reduzca, presionando el contenido y aumentando la presión significativamente, eyectando la sangre a gran velocidad; por el contrario,

durante la relajación, el músculo puede distenderse disminuyendo rápidamente la presión interna permitiendo el rápido flujo de sangre desde las aurículas hacia los ventrículos.

Estos acontecimientos se presentan de forma cíclica, dando lugar al ampliamente estudiado ciclo cardiaco.

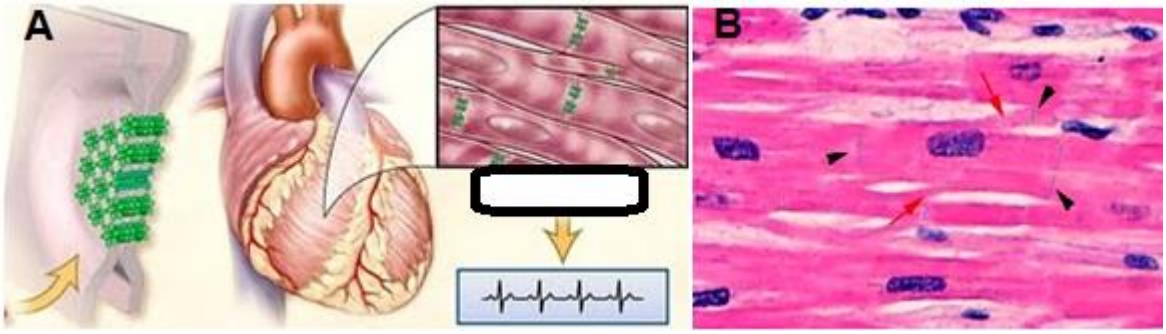

***Figura 2**. Se esquematiza la característica de los discos intercalares en el músculo cardiaco y los hemicanales de las uniones en hendidura que permiten el flujo libre de iones (A); se muestra un corte histológico con tinción hematoxilina-eosina, las fechas rojas muestran la ramificación de las fibras y las negras muestran la localización de los discos intercalares (B) (Modificado de Antranik.com/myocardium).*

El ciclo cardiaco puede ser dividido en dos grandes fases conocidas como sístole y diástole. La sístole, es el periodo que comprende la contracción ventricular isovolumétrica en la cual las válvulas auriculo-ventriculares (AV) se encuentran cerradas, las aurículas están relajadas, y se eyecta la sangre desde los ventrículos para la cual se abren las válvulas aórtica y pulmonar (semilunares). La diástole comprende: la relajación ventricular isovolumétrica en la cual ambas cámaras cardiacas se encuentran relajadas y las válvulas AV y semilunares están cerradas, y el llenado ventricular con una fase pasiva en la cual la aurícula se encuentra relajada y una fase activa con contracción del músculo auricular, en esta fase las válvulas AV se encuentran abiertas y las semilunares cerradas.

Además, como parte del ciclo cardiaco se puede describir una gran cantidad de eventos que acompañan a cada fase, como los cambios de presión dentro de las cavidades ventriculares, en la aorta, la diferencia entre volúmenes de los ventrículos, la apertura y cierre de las válvulas semilunares y AV, y hacer una correlación con los ruidos cardiacos y el registro electrocardiográfico (**Figura 3**).

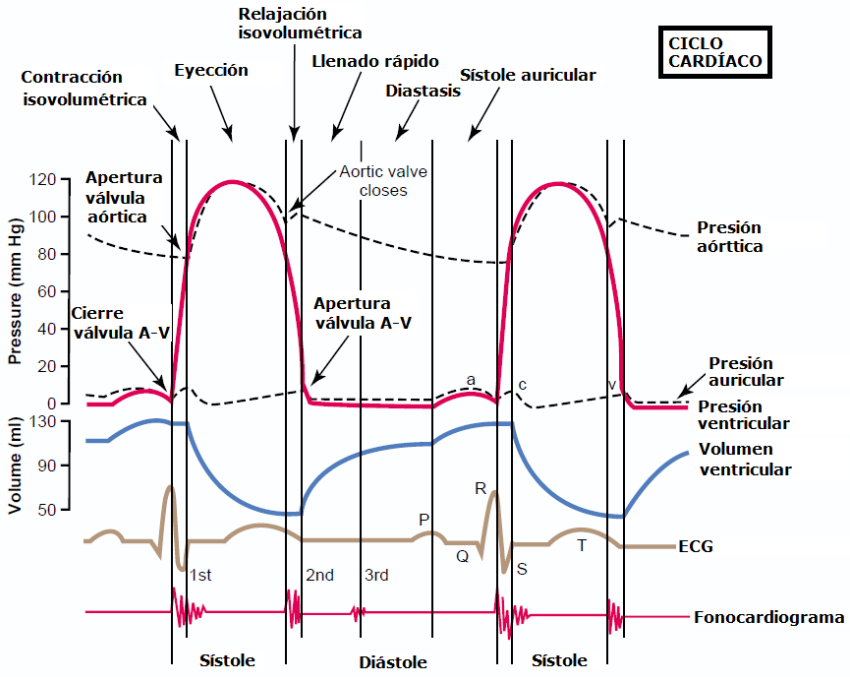

***Figura 3**. Eventos que ocurren en el ciclo cardiaco, se muestran los cambios en la presión de la aurícula izquierda (línea punteada negra), la presión del ventrículo izquierdo (línea roja superior), la presión aórtica, el volumen ventricular, el registro electrocardiográfico y el fonocardiográfico (de Guyton AC, Hall JE. 2011. Textbook of medical physiology. Elsevier Saunders. 12va ed. Cap 14.pp: 157).*

Sistema de conducción cardiaco e inervación autonómica.

Cerca del 1% de las células cardiacas pertenecen a un tipo de tejido especializado esencial para la excitación del músculo cardiaco; estas células constituyen el llamado sistema de conducción, responsable de iniciar el impulso eléctrico y propagarlo a través del corazón.

El encargado de iniciar la despolarización es el nodo sinusal (NSA), localizado en la aurícula derecha cerca de la entrada de la vena cava superior; una vez iniciado, el potencial eléctrico es llevado hacia el resto de las células del músculo cardiaco a través de tres haces internodales (anterior, medio y posterior). Es importante puntualizar que el NSA es el marcapaso principal del corazón y que su frecuencia de descarga determina la ***frecuencia cardiaca***.

El siguiente componente de este sistema de conducción en ser estimulado es el nodo auriculo-ventricular (NAV) localizado en la base de la aurícula derecha, este nodo tiene una característica importante, la propagación del potencial de acción a través de él es relativamente lento, aproximadamente 0.1 segundos, por lo cual

genera un “retardo” en la conducción hacia el resto del sistema, importante para permitir el llenado ventricular.

Una vez que se ha pasado el NAV, el impulso atraviesa el septo interventricular a través del Haz de His que posteriormente se bifurcan en una rama izquierda y una derecha, las cuales eventualmente ingresan al ventrículo y forman la red subendocárdica o de Purkinje que tiene contacto con las células de músculo ventricular (**Figura 4, Izquierdo**).

El mecanismo por el cual los potenciales de acción son conducidos a lo largo de las membranas de las células del sistema de conducción es similar al de otros tejidos excitables como las neuronas o el músculo esquelético, sin embargo, diferentes tipo de células expresan combinaciones únicas de canales iónicos, produciendo diferentes formas de potenciales de acción (**Figura 4, Derecha superior**).

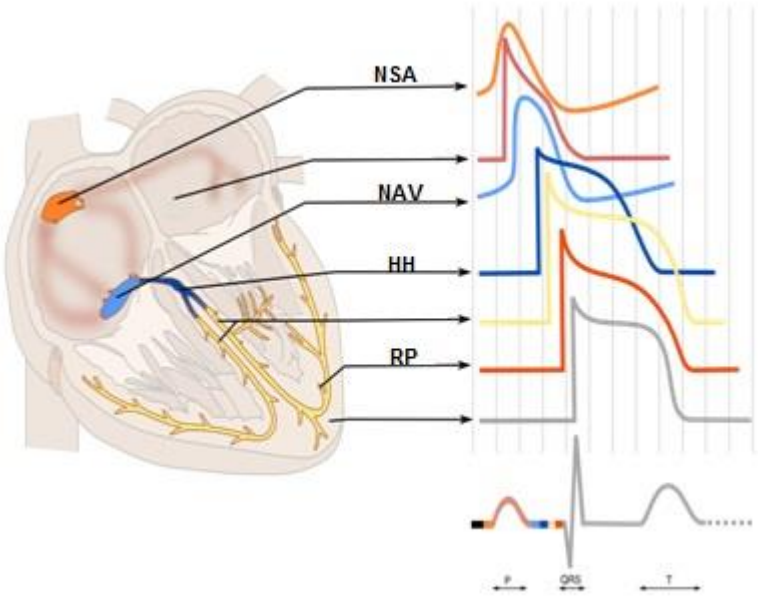

Figura 4.*Sistema de conducción cardiaco. a) Nodo sinusal, b) nodo auriculo-ventricular (AV), c) Haz de His, d) ramas del Haz de His, e) red subendocárdica o de Purkinje (izquierda). Potenciales de acción de cada tipo celular desde el nodo sinusal hasta la red de Purkinje (superior derecha). Correlación con el electrocardiograma (inferior derecha) (De fisiologiabasica-facultad-uas.com).*

El corazón se encuentra abundantemente inervado por fibras simpáticas y parasimpáticas; las fibras simpáticas postganglionares liberan noradrenalina (NA) que se une a receptores β-adrenérgicos, mientras que las parasimpáticas secretan acetilcolina (ACh), y sus receptores cardiacos son muscarínicos.

El parasimpático, a través de ambos nervios vagos, llega hacia el NSA y NAV y su efecto es disminuir la descarga del NSA, por tanto la frecuencia cardiaca, y la contractilidad del músculo de las aurículas; por el contrario, el simpático que llega al NSA, NAV, Haz de His y Red de Purkinje (**Figura 5**), aumenta la frecuencia cardiaca, la velocidad de conducción y la contractilidad tanto del músculo de las aurícula como el de los ventrículos (**Tabla 1**).

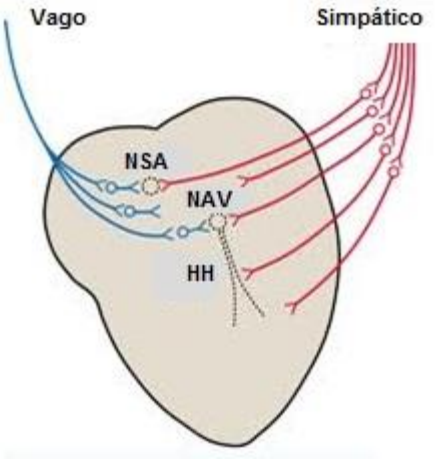

Figura 5. *Se observa la inervación autonómica tanto simpática como parasimpática del corazón. Los nervios simpáticos actúan sobre el NSA, NAV, Haz de His y músculo miocárdico ventricular, mientras que los nervios parasimpáticos únicamente sobre el NSA, el músculo auricular y el NAV (De www.elsevierimages.com).*

Área afectada	Simpático	Parasimpático
Nodo sinusal	Aumenta FC	Disminuye FC
Nodo AV	Aumenta la conducción	Disminuye la conducción
Músculo auricular	Aumenta contractilidad	Disminuye contractilidad
Músculo ventricular	Aumenta contractilidad	Sin efecto significativo

Tabla 1. *Efectos de sistema nervioso autónomo sobre el corazón. FC: frecuencia cardiaca, AV: auriculo-ventricular (Traducido deWidmaier EP, Raff H, Strang KT.(2004). Vander, Sherman and Luciano´s Human Physiology: The mechanisms of body function. 9 ed. Mc Graw Hill. Cap 12).*

Si se aislara completamente el corazón, el NSA tiene la capacidad de generar una frecuencia cardiaca de aproximadamente 100 latidos por minuto (lpm); sin embargo, en un corazón normal la frecuencia cardiaca está influenciada por múltiples mecanismos tanto neurales (reflejos cardiovasculares) como humorales (vasopresina, angiotensina, péptido natriurético auricular y ventricular), e inclusive mecánicos (Ley de Frank-Starling).

Electrocardiograma (ECG)

Se le llama así al registro de la actividad eléctrica del corazón; esta actividad en forma de corriente eléctrica es llevada al aparato de registro a través de cables que van del sujeto hasta un galvanómetro, pasando por unos amplificadores; para esto se colocan unos electrodos de registro (Sodi-Pallares et al., 2005).

Existen diversos tipos de derivaciones, las estándar son 12 (3 unipolares y 3 bipolares de los miembros y 6 unipolares precordiales), y además existen derivaciones especiales como las esofágicas, las de vigilancia (en unidades de cuidados especiales) y derivaciones intracardiacas (Veléz-Rodríguez, 2007).

Las derivaciones estándar del plano frontal o de los miembros son 6: 3 bipolares (DI, DII, DIII) y 3 monopolares con potenciales amplificados (aVR, aVF y aVL); en éstas, los electrodos se colocan en los brazos y piernas.

Derivaciones bipolares o de Einthoven: Representan la diferencia de potencial eléctrico entre dos polos, uno positivo y otro negativo, llamándose eje de la derivación a la línea que une ambos polos. La derivación I (DI) es la diferencia de potencial entre el brazo izquierdo y el brazo derecho. La derivación II (DII) es la diferencia de potencial entre la pierna izquierda y el brazo derecho. La derivación III (DIII) es la diferencia de potencial entre la pierna izquierda y el brazo izquierdo (**Figura 6, superior**).

Derivaciones monopolares o de Goldberg: Son capaces de registrar el potencial absoluto eléctrico del corazón comparándolo con un punto con voltaje 0 (central terminal), el cual se obtiene uniendo los 3 electrodos situados en las extremidades; estas derivaciones pueden aumentar la amplitud de sus voltajes hasta en un 50%; por ello se nombran con “a” de amplificados y V de voltaje. aVR tiene el electrodo positivo colocado en el brazo derecho, aVL en el brazo izquierdo y aVF en el pie izquierdo (**Figura 6, inferior**).

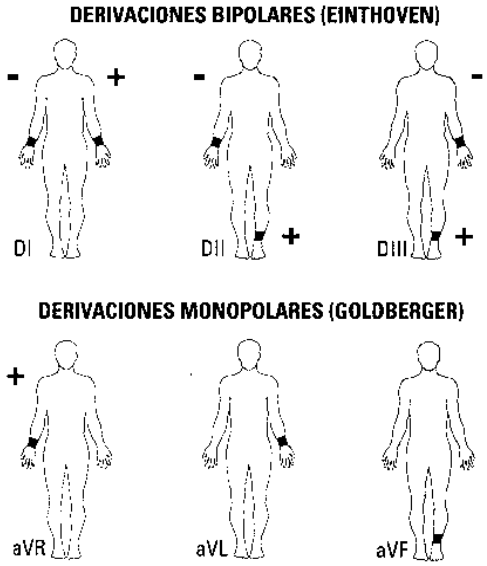

***Figura 6**. Se muestra la colocación de los electrodos para la obtención de las derivaciones del plano frontal, tanto bipolares (superior) como monopolares (inferior) (De www.galeon.com).*

Las derivaciones precordiales son 6 de tipo monopolar (V_1-V_6) y se obtienen en el plano horizontal del tórax. V_1 se coloca en la línea paraesternal derecha, en el 4° espacio intercostal. V_2 se coloca en la línea paraesternal izquierda, en el 4° espacio intercostal. V_3 se coloca en la mitad de la distancia entre V_2 y V_4. V_4 se coloca en la línea medioclavicular, en el 5° espacio intercostal. V_5 en la línea axilar anterior y el 5° espacio intercostal. V_6 en la línea axilar media y el 5° espacio intercostal (**Figura 7**).

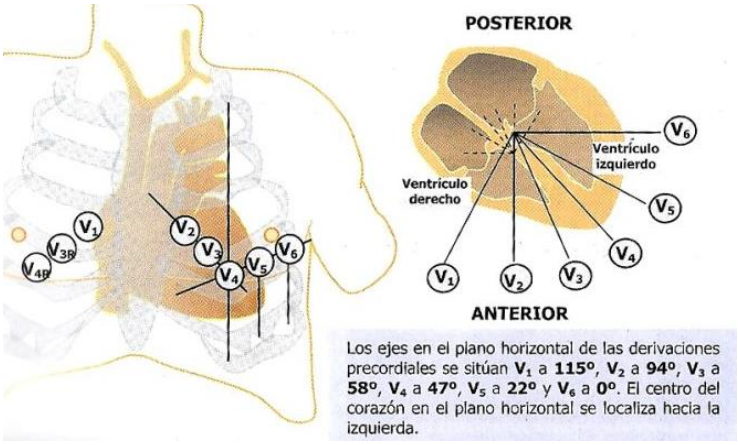

***Figura 7.** Colocación de los electrodos para obtener las derivaciones precordiales V_1 a V_6 que permiten observar al corazón en un plano horizontal para obtener una observación completa en un plano espacial (De Vélez-Rodríguez D. (2007). Pautas de Electrocardiografía. Tema 1 y 2. 2ª ed. Editorial Marbàn. 2007).*

El papel electrocardiográfico es milimétrico con líneas horizontales y verticales a intervalos de 1 mm. Los cuadros grandes delimitados por un trazo grueso tienen 5 mm de lado y contienen 5 cuadros pequeños de 1 mm de lado.

En sentido horizontal, se mide tiempo o duración. A una velocidad estándar de 25 mm/segundo, cada cuadro grande representa 0.2 segundos y cada pequeño 0.04 segundos. En sentido vertical, se mide voltaje o amplitud. La calibración estándar esta ideada para que 1 mV sea igual a 10 mm (**Figura 8**).

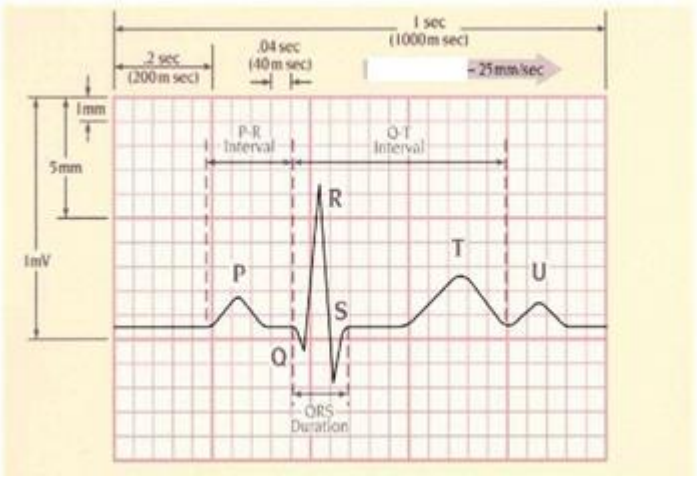

Figura 8. *Papel de registro del electrocardiógrafo. Observado a una calibración estándar (velocidad de 25 mm/segundo y amplitud de 10 mm/mV) (De www.medicine-on-line.com).*

Ondas, intervalos y segmentos del ECG

Los fenómenos eléctricos que ocurren en el músculo cardiaco y el sistema de conducción son las que producen las deflexiones, ondas, intervalos, uniones y segmentos del ECG.

La onda P es debida a la despolarización de las aurículas, el complejo QRS es debido a la despolarización ventricular, la onda T es por la repolarización ventricular y la onda U se debe a la repolarización del sistema de conducción subendocárdico (aunque es realmente incierto, también se ha dicho que pertenece a la repolarización de los músculos papilares que sujetan las válvulas AV, sin embargo es poco habitual encontrarla) (**Figura 9**).

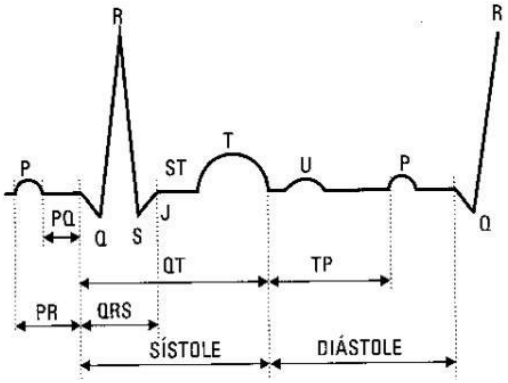

Figura 9.*Ondas, intervalos y segmentos de un ECG esperado de un sujeto normal. Se observa la onda P (despolarización auricular), el complejo QRS (despolarización ventricular), onda T (repolarización ventricular), onda U (repolarización de la red subendocárdica o músculos papilares); los intervalos y segmentos más estudiados y su correlación con las dos fases del ciclo cardiaco sístole y diástole (De tododemedicina.com).*

Intervalos normales

El intervalo PR va desde el comienzo de la onda hasta el comienzo del complejo QRS, suele medir de 0.12 a 0.20 segundos y mide el tiempo de conducción auriculo-ventricular (retardo NAV).

El intervalo QT se mide desde el comienzo del QRS al final de la onda T, mide la despolarización y repolarización ventricular, varia su medición de acuerdo a la frecuencia cardiaca por lo cual debe corregirse con una fórmula:

$$\text{QT corregido= QT medido (seg)}/\sqrt{intervalo}\text{RR previo (seg)}$$

Y se considera anormal > 0.42 para hombres y >0.43 para mujeres.

El intervalo QU se mide entre inicio de complejo QRS y el final de U, indica el tiempo de repolarización ventricular completa. Intervalo PP es el período comprendido entre dos ondas P consecutivas.

Intervalo RR es el intervalo entre dos ondas R consecutivas, se debe medir este intervalo desde el comienzo del complejo QRS y no desde el vértice de R; con ritmo sinusal, el intervalo medido en segundos entre dos ondas R al dividirlo entre 60 segundos, y representa la frecuencia cardiaca por minuto (**Figura 10**), de igual manera también se puede medir el intervalo entre dos ondas del pulso (**Figura 10 inferior**).

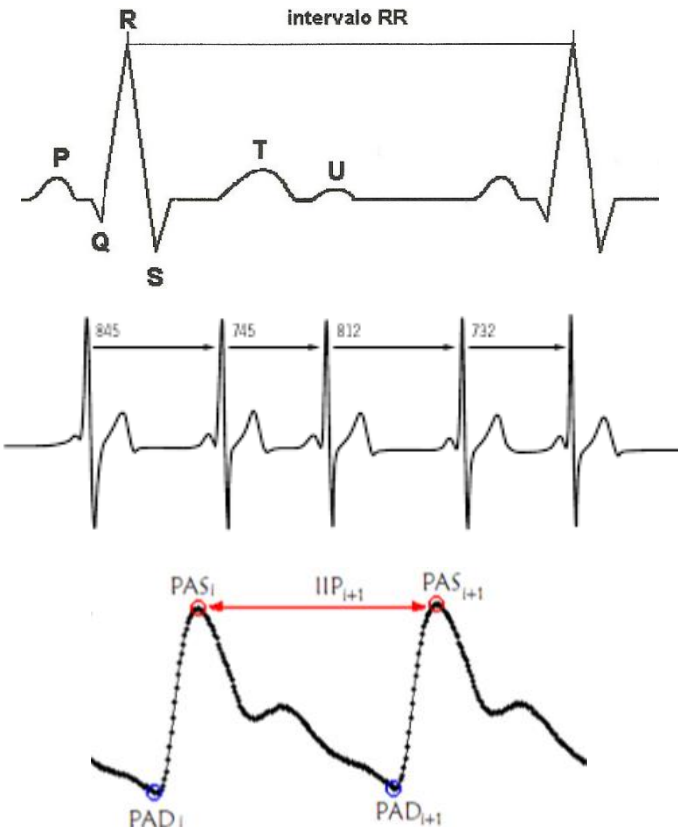

Figura 10. *El intervalo RR se mide entre complejos QRS (arriba) y permite medir la variabilidad de la frecuencia cardiaca (medio). De igual manera se puede medir el intervalo interpulso (IIP) entre una onda del pulso y la siguiente (abajo) (De emergencymedicalparamedic.com).*

Con el registro electrocardiográfico se puede realizar un análisis sobre la frecuencia cardiaca (arritmias, taquicardia, bradicardia, extrasístoles, latidos de escape), la orientación del eje eléctrico, la hipertrofia de las cavidades, la presencia de alteraciones del sistema de conducción (como bloqueos, síndromes de pre-excitación), si la presencia de un desequilibrio hidroeléctrico tiene repercusiones cardiacas, lesión, necrosis o isquemia del tejido cardiaco, efecto cardiotóxico de algunas sustancias o medicamentos, etc.

Árbol vascular y resistencias arteriales periféricas

La circulación sanguínea puede dividirse en menor o pulmonar y mayor o sistémica; la primera a cargo del proceso de hematosis por el cual se realiza el

intercambio de CO_2 y O_2 principalmente; y la segunda de llevar O_2, moléculas de señalización diversas, otros gases y nutrientes a los tejidos, y recoger el CO_2 y los productos de desecho para ser eliminados (**Figura 11**).

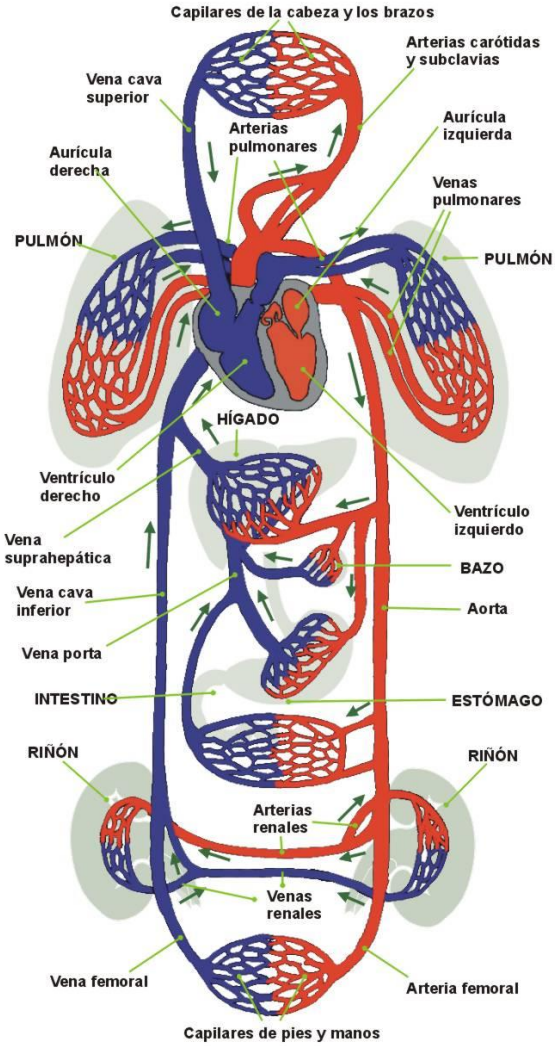

Figura 11. *Se observa la distribución del sistema vascular en la circulación sistémica y la pulmonar, asegurando la llegada del aporte sanguíneo a todas las células del cuerpo (Guyton AC, Hall JE. 2011. Textbook of medical physiology. Elsevier Saunders. 12va ed. Cap 14.pp: 157).*

La sangre alcanza los tejidos gracias a un sistema de distribución compuesto por vasos que se ramifican; sin embargo, para que la sangre circule es necesario que exista una diferencia de presión entre el sitio de origen (la cual se modifica según la fase del ciclo cardiaco) y el sitio de entrega (Best & Taylor, 2007).

El sistema vascular se encuentra conformado por arterias, arteriolas, capilares, vénulas y venas (**Figura 12, izquierda**).

Las características funcionales y estructurales de los vasos sanguíneos cambian conforme se ramifican, sin embargo desde el corazón hasta el capilar, comparten una característica común, la capa de células endoteliales, que se encuentra recubriendo a todas estas estructuras y está en contacto directo con la sangre y tiene una enorme cantidad de funciones tanto endócrinas como parácrinas.

La función de las arterias es transportar la sangre a una alta presión hacia los tejidos, por lo cual tienen paredes musculares fuertes y el flujo sanguíneo se encuentra a alta velocidad.

Las arteriolas son las ramas más pequeñas del sistema arterial y en órganos individuales son responsables de determinar el flujo sanguíneo relativo a estos órganos a una presión arterial media (PAM) determinada ya que tienen la capacidad de modificar su resistencia, y por tanto, las arteriolas son el principal factor determinante de la PAM. Estos vasos tienen una importante cantidad de células de músculo liso que puede relajarse y aumentar el radio del vaso (vasodilatación) o contraerse y disminuirlo (vasoconstricción); este músculo posee actividad espontánea llamada tono miogénico, el cual es modificado de acuerdo a señales externas proveniente de la inervación de los vasos o sustancias químicas. Tienen paredes muy fuertes capaces de ocluir completamente la luz del vaso, o también, de dilatarse y resguardar el flujo sanguíneo a demanda tisular; gracias a estas arteriolas puntualmente controladas, la sangre es entregada a los capilares.

Los capilares consisten, únicamente, en una capa de endotelio y su función es intercambiar gases, nutrientes, electrolitos, hormonas y otras sustancias entre la sangre y el líquido intersticial, para lo cual, este endotelio cuenta con una numerosa cantidad de poros permeables al agua y a otras moléculas pequeñas; el área que ocupan estos es la más amplia del cuerpo humano, alcanzando 2500 cm^2 de sección transversal (Guyton & Hall, 2011).

Una vez que la sangre intercambió sustancias con el intersticio celular, las vénulas colectan la sangre desde los capilares y gradualmente coalescen hasta formar progresivamente las grandes venas.

Las venas transportan la sangre de vuelta al corazón para que sea eyectada nuevamente; estos vasos funcionan como el mayor reservorio de sangre de todo

el cuerpo dado a su baja presión intravascular (con respecto a las arterias) y sus delgadas paredes (**Figura 12, derecha**).

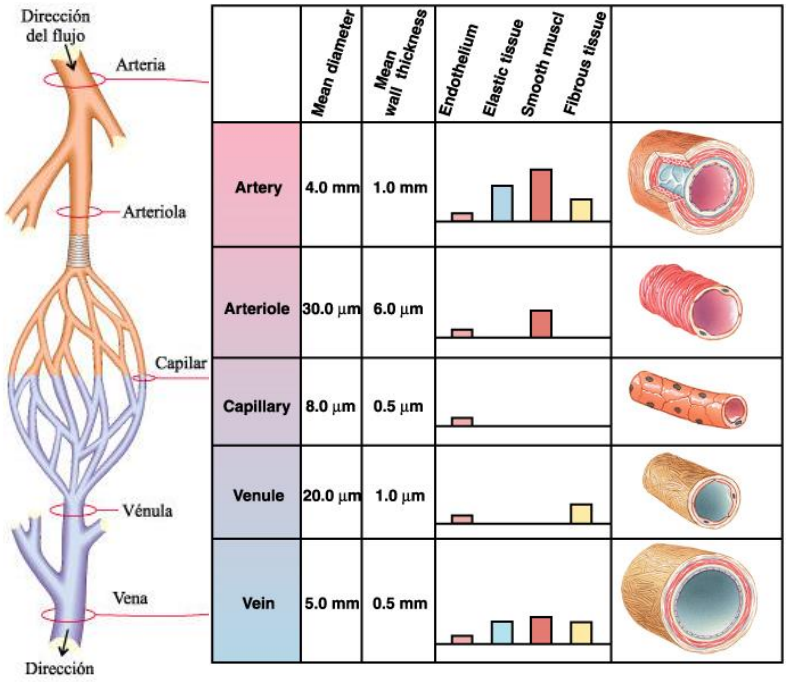

Figura 12. *Sistema vascular. Una vez que el volumen sanguíneo ha sido eyectado por el ventrículo, llega hacia las arterias, pasa a las arteriolas, luego a los capilares donde se realiza el intercambio de nutrientes, gases y productos de desechos, los cuales son recolectados hacia las vénulas, confluyendo y formando venas que regresan la sangre al corazón (izquierda). Las características mecánicas, de diámetro y pared de cada elemento son mostradas (derecha) (De anatomía.org.cr).*

Presión arterial

La presión arterial (PA) es la fuerza que ejerce la sangre contra las paredes de las arterias cuando es eyectada por los ventrículos (Widmaier et al., 2004; Guyton & Hall, 2011; Boron, 2012).

A la presión arterial máxima alcanzada durante la sístole se le llama ***presión arterial sistólica*** (PAS) y a la mínima presión durante la diástole ventricular se le conoce como ***presión arterial diastólica*** (PAD).

La diferencia entre la presión sistólica y la presión diastólica se le llama presión del pulso y se puede sentir como una pulsación en las arterias radial, cubital, carótida,

etc.; la magnitud de esta presión es determinada por el volumen/minuto, la velocidad de eyección y la complianza arterial.

La presión arterial media (PAM), se mide sumando a la PAD, un tercio de la presión del pulso o diferencial. Ésta es la presión de perfusión tisular, es decir, la presión a la cual la sangre es conducida y entregada hacia los tejidos.

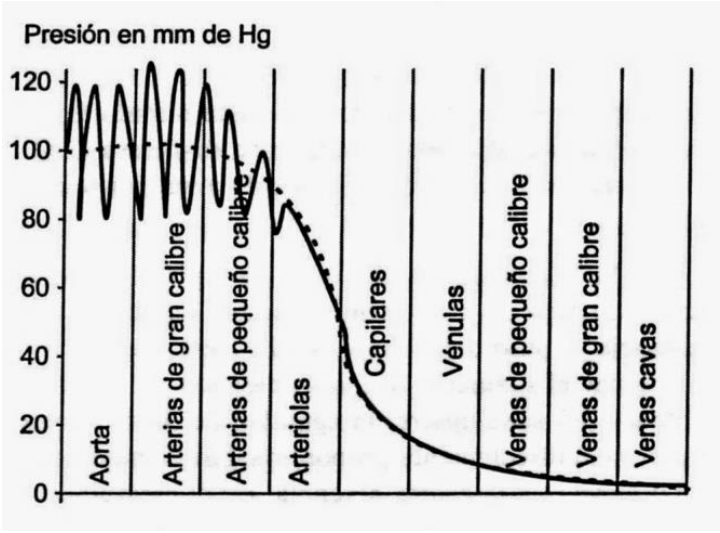

***Figura 13**. Presión sistólica y diastólica a lo largo del sistema vascular. En la aorta la PAS es de 120 mmHg y la PAD de 80 mmHg, conforme se acerca a las arteriolas ambas presiones se igualan y caen hasta 40 mmHg, disminuyen hasta 20 mmHg en los capilares y se acercan a 0 en las vénulas y venas (Guyton AC, Hall JE. 2011. Textbook of medical physiology. Elsevier Saunders. 12va ed. Cap 14.pp: 157).*

Control de la PA

La regulación de la PA puede ser a corto o largo plazo; los mecanismos reflejos neuronales son los principales responsables de la variabilidad a corto plazo y la activación del eje renina-angiotensina-aldosterona, producción de óxido nítrico, hormona antidiurética, entre otros, determinan la variabilidad a largo plazo o circadiana.

Los mecanismos de control local de la PA son independientes del efecto hormonal o el control nervioso, e incluyen sólo a aquellos que permiten modificar las propias resistencias arteriolares de un tejido debido a la presencia de agentes autócrinos y parácrinos, estos fenómenos son: la hiperemia activa, la autorregulación del flujo, la hiperemia reactiva y la respuesta local ante una lesión, los cuales se explican a continuación.

Cuando la tasa metabólica de un tejido aumenta, éste incrementa su flujo sanguíneo, proceso conocido como hiperemia activa, a causa de la relajación del músculo liso arteriolar por acción de los cambios químicos locales del líquido extracelular circulante (**Figura 14**); el O_2 disponible disminuye, aumenta el CO_2 y adenosina (metabolismo ATP), se produce ácido láctico lo que disminuye el pH, aumenta la concentración de potasio, de eicosanoides (de la membrana de fosfolípidos) y bradicinina, y también aumenta la osmolaridad por las sustancias de alto peso molecular. Este mecanismo es sumamente eficiente para aumentar el flujo sanguíneo de manera local y se ha observado principalmente en el músculo esquelético, el músculo cardiaco y algunas glándulas.

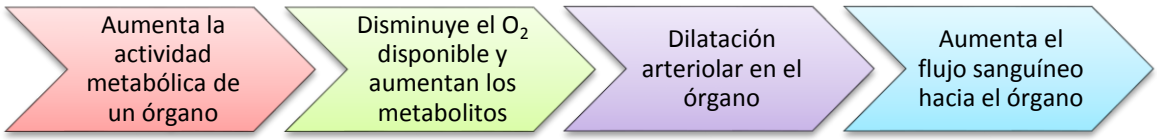

***Figura 14**. Hiperemia activa, como mecanismo de control de flujo hacia un órgano, se coloca la serie de sucesos que permiten aumente el flujo sanguíneo ante la actividad.*

Estos cambios también pueden ocurrir cuando existe un cambio en la PA, y los cambios en la resistencia vascular se modifican; si la PA disminuye, al disminuir también el aporte de sangre al tejido, el O_2 disminuye, el CO_2, H^+ y metabolitos no son removidos del tejido por la sangre actuando sobre las arteriolas, similar a la hiperemia activa, pero sin aumento de la tasa metabólica (**Figura 15**). Por otro lado, cuando la presión aumenta, se distienden las paredes arteriales y ellas responden contrayéndose, cambios conocidos como respuestas miogénicas.

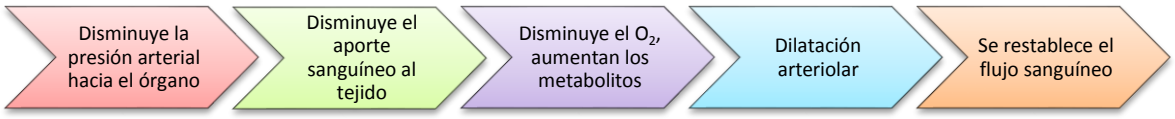

***Figura 15**. Autorregulación del flujo sanguíneo. Ante una disminución de la presión arterial y por tanto del flujo que llega a un tejido, disminuye el O_2, aumentan los metabolitos, generando vasodilatación y restableciendo el flujo sanguíneo.*

La hiperemia reactiva, es el fenómeno en el cual, una vez restablecido el flujo sanguíneo hacia un órgano que se encontraba completamente ocluido, éste aumenta en gran medida. Muchos se ha discutido sobre los efectos perjudiciales por esta hiperemia, la sobreproducción de especies reactivas de oxígeno que lesionan a las células del tejido que recibe nuevamente irrigación. Algo similar resulta con la respuesta ante la lesión, en la cual, el tejido dañado produce distintas sustancias vasomotoras.

Regulación autonómica de la PA

El control extrínseco de los vasos sanguíneos está a cargo del sistema nervioso autónomo, la mayoría de las arteriolas reciben una importante cantidad de fibras postganglionares simpáticas, liberadoras de NA, que se unen a receptores α-adrenérgicos para causar vasoconstricción; la dilatación puede ser llevada a cabo, disminuyendo el grado de descarga de la actividad de estos nervios simpáticos hacia los vasos (**Figura 16**).

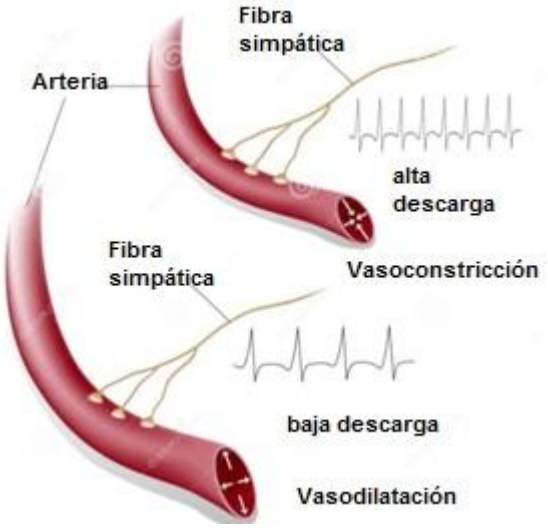

Figura 16. *La vasta inervación simpática de las arterias y arteriolas. Las terminaciones nerviosas simpáticas liberan noradrenalina, uniéndose a receptores tipo alfa y generando vasoconstricción; si la frecuencia de los nervios disminuye entonces permite la vasodilatación vascular (De physiologyonline.physiology.org).*

Estímulos como el frío, el miedo o la pérdida de sangre, aumentan la actividad simpática incrementando las resistencias periféricas y la presión arterial.

Muy importante es el mencionar que, con excepción de algunos casos, no existe inervación parasimpática en los vasos sanguíneos; sin embargo existe una población de neuronas postganglionares del sistema nervioso autónomo que liberan óxido nítrico (NO), una potente sustancia vasodilatadora, estas neuronas han sido descritas en el sistema vascular gastrointestinal y del aparato genital.

Barorreceptor

Existen distintos receptores de presión conocidos como barorreceptores que modifican la hemodinámica cardiovascular de manera refleja y en forma de retroalimentación negativa manteniendo estable la PA a través de un mecanismo amortiguador. Estos reflejos se inician con la activación de estos barorreceptores que responden a la distensión de la pared arterial de los vasos sanguíneos. Durante la sístole cardíaca, el volumen de eyección distiende las paredes arteriales y ésta estimula a los barorreceptores localizados en dos lugares especializados de la aorta y de las carótidas (Mancia et al., 1986). Estos estímulos aferentes llegan hasta el SNC a través de fibras autonómicas, donde se encuentran centros de integración central (núcleo del tracto solitario, centro vasomotor, médula rostroventrolateral, amígdala y puente, entre otros) (Gray et al., 2009), y son los encargados de generar una respuesta eferente que modifica la frecuencia cardíaca, la fuerza de contracción ventricular, la distribución del volumen sanguíneo total y el tono vasomotor, generando cambios hemodinámicos en todo el organismo (Guyenet, 2006).

Como se ha mencionado, tanto la FC como la PA no se encuentran estáticas sino que varía, con cada latido (variabilidad a corto plazo) y a lo largo del día (variabilidad a largo plazo o circadiana) alrededor de un promedio (Mancia et al., 1986; Parati et al., 1988; Guyenet, 2006); distintos estudios en modelos animales de denervación barorreceptora (denervación sino-aórtica) han concluido que la regulación a corto plazo es controlada por los barorreceptores (Thrasher, 2004; Jänig, 2006) y, a largo plazo, por sistemas que no tienden a la habituación ni adaptación (Manning et al., 1985).

Los barorreceptores se encuentran localizados en el cayado aórtico y ambos senos carotideos; su descarga es tónica y solamente se activan cuando las paredes de las arterias de estas zonas se distienden. Histológicamente, la mayor densidad de barorreceptores se encuentra localizada en la túnica externa o túnica adventicia, por lo cual únicamente se activan cuando el aumento de la presión intraluminal deforma la pared del vaso sanguíneo, no así cuando la presión externa aumenta (Aviado, 1955). De esta manera, la respuesta barorrefleja se encuentra influida por la distensibilidad y la elasticidad de la pared del vaso sanguíneo (Coleridge et al., 1984; Zelis et al., 1970) y en general por las características físicas o viscoelásticas de los vasos sanguíneos.

Sin embargo, existen características importantes que diferencian a los barorreceptores que se encuentran en el seno aórtico con respecto al carotideo. Los barorreceptores del seno aórtico tienden a encontrarse en la unión de la túnica media con la túnica externa del vaso (Heesch, 1984). La presión umbral o inicial es de 95 mmHg, y su curva de PA tiende a ir a la derecha, lo que indica menor sensibilidad ante cambios mínimos de PA pero sí ante cambios máximos y súbitos como mecanismo antihipertensivo (Manning et al., 1985).

En el seno carotideo, existe una menor cantidad de fibras de músculo liso y una mayor cantidad de colágeno y fibras elásticas (86% frente al 74% del resto de la carótida) (Bagshaw, 1971). La presión a la que comienzan a responder es de 60 mmHg y alcanza su máximo a una presión intraluminal de 175-200 mmHg (Aviado, 1955; Heymans, 1958), lo que confiere un mecanismo neuroprotector.

Los barorreceptores censan los cambios de volumen sanguíneo que distorsionan la pared vascular y esta señal mecánica se transforma en una señal eléctrica que viaja por vías autónomas aferentes (IX y X nervios craneales) hasta el núcleo del tracto solitario (NTS) (Seagard et al., 1999) y luego a la médula rostroventrolateral (MRVL). Algunas fibras axónicas se dirigen al núcleo intermedio lateral de la médula espinal (donde se encuentran neuronas simpáticas preganglionares) que modulan la secreción adrenérgica de la médula suprarrenal y noradrenérgica hacia el corazón (reflejo cardiosimpático) y los vasos sanguíneos (reflejo vasosimpático) (**Figura 17**). En el bulbo y el tercio inferior del puente, existe parte de la sustancia

reticular que alberga el centro vasomotor encargado de regular el tono vascular, que consta de dos áreas, una localizada en la región anterolateral bulbar que es vasoconstrictora, y una localizada en el haz del tracto solitario, que llega hasta el NTS (Seagard et al., 1999) y es vasodilatadora con aferencias del vago y el glosofaríngeo (Estañol et al., 2009).

En su regulación, también interviene el mesencéfalo, el hipotálamo, la corteza frontoorbitaria, el cuerpo calloso, la amígdala, el hipocampo, la ínsula y la sustancia periacueductal, que se activa cuando hay ansiedad, defensa y miedo y se conecta con la MRVL; así, los estímulos somatosensoriales son capaces de alterar la PA y la FC y se las ha denominado "cambios originados por el comando central", cuyo objetivo es controlar de manera dinámica la FC, la contractilidad ventricular, la resistencia periférica total y el volumen sanguíneo sistémico ante cambios externos no mediados por el barorreceptor.

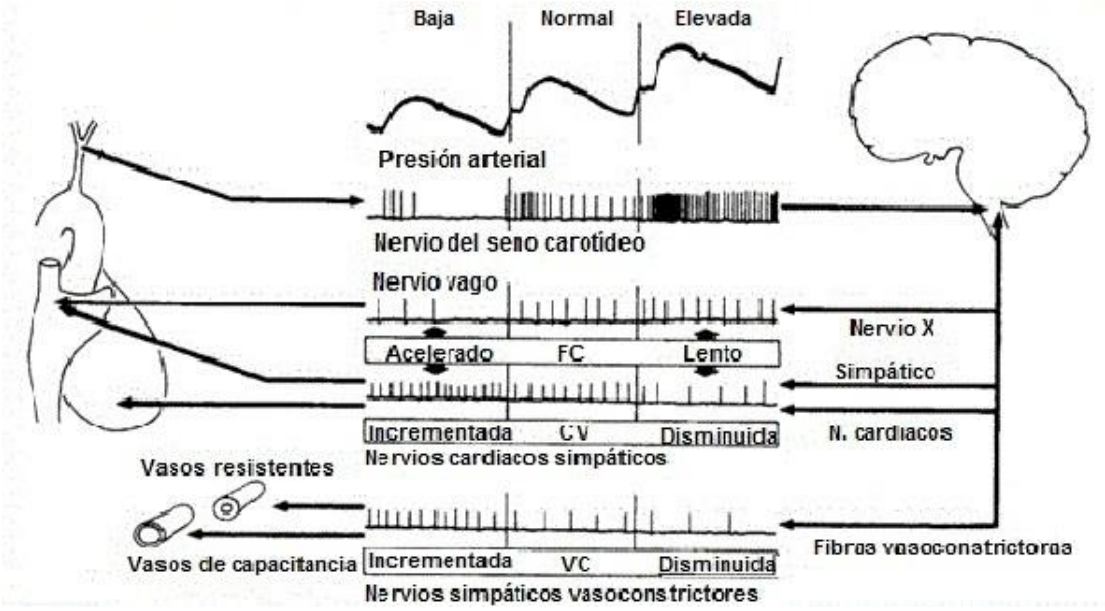

Figura 17. *Reflejos cardiovasculares. Se visualiza la vía aferente (seno carotideo) y las terminaciones eferentes (cardiovasculares). Se puede observar el efecto de estimulación del seno carotideo sobre la FC, la PA, la contractilidad miocárdica y el tono vasomotor. Cuando aumenta la PA, aumenta la descarga del seno carotideo y como resultado disminuye la FC, la contractilidad ventricular (CV) y la vasoconstricción periférica (VC), con el objetivo de disminuir la PA (Traducido de Schmidt RF and Thews G. (1989). Human Physiology, 2ºed.New York: Springer-Verlag).*

Como muchos receptores tónicos, los barorreceptores tienen la capacidad de reajustarse o recalibrarse (Shoukas & Sagawa, 1973) al presentarse un aumento o

decremento sostenido de la PA, esto lo logra al modificar el umbral de activación, disminuyendo la sensibilidad y la frecuencia máxima de descarga (Heymans et al., 1951; Koushanpour & Kenfield, 1981; Thrasher, 2002, 2005). Dichos mecanismos pueden causar degeneración de las terminales nerviosas (Estañol et al., 2009) y el fallo del barorreceptor. Si la presión aumenta y se mantiene constante, el mayor porcentaje de adaptación del barorreceptor ocurre dentro del primer minuto, al disminuir su capacidad para amortiguar cambios pequeños de la PA cuando ésta ya se encuentra elevada de los 5 a los 15 minutos (Chapleau et al., 1993).

La participación del sistema parasimpático y simpático ha sido ampliamente descrita, se encuentran estrechamente ligados, si uno se activa el otro se inhibe y viceversa, y estos cambios son recíprocos y simultáneos (Glick et al., 1965; Thrasher, 2005) y son los responsables de los reflejos cardiovasculares llamados cardiovagal, cardiosimpático y vasosimpático.

Reflejo cardiovagal: Cuando se estimula directamente el seno aórtico o carotideo, se genera disminución de la FC y por lo tanto de la PA de manera inmediata. Cuando se estimulan los nervios vagos directamente, las fibras nerviosas eferentes de los propios nervios situados en las aurículas cardíacas y el sistema de conducción, sobre el NSA, generan inhibición de las células marcapaso causando bradicardia (Glick et al., 1965). Se ha descrito que el reflejo del seno carotideo aumenta la capacitancia venosa sistémica en un 30-40% por cada 25 mmHg de aumento de la PA como estímulo sobre el barorreceptor, al modificar la precarga y con ello el gasto cardíaco, pero sin tener influencia sobre la distensibilidad arterial o vascular sistémica (Shoukas & Sagawa, 1973).

Reflejo cardiosimpático: Cuando los barorreceptores cardiopulmonares y de las paredes arteriales detectan una disminución en el volumen sanguíneo que distiende los vasos sanguíneos, activan este reflejo, que estimulan al sistema nervioso simpático para que la FC aumente, con ello, el gasto cardíaco y se produce vasoconstricción del sistema arterial y venoso (Munch, 1987); el resultado neto es un efecto vasopresor generalizado que permite mantener la PA sistémica. Además, algunos investigadores han estudiado y han demostrado que la despolarización de los nervios simpáticos del corazón se modificaba en cada una

de las fases del ciclo cardíaco, aumentando durante la sístole (para aumentar el inotropismo ventricular) y disminuyendo durante la diástole (permitiendo la libre capacitancia y llenado sanguíneo) (Downing, 1963; Davies et al., 1999). Zelis y Ninomiya (1970) han demostrado una correlación directa entre el grado de actividad simpática y el aumento de la presión aórtica media.

Reflejo vasosimpático: Existe una correlación directa de la PA sistólica y el gasto cardíaco, mientras que la PA diastólica con probabilidad se relaciona directamente con las características mecánicas de la pared arterial y el tono vasomotor (Heymans et al., 1951); este tono se debe a la descarga en reposo de las aferencias simpáticas barosensibles que se sincroniza con el pulso arterial y la respiración (Dempsey, 2002; Jänig, 2003; Vallbo et al., 2004). Es especialmente importante para el cambio de posición, cuando un organismo pasa del estado supino al ortostatismo, ya que es el encargado de redistribuir el flujo sanguíneo para evitar la hipotensión contribuyendo a la tolerancia ortostática (**Figura 18**). El incremento de la actividad barorreceptora causada por un aumento de la PA inhibe el efecto vasomotor eferente y permite el descenso de la PA (Okazaki et al., 2005).

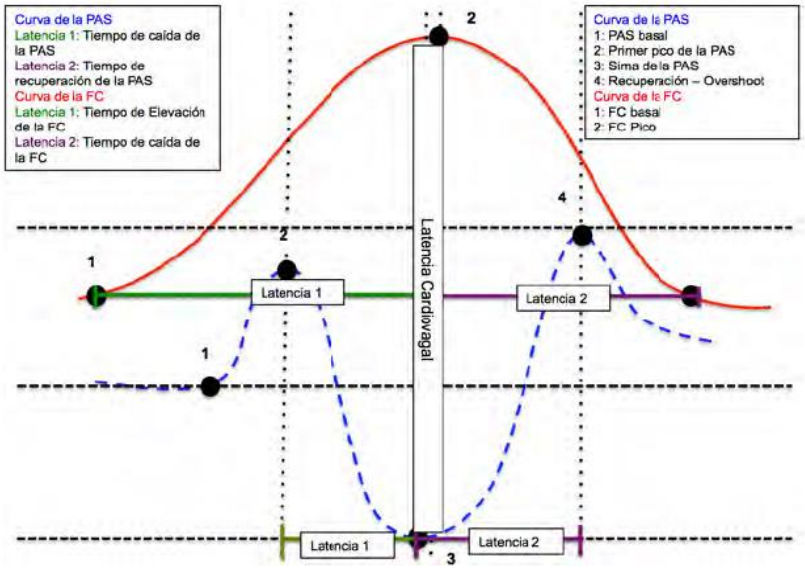

***Figura 18**. Se esquematiza el comportamiento normal de las latencias de la presión arterial sistólica (curva discontinua) y la frecuencia cardiaca (curva continua) durante la bipedestación activa (Modificado de Malamud-Kessler et al., (2013). Comportamiento del barorreflejo en pacientes con síncope vasovagal durante el ortostatismo activo, Rev Neurol; 57: 199-206).*

Además, hay que diferenciarlo de un reflejo conocido como venoarteriolar, que es axo-axónico, se encarga también de regular el flujo sanguíneo tisular y se activa cuando la presión venosa intraluminal aumenta a más de 25 mmHg, lo que provoca que las resistencias vasculares cutáneas, subcutáneas y musculares aumenten de igual magnitud, para disminuir el flujo sanguíneo arterial hasta en un 40% (Okazaki et al., 2005; Mukkamala et al., 2003).

Quimiorreceptor

Los quimiorreceptores son receptores sensoriales que monitorizan la composición química de la sangre. Están localizados principalmente cerca de los barorreceptores del seno carotideo y del arco de la aorta en pequeñas estructuras llamas cuerpos carotideos y cuerpos aórticos, respectivamente. Estos quimiorreceptores detectan cambios en el nivel sanguíneo de O_2, CO_2 y H^+. La hipoxia, la acidosis o la hipercapnia llevan a la estimulación simpática de las arteriolas y venas produciendo vasoconstricción y un incremento en la PA. Estos quimiorreceptores además proveen aferencias al centro respiratorio para ajustar la frecuencia de ventilación.

Mecanismos de control de la presión arterial a largo plazo

Sistema renina-angiotensina-aldosterona

Cuando cae el flujo sanguíneo sistémico, esta hipovolemia es censada a nivel renal en el aparato yuxtaglomerular, y éstos secretan renina hacia el torrente sanguíneo. En consecuencia, la renina actúa sobre el angiotensinógeno para producir angiotensina I (Ang I) y las enzimas convertidores de angiotensina (ECA) actúan sobre Ang I para producir la hormona activa Ang II, la cual eleva la PA por dos vías, generando vasoconstricción periférica y estimulando la secreción de aldosterona de la médula suprarrenal, la cual incrementa la reabsorción de sodio y agua en el riñón para aumentar el volumen sanguíneo circulante (**Figura 19**).

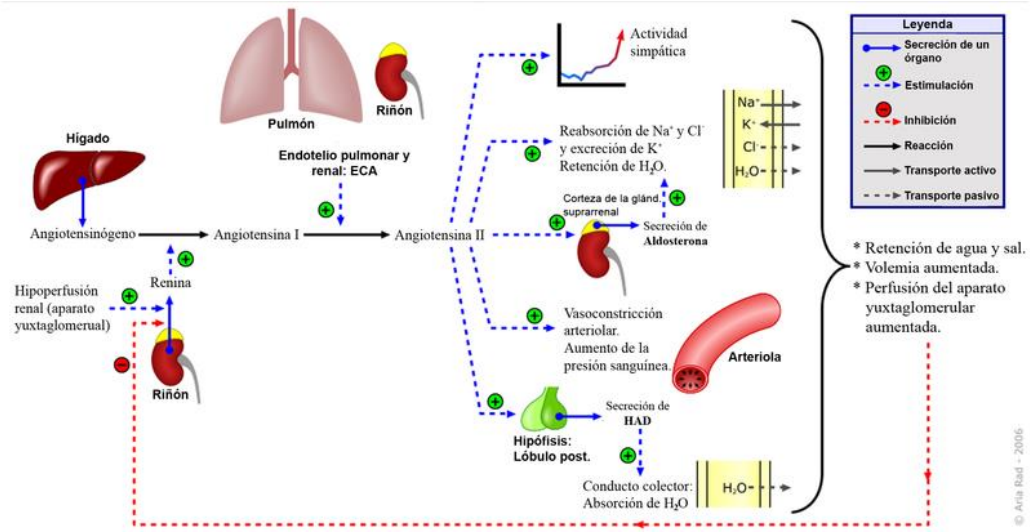

***Figura 19**. Eje Renina-Angiotensina-Aldosterona. La disminución de la concentración de sodio es censada por el sistema yuxtaglomerular renal que produce renina y convierte el angiotensinógeno producido en el hígado en angiotensina I, la cual es convertida en angiotensina II por la ECA (enzima convertidora de angiotensina); la cual tiene múltiples funciones encaminadas a aumentar la PA, como la secreción de aldosterona, para retener agua y sodio (De esacademic.com)*

Otras hormonas implicadas

Una hormona de suma importancia es la vasopresina (hormona antidiurética, HAD), la cual es liberada en la sangre desde la neurohipófisis; es producida por el hipotálamo y liberada en respuesta a la deshidratación y a la disminución del volumen sanguíneo. Entre otras acciones, la HAD produce vasoconstricción, que incrementa la PA (**Figura 20**).

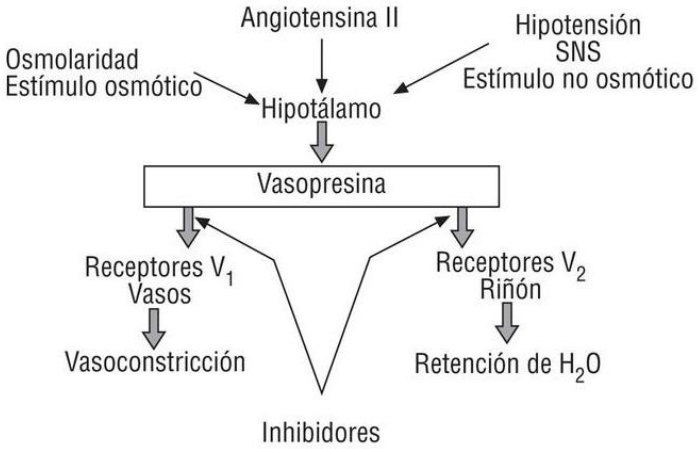

***Figura 20**. La hipotensión, la hiperosmolaridad y la angiotensina actúan sobre el hipotálamo para que se secrete hormona antidiurética (ADH) o también conocida como vasopresina, que actúa a través de los receptores V1 en los vasos sanguíneos generando vasoconstricción y en los V2 renales promoviendo la retención de agua (De lookfordiagnosis.com).*

Finalmente, una hormona secretada por la aurícula cardiaca es el péptido natriurético auricular (**Figura 21**) cuya función principal es promover la pérdida de sal y agua por el riñón y así disminuir el volumen sanguíneo circulante.

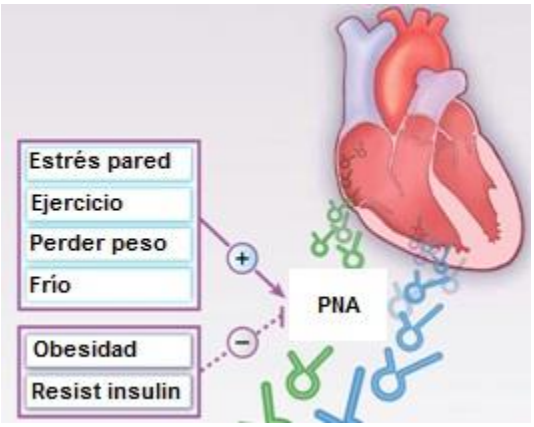

Figura 21. *Secreción del péptido natriurético auricular (PNA) ante estrés de la pared cardiaca auricular, el ejercicio, la pérdida de peso y la exposición al frío; por el contrario, la obesidad y la resistencia insulínica inhiben su producción (De ajpheart.physiology.org).*

En la **Tabla 2**, se realiza una breve descripción de los mecanismos humorales implicados en la regulación de la presión arterial y como afectan a ésta, sin embargo se debe tener en consideración que algunas moléculas pueden ejercer un efecto diverso de acuerdo al tipo de tejido en el cual actúen y el receptor al que se unan.

Factores de PA	***Hormona***	***Efecto sobre PA***
	Gasto cardiaco	
↑FC y ↑Contractilidad	Noradrenalina Adrenalina	↑PA
	Resistencias periféricas	
Vasoconstricción	Angiotensina II	↑PA
	HAD	
	Noradrenalina	
	Adrenalina	
Vasodilatación	PNA	↓PA
	Adrenalina	
	NO	
	Volumen sanguíneo	
↓Volumen sanguíneo	Aldosterona	↑PA
	HAD	
↑Volumen sanguíneo	PNA	↓PA

Tabla 2. *Regulación hormonal de la presión arterial. PA: presión arterial; FC: frecuencia cardiaca; PNA: péptido natriurético auricular; NO: óxido nítrico; HAD: hormona antidiurética (Tomada de Constanzo LS. 2011. Fisiología cardiovascular. MCGraw-Hill).*

DIABETES MELLITUS

Definición

La diabetes mellitus es un trastorno metabólico caracterizado por hiperglucemia crónica y trastornos del metabolismo de los carbohidratos, las grasas y las proteínas como consecuencia de anomalías de la secreción o del efecto de la hormona insulina (Beaglehole & Lefébvre, 2015).

Existen diversos tipos de diabetes; la diabetes de tipo 1 (DM 1) generalmente se presenta en la niñez o la adolescencia; y se debe a la insuficiente producción de insulina por las células tipo β de los islotes de Langerhans del páncreas endócrino; dado que la insulina, permite la expresión de transportadores de glucosa (GLUT-4) en el tejido adiposo y muscular, si ésta no se encuentra en cantidades normales, los niveles séricos de glucosa aumentan y se mantienen así por períodos prolongados (**Figura 22**).

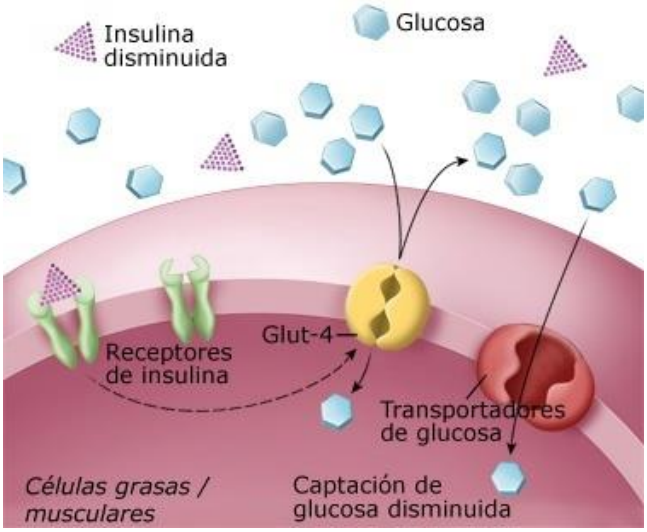

Figura 22. *DM 1, en ella se presenta disminución en la producción de insulina, menos expresión de transportadores de glucosa del tejido adiposo y muscular y por tanto hiperglucemia prolongada (De anu4bindu.wordpress.com).*

La diabetes mellitus tipo 2 (DM 2) aparece, por lo general, en la vida adulta y está relacionada con la obesidad, la inactividad física y la inadecuada alimentación. Es la forma más común de diabetes (alrededor del 90% de los casos en el mundo) y su patología es tan compleja que varios mecanismos

funcionales se encuentran alterados en distintos tipos celulares, como tejido muscular, adiposo, sistema inmune, nervioso, etc. En ella, se produce una cantidad de insulina adecuada, pero las células sobre las cuales debe actuar son “resistentes” (fenómeno conocido como resistencia a la insulina) a su efecto y por tanto los transportadores de glucosa necesarios no son expresados (**Figura 23**).

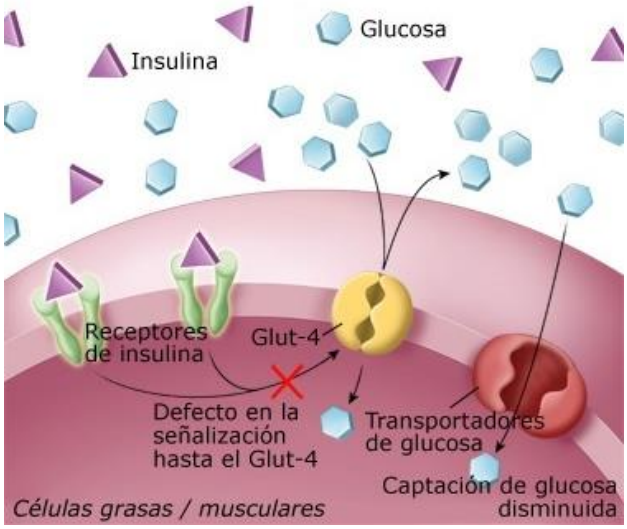

Figura 23. *DM 2, en ella, la concentración de insulina es normal pero las células presentan resistencia a su estímulo, por tanto hay menos expresión de transportadores de glucosa y se genera hiperglucemia (De anu4bindu.wordpress.com).*

Otras formas de esta enfermedad son la diabetes del embarazo o gestacional (presentado por la acción de hormonas contra-insulínicas, como el lactógeno placentario, que se presenta del 4 al 10% de los embarazos y predispone a padecer DM 2 en un 30-60%) (Danaei et al., 2011) y cuadros con causas más raras como síndromes genéticos (diabetes tipo MODY, diabetes lipoatrófica, Síndrome de Rabson-Mendenhall), enfermedades pancreáticos (pancreatitis crónica, pancreatectomía, hemocromatosis, neoplasias), fibrosis quística, exposición a ciertos medicamentos o virus, etc.

También se han definido ciertos estados intermedios de hiperglucemia (trastorno de la glucosa en ayunas o trastorno de la tolerancia a la glucosa, **Figura 24**); los cuales pueden progresar y convertirse en diabetes franca, pero con las medidas de prevención adecuadas se evita el surgimiento de esta enfermedad.

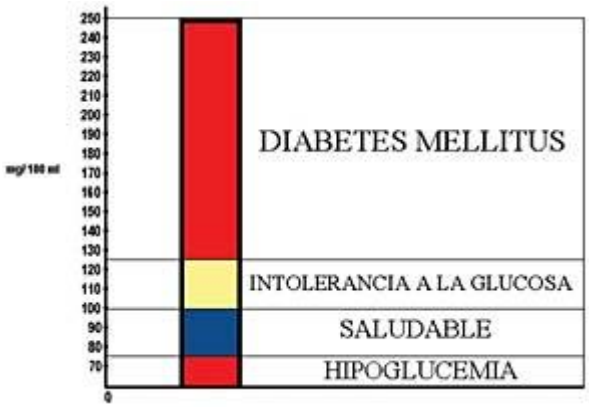

***Figura 24**. Se esquematiza la relación entre el nivel de glucosa sérico (mg/dl) y la clasificación de las alteraciones de la glucemia. Una glucemia de entre 100 y 130 mg/dl es considerada como intolerancia a la glucosa (antes conocido como estado pre-diabético) (De fundaciónintegrar.com).*

Por lo tanto, el objetivo principal del tratamiento es reducir las concentraciones elevadas de azúcar en la sangre a parámetros normales y mantenerlos estables para mejorar la sintomatología y prevenir o demorar la aparición de las complicaciones. Para alcanzar este objetivo se requiere del compromiso de los trabajadores de la salud, un sistema de asistencia sanitaria con un enfoque completo, coordinado y centrado en las necesidades de los pacientes.

Datos epidemiológicos

En el año 2000, existían en el mundo alrededor de 171 millones de personas diabéticas, para el año 2011, se duplicó esta cifra, cuantificándose más de 347 millones de diabéticos (Danaei et al., 2011). De este gran número de casos, año con año fallecen aproximadamente 1.5 millones (OMS, 2012) de personas y se espera aumente progresivamente. Más del 80% de las defunciones se registran en países de bajos ingresos y en vías de desarrollo (Mathers & Loncar, 2006).

En los países en vías de desarrollo, son las personas de mediana edad y que se encuentran en la etapa económica más productiva, los más afectados.

Se espera que en los próximos 25 años, el número de personas con diabetes se vuelva a duplicar; con un incremento de más del 150% en los países en vías de desarrollo. Estas proyecciones se basan en consideración al crecimiento poblacional y a la población anciana; también se toma en cuenta las tendencias

de urbanización, ya que la población urbana tiende a ser menos activa físicamente y presenta mayores índices de sobrepeso y obesidad.
Según proyecciones de la OMS, la diabetes será la séptima causa de mortalidad mundial para el año 2030 (OMS, 2011).

Datos de la Asociación Americana de Diabetes (ADA)

En el año 2012, 29.1 millones de estadounidenses (9.3% de la población) padecían diabetes; su prevalencia en adultos de >20 años de edad era del 12.3% y con una incidencia anual de 1.7 millones de casos.
Lo que respecta a pre-diabetes o intolerancia a la glucosa, durante el mismo año, 86 millones de estadounidenses mayores de 20 años de edad fueron diagnosticados con este estado, siendo 7 millones más que en 2010.
La diabetes fue la séptima causa de muerte en Estados Unidos causando 69.071 muertes, y contribuyendo a 234.051 defunciones como causa secundaria (ADA, 2014).

Epidemiología en México

Respecto al crecimiento de esta enfermedad en México, de 1998 al 2012, se ha observado un incremento en un 4.7%, con una tasa de morbilidad de 342.1 a 358.2 casos por cada 100 mil habitantes. El sexo más afectado resulta ser el femenino con un 59% de los casos, y de los 50-59 años el grupo etario más afectado (Boletín Epidemiológico de México, 2013).
Según estas cifras, se espera que para el año 2030, el número de casos aumente a un 37.8% en la población general y a un 23.9% la tasa de morbilidad asociada.
Cifras preliminares emitidas por el Instituto Nacional de Estadística y Geografía en 2013, denotan que esta enfermedad constituyó la segunda causa de muerte en la población mexicana (INEGI, 2013).
Un estudio de micro-costeo gubernamental, reporto un gasto anual en costos directos de atención médica (en dólares) de personas diabéticas de $452, 064, 988; un costo promedio anual por paciente de $ 3,193.75, correspondiendo

$2,740.34 para el paciente sin complicaciones y $3,550.17 para el paciente con complicaciones (Boletín epidemiológico de México, 2013).

Los estados con una mayor incidencia de DM 2 son Baja California norte, Tamaulipas, Chihuahua, Sinaloa, Durango, San Luis Potosí, Guadalajara y el Distrito Federal tanto para en el sexo masculino (**Figura 25**) como para el sexo femenino (**Figura 26**). Sin embargo, cabe destacar que esta estadística es solamente una aproximación, ya que se estima sean los Estados con un mayor índice de pobreza los más afectados, pero el número de casos podría no representar la realidad.

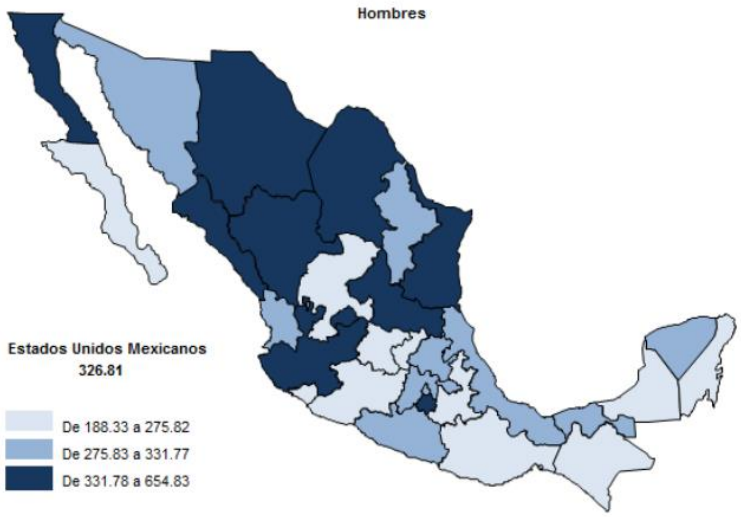

Figura 25. *Incidencia de diabetes mellitus por entidad federativa en hombres en 2011 (por cada 100 habitantes) (Tomada de www.inegi.org.mx).*

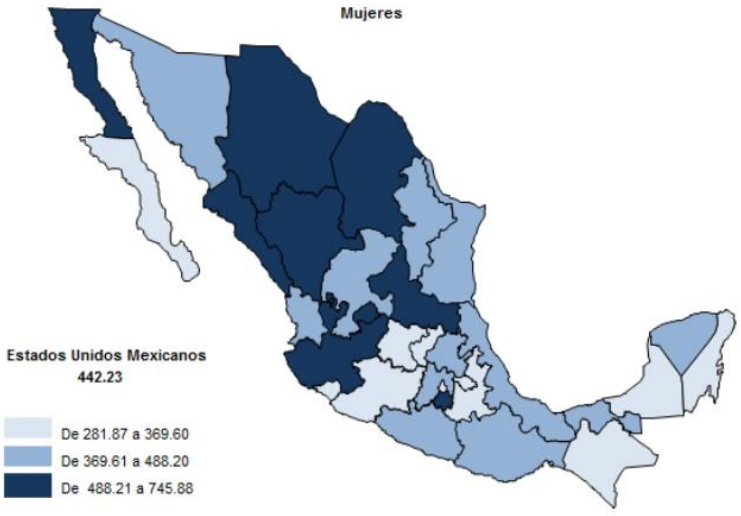

Figura 26*. Incidencia de diabetes mellitus por entidad federativa en mujeres en 2011 (por cada 100 habitantes) (Tomada de www.inegi.org.mx).*

Factores de riesgo

DM 1. Los factores de riesgo asociados a la DM 1 son: tener antecedentes heredo-familiares (padres o hermanos) con DM 1, ser del sexo masculino, los caucásicos, afroamericanos, hispanos, europeos del norte y del mediterráneo, la ablactación temprana, y sobre todo, padecer enfermedades autoinmunes como enfermedad de Hashimoto, de Graves, de Addison, anemia perniciosa, vitíligo, entre otras.

DM 2. Se encuentra en riesgo toda aquella población sedentaria, con sobrepeso u obesidad, ya que el aumento de peso y la falta de actividad física se asocian a resistencia a la insulina. También la etnicidad es un importante, ya que las tasas de incidencia más altas se han dado en las personas de origen asiático y africano, así como en los indígenas de las Américas. Los estudios han demostrado que la gente que tienen historia familiar de DM 2 en línea directa, como en uno de sus padres o hermanos, tienen un mayor riesgo de desarrollar diabetes. Las mujeres que desarrollaron diabetes durante el embarazo están en mayor riesgo de padecer DM 2 años después del embarazo.

Diagnóstico

De acuerdo a la norma oficial mexicana (NOM-015-SSA2-2010) “Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus”, se establece el diagnóstico de diabetes, si se cumple con cualquiera de los siguientes criterios (NOM, 2010):

a) Presencia de síntomas clásicos (polidipsia, polifagia, poliuria y/o pérdida de peso).
b) Glucemia plasmática casual >200 mg/dl (11,1 mmol/l).
c) Glucemia plasmática en ayuno >126 mg/dl (7 mmol/l) medida en dos ocasiones aleatorizadamente.
d) Glucemia >200 mg/dl (11,1 mmol/l) a las dos horas después de una carga oral de 75 g de glucosa disuelta en agua (**Figura 27**), se puede realizar una curva de tolerancia a la glucosa que indicaría alteraciones en el metabolismo de la misma.

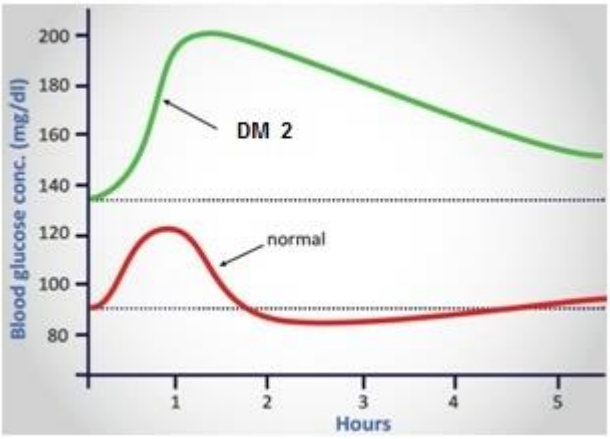

Figura 27. *Curva de tolerancia a la glucosa, obtenida después de la ingesta de 75 gr de glucosa en un sujeto con un metabolismo normal de los carbohidratos (inferior) y con DM 2 (superior) (De dmsjournal.com).*

La American Diabetes Society establece además que se hace diagnóstico de diabetes en pacientes con una hemoglobina glucosilada (Hb_{A1C}) (**Figura 28**) mayor a 6.5% (ADA, 2012), permitiendo evaluar los niveles de glucosa plasmática en los últimos 3 meses (**Figura 29**).

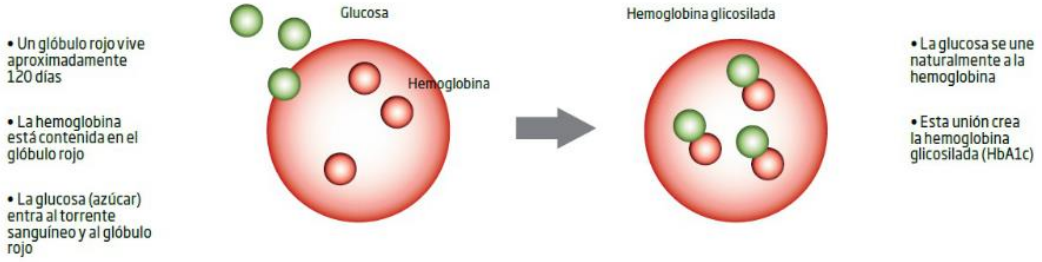

Figura 28. *Se ejemplifica la formación de hemoglobina glucosilada (Hb_{A1C}), la cual permite estimar el nivel medio de glucosa sérica en los últimos 3 meses (De elhospital.com).*

	HbA_{1c}	Glucosa sérica	
		mg/dL	mmol/L
action suggested	14.0	380	21.1
	13.0	350	19.3
	12.0	315	17.4
	11.0	280	15.6
	10.0	250	13.7
	9.0	215	11.9
good	8.0	180	10.0
	7.0	150	8.2
excellent	6.0	115	6.3
	5.0	80	4.7
	4.0	50	2.6

Figura 29. *Se muestra la relación entre la hemoglobina glucosilada (columna de la izquierda) y el nivel de glucosa sérica (mg/dl, columna central; y en mmol/L, columna de la derecha) (De estudiabetes.com)*

Complicaciones

A corto plazo, la hiperglucemia modifica la osmolaridad plasmática causando sed intensa y por tanto aumento de la ingesta de líquidos (polidipsia), con ello también aumento de la frecuencia urinaria (poliuria), como las células no obtienen el requerimiento energético necesario esto se expresa como aumento del apetito y la ingesta de alimentos (polifagia), dado que las células no pueden utilizar la glucosa plasmática, comienzan a metabolizar proteínas y ácidos grasos por lo cual se presenta pérdida de peso.

Sin embargo, la hiperglucemia prolongada, la resistencia insulínica y otros factores asociados al tejido adiposo (como la producción de citocinas), generan procesos inflamatorios crónicos y alteraciones en la funcionalidad de tejidos como los que componen a los vasos sanguíneos, de tal manera que las complicaciones más frecuentemente asociadas son la microangiopatía en los vasos retinianos, del riñón y periféricos.

La diabetes aumenta el riesgo de cardiopatía y enfermedad vascular cerebral (EVC); de hecho, un 50% de los pacientes diabéticos mueren de enfermedad cardiovascular (principalmente cardiopatía y EVC) (Morrish et al., 2001).

La neuropatía periférica que afecta a los miembros inferiores combinada con la reducción del flujo sanguíneo (disfunción endotelial) incrementa el riesgo de úlceras en los pies; junto a las alteraciones en el sistema inmunitario, permite la proliferación de agentes patógenos, y por tanto infecciones graves, además se retrasa el proceso de cicatrización y culmina en amputaciones.

La retinopatía diabética es una causa importante de ceguera, y es la consecuencia del daño de los pequeños vasos sanguíneos de la retina que se va acumulando a lo largo del tiempo y generan desprendimiento de retina. (OMS, Global Data on visual impairments, 2012).

La nefropatía diabética se encuentra entre las principales causas de insuficiencia renal crónica a nivel mundial (ADA, 2012) generando el mayor número de decesos.

De hecho, se considera que tan solo por tener DM 2, el riesgo de muerte es al menos dos veces mayor que en las personas sanas (Roglic et al., 2005).

Prevención

Se ha demostrado que medidas simples relacionadas con el estilo de vida son eficaces para prevenir la DM 2 o retrasar su aparición, por lo cual se debe promover que los diabéticos alcancen y mantenga un peso corporal saludable, que se mantengan activos físicamente realizando al menos 30 minutos de actividad regular de intensidad moderada de 5 a 7 días a la semana, consumir una dieta saludable que contenga entre tres y cinco raciones diarias de frutas y verduras y una cantidad reducida de azúcar y grasas saturadas; también, es de suma importancia, evitar el consumo de tabaco, puesto que aumenta el riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares.

MÉTODOS PARA MEDIR LAS SEÑALES BIOLÓGICAS

Los intervalos entre latidos, RR (o interpulso, IIP), del corazón de un sujeto normal, muestran diferencias en longitud que se traducen en cambios en la frecuencia cardiaca (aceleraciones y desaceleraciones); estos cambios en el ritmo siguen ciertos patrones de repetición, por lo que las prolongaciones y acortamientos de los intervalos se repiten de manera cíclica, como sucede en la arritmia sinusal respiratoria, en la cual los IIP siguen el patrón respiratorio; a esto se le llama ***variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC)*** (Malik et al., 1999).

Esta variabilidad se puede calcular con cualquier señal que se identifique como los ruidos cardiacos, las imágenes ecocardiográficas, flujometría Doppler, electrocardiograma (el más utilizado por su costo y fácil acceso), sin embargo otros métodos como el fotopletismográfico permite evaluar la variabilidad latido a latido con gran precisión.

La VFC y la ***variabilidad de la presión arterial (VPA)*** han sido estudiadas y analizadas para poder diagnosticar alteraciones del sistema cardiovascular, (García-García et al., 2000; Campos et al., 2005) gracias a la presencia de diversos equipos biotecnológicos que permiten generar una señal mecánica o eléctrica y registrarla (llamada señal biomédica).

Las señales biomédicas pueden ser evaluadas y representadas según como varían o transcurren en el tiempo (dominio del tiempo) o en la frecuencia en la que oscilan (dominio de la frecuencia). La forma en la cual se pueden observar y analizar es mediante un tacograma, el cual se construye a través de una serie consecutiva de los intervalos en función del tiempo.

Finómetro

Existen métodos que permiten medir, de manera no invasiva, la presión arterial y la frecuencia cardiaca, latido a latido, y otorga información sobre las medidas de las ondas similar a los registros intra-arteriales (Schutte et al., 2004), uno de ellos es el Finómetro (Finometer®, Finapres Medical Systems) (**Figura 30**), el cual ha sido aprobado por la Sociedad Británica de Hipertensión (British Hypertension Society) y la Asociación para el Avance de la Instrumentación Médica (Association for the Advancement of Medical Instrumentation)(Shutte et al., 2004); éste utiliza el método osciloscópico y permite reconstruir la presión braquial desde la medición de la presión de las arterias digitales (Guelen et al., 2003), de hecho Finapres es el acrónimo de FINger Arterial PRESsure (Imholz et al., 1998); las arterias digitales se dilatan o contraen en respuesta al calor, frio, pérdida de sangre, ortostatismo, etc., por lo cual estos fenómenos son disminuidos gracias a la presencia de un algoritmo (Physiocal) (Imholz et al., 1998).

La disponibilidad de este método, el cual es no invasivo, permite evaluar de manera certera la actividad del sistema nervioso autónomo en la respuesta fisiológica ante los cambios posturales (Malik et al., 1998); ya que con los métodos invasivos, normalmente se genera activación simpática.

El Finómetro registra la PA, latido a latido, mediante la captación de la onda del pulso del dedo; posee un dedal que se coloca a nivel de la falange media, el cual permanece insuflado de manera continua igualando la presión intra-arterial digital, impidiendo la distensión de la pared arterial y regulándose automáticamente para provocar colapso venoso y bloqueo del flujo capilar. De este modo, los cambios en el volumen arterial ocasionados por la onda del pulso son captados por sensores pletismográficos localizados en el dedal; a su vez, la presión en el dedal es

medida con un dispositivo electrónico que proporciona una medida del valor absoluto de la presión arterial braquial.

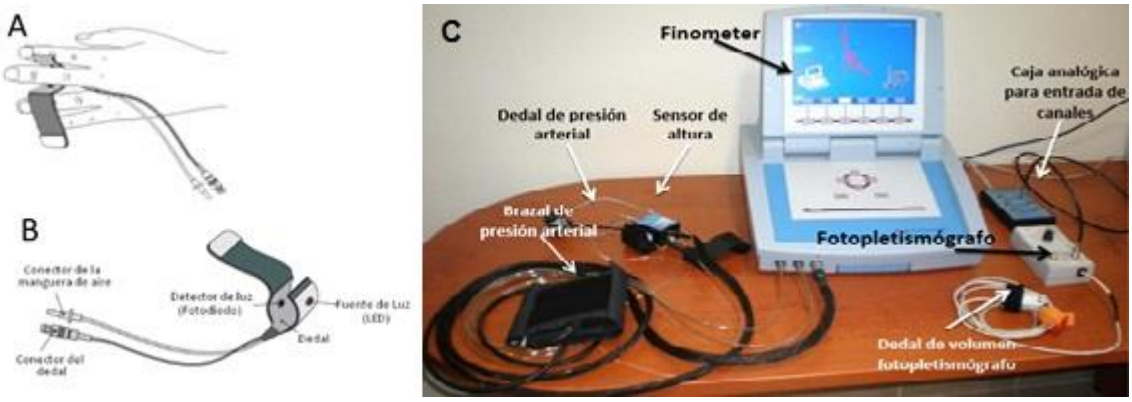

***Figura 30**. Finómetro (Finometer®), se muestra el dedal, el lugar en la falange que debe ser colocado (A) y la localización de los fotodiodos en el dedal (B), así como las partes que componen al equipo (C) (De finapres.com)*

El volumen fotopletismográfico se obtiene de la luz reflejada por la piel iluminada con dos diodos emisores de luz (LEDs, Light emitting diode): uno rojo (a 665 nm) y otro infrarrojo (a 940 nm), la luz emitida penetra en las capas superiores de la dermis donde una parte de ellas es absorbida y otra es reflejada y captada por el fotodetector. La intensidad de la luz reflejada se corresponde con el volumen de sangre existente en el área de medición (**Figura 31**).

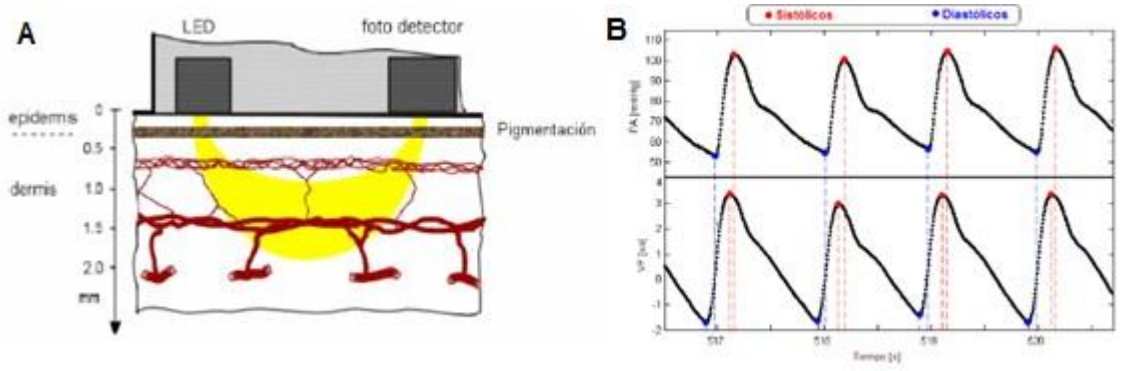

***Figura 31.** El LED emite luz que es transmitida a los vasos de la piel y reflejada y captada por un fotodetector (A), la imagen de la onda del pulso es obtenida, pudiéndose observar la presión diastólico y sistólica con cada latido, así como el intervalo interpulso (B) para obtener la frecuencia cardiaca. Con esta señal podemos evaluar la variabilidad de estos parámetros (De finapres.com).*

Las variaciones de la frecuencia cardiaca y la presión arterial pueden ser evaluadas por múltiples métodos, los más usados son el análisis en el dominio del tiempo y en análisis en el dominio de la frecuencia (o espectral) (**Figura 32**).

Figura 32. *Diagrama de flujo resumiendo los pasos individuales usados para el registro y procesamiento de la señal biomédica (ECG o señal del pulso) para obtener el análisis de la VFC y VPA (De Malik et al. (1998). Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Eur Heart J. 17, 354-381).*

Análisis en el dominio del tiempo

El análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca en el dominio del tiempo estudia la variación de los intervalos RR o interpulso (IIP) mediante métodos estadísticos. Se recomienda (Malik et al., 1999) que este tipo de análisis se realice en registros de periodos prolongados (18-24 hrs) considerándose una muestra representativa (Pieoli et al., 1997; Infante & Sánchez-Torres, 2009). Con este método, las variables que pueden ser calculadas son la frecuencia cardiaca media, el intervalo NN medio (mean NN), la diferencia entre el intervalo más largo y el más corto, la diferencia entre la FC diurna y nocturna, y la respuesta ante maniobras como la maniobra de Valsalva, o secundario a la infusión con noradrenalina (Malik et al., 1999). La variable más simple que se puede calcular es la desviación estándar del intervalo NN (SDNN), la cual refleja todos los componentes cíclicos responsables de la variabilidad en el registro; la raíz cuadrada de la media de las diferencias sucesivas entre intervalos NN (RMSSD,

square root of the mean squared differences of succesive NN intervals), NN50 (mide los intervalos mayores a 50 milisegundos), pNN50 (que es la proporción del NN50 entre el número total de intervalos), todas estas son medidas de variación a corto plazo (Malik et al., 1999), las cuales estiman las variaciones de alta frecuencia del corazón (**Tabla 3**).

Variable	Unidades	Descripción
SDNN	*ms*	Desviación estándar de todos los intervalos NN
SDANN	*ms*	Desviación estándar de los promedios de los intervalos NN
RMSSD	*ms*	Raíz cuadrada de la media de las sumas del cuadrado de las diferencias entre intervalos NN adyacentes
Índice SDNN	*ms*	Media de las desviaciones estándar de todos los intervalos NN
SDSD	*ms*	Desviación estándar de las diferencias entre los intervalos NN adyacentes
NN50		Numero de pares de intervalos NN adyacentes diferentes a más de 50 ms de todo el registro
pNN50	*%*	NN50 entre el número total de intervalos NN

Tabla 3. *Se muestran los parámetros que se mide en la variabilidad de la frecuencia cardiaca de acuerdo al dominio del tiempo (De Malik et al. (1998). Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Eur Heart J. 17, 354-381).*

Análisis en el dominio de la frecuencia (análisis espectral)

Varios métodos espectrales han sido utilizados para el análisis del tacograma, el análisis de la densidad de poder espectral otorga información básica sobre cuanto poder (varianza) se encuentra distribuida como una función de frecuencia.

El objetivo del análisis espectral es describir la distribución de la potencia contenida en una señal mediante el análisis de un conjunto de datos finitos. El análisis espectral se obtiene a través de la “descomposición” de secuencias de los intervalos R-R (**Figura 33**), y puede ser mostrado con la magnitud de la variabilidad como función de la frecuencia; es decir, el poder espectral refleja la amplitud de las fluctuaciones de la frecuencia cardiaca presentes a diferentes frecuencias oscilatorias.

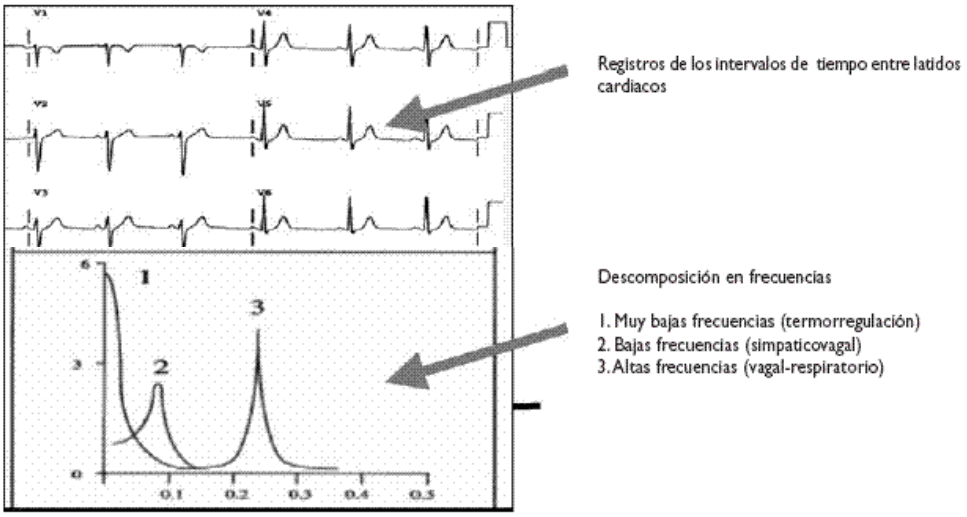

***Figura 33**. Se muestra como a partir de los registros de electrocardiograma, se puede obtener los intervalos de tiempo y su descomposición en frecuencias (De Riojas-Rodríguez H, et al. (2006). Uso de la variabilidad de la frecuencia cardiaca como marcador de los efectos cardiovasculares asociados con la contaminación del aire. Salud pública Méx; 48 (4); Jul-Ago).*

Éste se obtiene a través de algoritmos matemáticos (como la transformada rápida de Fourier en los métodos no paramétricos).

Los componentes espectrales de los registros a corto plazo son muy bajas frecuencias (very low frequency, VLF), bajas frecuencias (low frequency, LF) y altas frecuencias (high frequency, HF) (**Figura 34**); LF y HF pueden también medirse en unidades normalizadas que representan el valor relativo de cada componente en proporción al total del poder menos el componente VLF (**Tabla 4**).

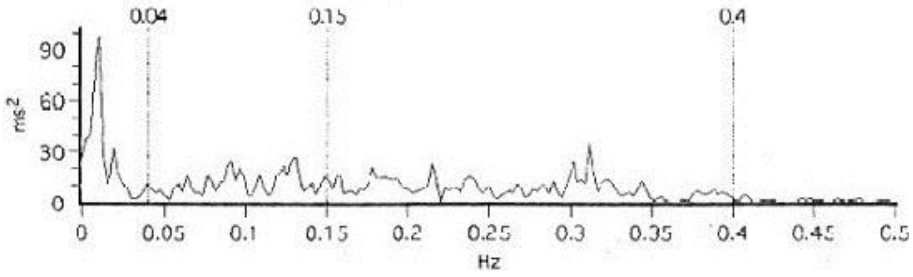

***Figura 34**. Se muestra los picos obtenidos a VLF (0.04), LH (0.04-0.15) y HF (0.15-0.4 Hz) que resultan de la descomposición de los intervalos NN en frecuencia de amplitud (De eetimes.com).*

Las fluctuaciones VLF son mediadas primariamente por el sistema simpático y se asocian a termorregulación, aunque su explicación fisiológica esta poco definida; y las fluctuaciones de LF están controladas predominantemente por modulación simpática pero también tienen un componente vagal, mientras que las

fluctuaciones HF están bajo el control parasimpático y se asocian a movimientos respiratorios.

Estas frecuencias pueden ser representadas en ms^2 o en unidades normalizadas (n.u., normalized units); las n.u. enfatizan el comportamiento controlado y balanceado de ambas ramas del SNA, es decir, puede ser que ante una maniobra el poder total no se modifique, pero con n.u. se hace evidente la actividad simpática o parasimpática en relación al poder total y a las otras frecuencias evaluadas.

Variable	Unidades	Descripción	Rango de frecuencia
Poder espectral total	ms^2	La varianza de los intervalos NN sobre el segmento temporal	Aproximadamente ≤0.4 Hz
VLF	ms^2	Poder en el rango de VLF	≤0.4 Hz
LF	ms^2	Poder en el rango de LF	0.04-0.15 Hz
LF n.u.	Unidades normalizadas	LF/(poder total-VLF)*100	
HF	ms^2	Poder en el rango de HF	0.15-0.4 Hz
HF n.u.	Unidades normalizadas	HF/(Poder total-VLF)* 100	
LF/HF		Ratio LF/HF (ms^2/ ms^2)	

Tabla 4*. Se muestran los parámetros que se mide en la variabilidad de la frecuencia cardiaca de acuerdo al dominio de la frecuencia (De Malik et al. (1998). Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Eur Heart J. Mar; 17(3):354-81.*

En condiciones basales el tono vagal prevalece (Levy, 1971), y las variaciones del periodo cardiaco dependen principalmente de la modulación vagal (Chess et al., 1975). Como en NSA es rico en acetilcolinaesterasa, el efecto de cualquier impulso vagal es breve ya que la ACh es rápidamente hidrolizada; es por ello que la actividad parasimpática es de alta frecuencia.

Las influencias parasimpáticas exceden los efectos simpáticos probablemente por dos mecanismos independientes, disminución de la liberación de NA dependiente de ACh en respuesta a la actividad simpática, y la atenuación colinérgica como respuestas al estímulo adrenérgico. De tal manera que los efectos de ambas ramas del SNA son antagónicos, sin embargo, ambos pueden modular su actividad y ejercer un efecto simultáneo sobre el sistema cardiovascular.

3.2. ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

En personas sanas, los componentes del sistema cardiovascular y nervioso autónomo funcionan efectiva y armónicamente, pero cuando alguno de éstos se encuentra comprometido, los otros deben modificar su función habitual para que la presión arterial y el flujo sanguíneo se mantengan constantes (Corr et al., 1986).

Sin embargo, en enfermedades con un complejo trasfondo de trastornos celulares, como la DM, las alteraciones cardiovasculares y nerviosas afectan a todo el sistema, lo que evita que los mecanismos compensatorios que se activarían normalmente sean llevados a cabo (Ewing et al., 1985).

Dentro de estas alteraciones, las cuales se asocian a la hiperglucemia, se pueden mencionar a la disfunción mitocondrial, el estrés del retículo endoplásmico, la acumulación de las especies reactivas de oxígeno (ROS) que promueven el daño celular y contribuyen con el desarrollo y progresión de las complicaciones diabéticas (Fiorentino et al., 2013).

Más del 50% de los adultos con DM 2 tienen enfermedad arterial coronaria, la cual genera de 2 a 5 veces más muertes que en no diabéticos (Berry et al., 2007); también padecen isquemia miocárdica silente, arritmias (Schwartz & Priori, 1990), fibrilación (Lown & Verrier, 1976), entre otras.

3.2.1. MICROANGIOPATÍA Y CARDIOMIOPATÍA DIABÉTICA

Las alteraciones vasculares generadas durante, e inclusive antes (Pfeifer et al., 1984; Callaghan et al., 2012), del establecimiento de la DM, son la causa central de la evolución del padecimiento y la aparición de las múltiples co-morbilidades y complicaciones adyacentes.

La vasculopatía asociada a DM ha sido dividida tradicionalmente en dos grandes vertientes. Por un lado, están las complicaciones diabéticas vinculadas a la lesión de la microvasculatura o microangiopatía incluyendo el daño a tejidos como la retina, el renal y al sistema nervioso central; en segundo lugar, las complicaciones aterotrombóticas relacionadas a la los grandes vasos o microangiopatía como el

infarto agudo al miocardio, la hipertensión arterial sistémica y la insuficiencia arterial periférica (Krentz et al., 2007).

La microangiopatía es el resultado de múltiples factores, desde la predisposición genética hasta la actividad enzimática celular, algunos de los más extensamente investigados y descritos son:

Predisposición genética: la presencia de algunos tipos específicos de polimorfismos de los genes ECA, MTH-FR (El-Baz et al., 2012), Ang (Fogarty et al., 1996), apolipoproteina E (apo-E) (Eto et al., 2002) y aldosa-reductasa (ALR) (Wang & Leeetal, 2003), que intervienen en el metabolismo celular.

Modificación de vías enzimáticas y actividad celular: como la generación de los productos de glucosilación avanzada, incremento de la vía hexosamina, de la vía de poliol, activación de la proteína cinasa C (PKC), etc. (Brownlee, 2001).

Procesos endócrinos y parácrinos: la liberación de hormonas vasoactivas y activación del eje Renina-Angiotensina-Aldosterona (Burke et al., 2013), disminución de la biodisponibilidad de óxido nítrico y mayor respuesta celular a sustancias vasoconstrictoras.

Estrés oxidativo aumentado (Forbes et al., 2008): mediado por alteraciones en la formación de NADPH, aumento de la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y producción de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PDH).

Reacción inflamatoria persistente (Duran-Salgado & Rubio-Guerra, 2014): dado por la activación de la proteína C reactiva (PCR), moléculas de adhesión intercelular (ICAM), interleucina-1 (IL-1), proteína quimiotáctica de monocitos, factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α).

Producción de múltiples citocinas pleiotrópicas: como el factor de crecimiento del tejido conectivo (Schmidt-Ott, 2008), factor insulinoide-1 (IGF-1) (Vasylyeva & Ferry, 2007), factor de crecimiento transformante beta (TGF-β) (Diamond-Stanic et al., 2012) y factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) (Senthil et al., 2003).

Dos de las microangiopatías más analizadas son la nefropatía diabética y la retinopatía diabética, dado a que son las complicaciones que condicionan mayor

morbilidad (desprendimiento de retina, hemorragias retinales y ceguera; insuficiencia renal crónica) y mortalidad.

En el riñón de los diabéticos, existe acumulación de lípidos por activación de la proteína cinasa de adenosina monofosfato (AMPK) (Kume et al., 2014), aumento de proteína de unión de la regulación del esterol (SREBP) (Ishigaki et al., 2007), desregulación de la presión intraglomerular y activación del eje renina-angiotensina-aldosterona (Zeng et al., 2014), lo que conlleva a aumento de la presión arterial, mayor disfunción de la actividad de las nefronas y consecuentemente, insuficiencia renal crónica.

En la retinopatía diabética, existe pérdida de la homeostasis de la microvasculatura de la retina, por discrepancia en la activación de proteínas que controlan la interacción celular, aumento de la apoptosis, pérdida de los pericitos y aumento del número de capilares acelulares, sobreproducción de VEGF (en el caso de retinopatía proliferativa) (Rezzola et al., 2015), lo que genera disfunción de la barrera hemato-retinal, generando alteraciones oculares que se agravan dado a la excesiva permeabilidad vascular que altera el metabolismo de las células de la retina (Tien et al., 2014).

En el corazón, la diabetes aumenta el metabolismo de los ácidos grasos, suprime la oxidación de glucosa y modifica la cascada de señalización intracelular, alterando los múltiples pasos del acoplamiento excitación-contracción, la producción ineficiente de energía y aumenta la susceptibilidad a sufrir daño por isquemia/reperfusión. La pérdida de la microvasculatura normal y el remodelamiento de la matriz extracelular se encuentran involucrados en la disfunción de los corazones de sujetos diabéticos (Miki et al., 2013). También se sabe que la presencia de DM aumenta, sustancialmente, el riesgo a desarrollar isquemia miocárdica silente (Valensi et al., 2001; Wackers et al., 2004), falla cardiaca, infarto agudo al miocardio (Kleiger et al., 1987; Malik et al, 1989; Kempler et al., 2002), hipertensión, fibrilación auricular (Lown & Verrier, 1976), arritmias (Corr et al., 1986; Schwartz & Priori, 1990) además le adquiere peor pronóstico (Miki et al., 2013) y la más grave, muerte súbita cardiaca (Cerati & Schwartz, 1991).

La fisiopatología de las complicaciones anteriores ha sido ampliamente estudiada y aunque no existe un tratamiento completamente efectivo que revierta los mecanismos alterados, la brecha para encontrarlos en un futuro cercano no es muy amplia.

3.2.2. NEUROPATÍA DIABÉTICA (ND) PERIFÉRICA

La neuropatía diabética (ND) se encuentra entre las complicaciones más prevalentes, y menos diagnosticadas, a pesar de tener un fuerte impacto negativo en la supervivencia y calidad de vida de quien la padece.

La ND se define clásicamente como la presencia de síntomas y/o signos de disfunción nerviosa periférica en las personas con diabetes, después de haber excluido otras causas, e involucra a los nervios sensitivos, motores o autonómicos, inclusive con frecuencia coexisten, agravando el curso clínico de la enfermedad de base.

La ND se caracteriza por la pérdida progresiva de las fibras axónicas de distal a proximal por lo que los síntomas se desarrollan inicialmente en los pies y manos.

Este tipo de neuropatía se asocia a dolor progresivo (polineuropatía sensitiva), disminución de la función de las extremidades inferiores (Chiles et al., 2014), aparición de úlceras, entre otras lesiones, y aumenta la probabilidad de amputaciones (Thomas, 1999); además, es la causa más frecuente de neuropatía a nivel mundial, con una prevalencia del 2% de la población general y del 30-60% en sujetos diabéticos (Maser et al., 1989; Van Acker et al., 2009); es una condición debilitante y degenerativa, para la cual, el único tratamiento efectivo es el control de la glucosa y el manejo del dolor (Callaghan et al., 2012).

Descubrimientos recientes sugieren que la presencia de obesidad, hipertensión, dislipidemia, inflamación y resistencia a la insulina contribuyen a la neuropatía diabética en igual grado que la hiperglucemia (Adler, et al., 1997), e identifican al metabolismo de lípidos y el proceso inflamatorio como vías reguladoras del daño nervioso (Van Acker et al., 2009; Dyck et al., 2011; Callaghan et al., 2012).

Durante la etapa inicial, el dolor distal y la sensibilidad térmica se ve afectada, indicando la pérdida gradual de las fibras pequeñas mielinizadas y amielínicas (0.4-1.2 µm); si la alteración metabólica continúa, la pérdida de fibras progresa generando entumecimiento y pérdida de la propiocepción, siendo indicio de que el daño se encuentra en las fibras de gran calibre; en este estado, los diabéticos experimentan caídas, úlceras y eventualmente, amputaciones. Asociado a esta causa, se estima un costo de 50 mil millones de dólares anuales por neuropatía diabética periférica, un 25% del costo total por DM 1 y DM 2, en todo el mundo (Callaghan et al., 2012).

El diagnóstico se puede realizar desde la fase subclínica de la enfermedad, en la cual se ven alteradas las latencias de velocidad de conducción nerviosa sensitiva, o ya cuando la evolución es prolongada en la cual el daño es tan importante que hay pérdida funcional y dolor (**Tabla 5**).

Clasificación	***Características***
ND clínicamente posible	Dolor o pérdida de la sensibilidad. Disminución simétrica de la sensibilidad en los pies. Disminución o abolición del reflejo alquileo.
ND clínicamente posible	Lo anterior + síntomas neuropáticos, disminución de la sensación, o disminución o ausencia de los reflejos alquileos.
ND clínicamente confirmada	Velocidad de conducción anormal más unos de los signos o síntomas descritos anteriormente.
ND subclinica	Velocidad de conducción nerviosa anormal sin signos ni síntomas.

Tabla 5. *Criterios de neuropatía diabética según The Toronto Expert Panel on Diabetic Neuropathy (Dyck et al.(2011). Diabetic neuropathies: update on Research definition, Diagnostic criteria and estimation of severity. Diabetes Metab Res Tev. 27; 620-8).*

La fisiopatología es sumamente compleja, y aunque se le considera otra complicación microvascular de la DM, esta creencia está ampliando sus horizontes, ya que diversos experimentos han enlistado un gran número de moléculas y vías de señalización intracelular en las neuronas de diabéticos las cuales intervienen en el crecimiento, mantenimiento de la estructura, estrés neuronal y neuroprotección (Vinik et al., 2003; Schönauer et al., 2008; Zochodne, 2014).

En estudios recientes, se ha encontrado una correlación directa entre la activación de la apolipoproteina-E (Apo-E) y el receptor gamma de activador de la proliferación de peroxisomas (PPARγ), implicados en el metabolismo lipídico y la protección nerviosa; también se ha descubierto la activación aumentada del sistema inmunitario, lo que a su vez promueve la progresión del daño axonal (Hur et al., 2011).

La resistencia a la insulina, vislumbra, como un factor de crecimiento importante en las neuronas, no para la producción energética, sino que en este caso, la insulina es determinante para el desarrollo y supervivencia neuronal (Vincent et al., 2011); sobre todo, para aquellas neuronas, como las sensitivas, las células de Schwann y las células del endotelio de la microvasculatura, que son vulnerables ante el estrés oxidativo y la inflamación persistente (Vincent et al., 2011).

También se ha estudiado el rol de PTEN (phosphate and tensin homolog) una molécula asociada al crecimiento neuronal y axonal (Zochodne, 2014).

3.2.3. NEUROPATÍA AUTONÓMICA CARDIOVASCULAR (NAC) EN DIABÉTICOS

La neuropatía puede afectar también al sistema nervioso autónomo, siendo una complicación habitual con graves consecuencias (Balcioglu et al., 2015); sin embargo se encuentra subdiagnosticada, ya que en etapas tempranas de la enfermedad puede cursar de manera asintomática (Verrotti et al., 2014).

La prevalencia reportada de NAC es muy diversa, ya que no existe unificación de criterios para definirla, los métodos diagnósticos utilizados son distintos (ECG, señal del pulso, ecocardiografía, etc.), y las diferencias existentes entre los grupos de pacientes estudiados. Se ha estimado, que la NAC afecta al 25.3% de los diabéticos tipo I y al 34.3% de los diabéticos tipo II, respectivamente (Ziegler et al., 1992; Verrotti et al., 2014).

Por lo general los síntomas clínicos de la neuropatía autonómica diabética no ocurren hasta después de 3 a 5 años de evolución de la diabetes, sin embargo, la disfunción autonómica subclínica puede ocurrir dentro del primer año del

diagnóstico de diabetes (Pfeifer et al., 1984), permitiendo sea modificable la evolución de esta complicación.

La manifestación más investigada de la neuropatía autonómica diabética es la neuropatía autonómica cardiovascular (NAC) (Vinik et al., 2013), cuyas complicaciones pueden poner en riesgo la vida, ya que se ha asociado estrechamente y de manera individual al aumento en el número de casos de muerte súbita cardiaca (Vasiliadis et al., 2014; Bergner & Goldberg, 2010), infarto agudo al miocardio (Vinik & Ziegler, 2007; Gregg et al, 2010; Ahmadieh, 2014) e isquemia silente (Ziegler et al., 2008; Bergner & Goldberg, 2010; Gregg et al., 2010; Ahmadieh, 2014).

La NAC es definida como la incapacidad del sistema nervioso autónomo para controlar la dinámica del sistema cardiovascular (Vinik et al., 2013; Balcioglu et al., 2015). El daño ocasionado involucra a las fibras autónomas tanto simpáticas como parasimpáticas que regulan la frecuencia cardiaca, el gasto cardiaco, la contractilidad miocárdica, la electrofisiología cardiaca, la vasoconstricción y vasodilatación periférica (Balcioglu et al., 2015).

Los factores etiológicos asociados a NAC incluyen el insuficiente control glucémico, un largo tiempo de evolución de la diabetes, pertenecer al sexo femenino, un índice de masa corporal alto y la senilidad (Witte et al., 2005; Ziegler et al., 2006; Vinik et al., 2007, 2013).

En años recientes, la atención de los investigadores se ha dirigido a los signos de alerta temprana de la NAC, los cuales pueden ser detectables desde el primer año después del inicio de la diabetes, y son evaluados a través de pruebas validadas de los reflejos cardiovasculares (Ewing et al., 1985), apoyado por distintos tecnologías novedosas y no invasivas (Dimitropoulus et al., 2014) como el Finómetro.

El primer reporte de neuropatía autonómica cardiovascular (NAC) fue llevado a cabo por Ewing y cols, en los setentas, en el cual describe diferencias en el intervalo RR (alteraciones en la variabilidad de la frecuencia cardiaca) encontrado con pruebas para medir los reflejos cardiovasculares (Ewing et al., 1985) hasta en el 40% de los diabéticos estudiados.

En la actualidad, la variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC) está considerada como una herramienta muy útil para evaluar el rol del sistema nervioso autónomo en varios desórdenes cardiovasculares y no-cardiovasculares (Malik et al., 1999). La VFC permite conocer los fenómenos fisiológicos que ocurren ante cambios posturales, la acción farmacológica de ciertas sustancias y los mecanismos patológicos en distintas enfermedades, incluyendo DM. Es utilizado para dilucidar mecanismos fisiopatológicos y también tiene una valiosa utilidad como marcador temprano de la enfermedad.

Dado que la NAC se caracteriza por el daño a las fibras nerviosas pequeñas, diversas investigaciones han encontrado la disminución en los valores de los parámetros en el dominio del tiempo de la VFC, vistos no solo como un factor pronóstico desfavorable, sino que también puede preceder a la expresión clínica de la neuropatía autonómica (Kitney et al., 1982; Ewing et al., 1984; Pagani et al., 1988; Freeman et al., 1991; Bernardi et al., 1992).

Sobre el análisis espectral, en sujetos diabéticos sin evidencia de NAC, existe reducción del poder espectral absoluto, y de las bajas y altas frecuencias (Pagani et al., 1988), indicando el involucro de ambas ramas del SNA.

De acuerdo a las maniobras que pueden realizarse, se ha descrito la disminución de la variabilidad de la frecuencia cardiaca durante la respiración profunda o controlada (Tang et al., 2014) y ante el reto ortostático (Balcioglu et al, 2015), y finalmente, la disminución de la sensibilidad del barorreceptor con la resultante desregulación la presión arterial (Pavy-Le Traon et al., 2010).

Las mayoría de las alteraciones cardiacas comienzan con un incremento relativo del tono simpático, dado que inicialmente las fibras largas que pertenecen al parasimpático (nervio vago) con las que se dañan, la denervación simpática comienza posteriormente (Pop-Busui, 2010; Balcioglu et al., 2015).

Otras alteraciones observadas en la neuropatía autonómica diabética se asocian a la presencia del síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) (Antonelli et al., 2007); a manifestaciones gastrointestinales, como resultado de la remodelación del plexo nervioso entérico inducido por la diabetes (Chandrasekharan & Srinivasan, 2007), como gastroparesis, alteraciones en la motilidad esofágica,

constipación, diarrea, incontinencia fecal, atonía de la vesícula biliar, etc., disfunción genitourinaria, retención urinaria, disuria, tenesmo vesical, urgencia miccional, disfunción eréctil, eyaculación retrógrada, disminución de la libido, dispareunia, etc. (Vinik et al., 2013); e inclusive puede afectarse la función pupilar con una reacción miotática pupilar a la acomodación y convergencia sin reacción a la luz conocida como pupila de Argyll-Robertson.

Las alteraciones autonómicas pueden condicionar la alta mortalidad cardiovascular en diabéticos y convertirse en un factor determinante para mejorar la calidad de vida de estos pacientes si se evita su progresión o se da un tratamiento adecuado; también permitirá dar una pauta sobre el pronóstico de la enfermedad, estadificar el riesgo cardiovascular y ofrecer un manejo subsecuente adecuado y personalizado según la evaluación realizada.

Es importante mencionar que, debe realizarse un meticuloso diagnóstico diferencial de NAC, incluyendo patologías como falla autonómica pura, atrofia de sistemas múltiples con falla autonómica (síndrome de Shy-Drager), enfermedad de Addison e hipopituitarismo, feocromocitoma, hipovolemia, medicamentos simpaticolíticos y anticolinérgicos, así como neuropatías autonómicas de origen periférico, como amiloidosis (Vinik et al., 2003).

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La neuropatía autonómica cardiovascular se asocia a un infarto agudo al miocardio, arritmias, isquemia miocárdica silente y mayor mortalidad cardiovascular en sujetos diabéticos; esta neuropatía puede ser diagnosticada en etapas subclínicas de la enfermedad.

La disminución en la variabilidad de la frecuencia cardiaca es uno de los primeros cambios documentados en la neuropatía autonómica cardiovascular en diabéticos, sin embargo, se han realizado muy pocos estudios que demuestren que esta disminución de la variabilidad existe dentro de los primeros dos años desde la instauración clínica de la diabetes mellitus; así como tampoco se ha estimado si el grado de disautonomia se asocia al tiempo de evolución de la diabetes; por otro lado, tampoco se ha descrito si la variabilidad de la presión arterial sistólica se encuentra alterada, si se asocia a la VFC y al tiempo de evolución de la DM.

Dado esto, es requerido establecer el comportamiento de la variabilidad de la frecuencia cardiaca y de la presión arterial sistólica en los sujetos de corta evolución (menos de 2 años de diagnóstico) y de larga evolución (más de 2 años de diagnóstico) de diabetes mellitus y comparar los datos obtenidos con la respuesta observada de sujetos sanos en tres condiciones: en reposo (clinostatismo) y en dos maniobras que permitan evaluar ambas ramas del SNA (ortostatismo y respiración rítmica controlada), para corroborar si existe un daño autonómico en los diabéticos que pudiera proveer un panorama integral del estado del sistema autónomo y permitir describir el pronóstico cardiovascular.

Por lo tanto, la pregunta de investigación a dilucidar es la que se encuentra a continuación:

¿Existe una disminución en la variabilidad de la frecuencia cardiaca y de la presión arterial sistólica latido-latido ante el reto ortostático y la respiración rítmica controlada (0.1 Hz) en los pacientes con diabetes mellitus de corta y larga evolución comparado con los sujetos controles?

5. OBJETIVOS

5.1. OBJETIVO GENERAL

Determinar los cambios en la variabilidad de la frecuencia cardiaca y la presión arterial sistólica, latido a latido, en sujetos diabéticos de corta evolución (menos de dos años de diagnóstico), sujetos diabéticos de larga evolución (más de dos años de diagnóstico) y compararlas con la respuesta obtenida de sujetos sanos.

5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

5.2.1. Determinar en el dominio del tiempo y de la frecuencia, el cambio en la variabilidad de la frecuencia cardiaca y la presión arterial sistólica, latido a latido, en sujetos diabéticos de corta y larga evolución, y comparar los resultados obtenidos con la respuesta de los sujetos sanos en posición decúbito supino (clinostatismo, como posición de registro en reposo).

5.2.2. Determinar en el dominio del tiempo y de la frecuencia, el cambio en la variabilidad de la frecuencia cardiaca y la presión arterial sistólica, latido a latido, en sujetos diabéticos de corta y larga evolución, y comparar los resultados obtenidos con la respuesta de los sujetos sanos en ortostatismo (reto ortostático, activación simpática).

5.2.3. Determinar en el dominio del tiempo y de la frecuencia, el cambio en la variabilidad de la frecuencia cardiaca y la presión arterial sistólica, latido a latido, en sujetos diabéticos de corta y larga evolución, y comparar los resultados obtenidos con la respuesta de los sujetos sanos ante la respiración rítmica controlada de 6 ciclos por segundo (0.1 Hz, activación simpática).

5.2.4. Realizar el análisis estadístico (ANOVA) que nos permite comparar los índices en el dominio del tiempo y de la frecuencia para correlacionar los cambios existentes entre los tres grupos de estudio (diabéticos de corta evolución, diabéticos de larga evolución y sujetos controles).

6. SUJETOS Y MÉTODOS

De acuerdo a la taxonomía de Feinstein, el diseño de estudio del presente fue observacional, comparativo, transversal, ambilectivo, homodémico y no aleatorio.

SUJETOS

Se reclutaron un total de 75 sujetos, 30 del grupo control, 30 del grupo de diabéticos de corta evolución y 15 del grupo de diabéticos de larga evolución, sexo indistinto, entre 30 a 60 años, entre el período comprendido de Agosto de 2008 hasta Agosto de 2014, provenientes de la Clínica de Diabetes y Obesidad del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” (INCMNSZ), los cuales cumplieron los siguientes criterios de inclusión.

Criterios de Inclusión

Grupo control: Se conformó por 30 sujetos sanos evaluados clínicamente con examen neurológico, con estudios laboratoriales normales (3 meses previos), los cuales tuvieron abstinencia de bebidas con cafeína, bebidas alcohólicas, uso de beta-bloqueadores, anticolinérgicos, antihistamínicos, opiáceos y adrenérgicos 24 horas previas al estudio, con al menos 8 horas de sueño la noche previa al estudio.

Grupo de sujetos diabéticos de corta evolución: Se conformó por 30 sujetos diabéticos (sin enfermedades concomitantes como hipertensión arterial sistémica ni conformaran síndrome metabólico), con diagnóstico reciente de diabetes y cuya evaluación clínica y de laboratorio estimó que la evolución de la diabetes había sido menor a dos años (ausencia de microproteinuria, microangiopatía en fondo de ojo y ausencia de signos de lesión nerviosa periférica en estudio de velocidad de conducción nerviosa y a la exploración física) y cumplieron los criterios conocidos de DM aceptados por la NOM (síntomas clásicos; glucemia plasmática casual >200 mg/dl (11,1 mmol/l); glucemia plasmática en ayuno >126 mg/dl (7 mmol/l) en dos ocasiones; glucemia >200 mg/dl (11,1 mmol/l) a las dos horas después de carga oral de 75 g de glucosa disuelta en agua). Que además, 24 horas previas al

estudio tuvieron abstinencia de bebidas con cafeína, bebidas alcohólicas, uso de beta-bloqueadores, anticolinérgicos, antihistamínicos, opiáceos y adrenérgicos, con al menos 8 horas de sueño la noche previa al estudio y con pruebas de conducción nerviosa periférica normales realizada por el laboratorio de neurofisiología del INCMNSZ.

Grupo de sujetos diabéticos de larga evolución: El grupo de sujetos diabéticos de larga evolución estuvo conformado por 15 diabéticos, cuya evaluación clínica (oftalmológica) y de laboratorio (microalbuminuria y lesión nerviosa periférica) estimó que la evolución de la diabetes ha sido mayor a dos años; sin enfermedades concomitantes como hipertensión arterial sistémica ni que conformaran síndrome metabólico (dislipidemia, obesidad central), que cumplieron los criterios conocidos de DM aceptados por la NOM (síntomas clásicos; glucemia plasmática casual >200 mg/dl (11,1 mmol/l); glucemia plasmática en ayuno >126 mg/dl (7 mmol/l) en dos ocasiones; glucemia >200 mg/dl (11,1 mmol/l) a las dos horas después de carga oral de 75 g de glucosa disuelta en agua). Con 24 horas previas al estudio se encontraron en abstinencia de bebidas con cafeína, bebidas alcohólicas, uso de beta-bloqueadores, anticolinérgicos, antihistamínicos, opiáceos y adrenérgicos, con al menos 8 horas de sueño la noche previa al estudio.

Criterios de Exclusión

Para los tres grupos, se excluyeron a todos los sujetos con tabaquismo, alcoholismo o ingesta de bebidas con cafeína 24 horas previas al estudio; que estuvieran bajo tratamiento con beta-bloqueadores, anticolinérgicos, antihistamínicos, opiáceos y adrenérgicos, que padecieran enfermedades neurológicas o crónico-degenerativas adyacentes. Para los diabéticos de corta evolución que tuvieran microalbuminuria o datos retinopatía diabética al examen oftalmoscópico o conducción nerviosa anormal, o síndrome metabólico. Y para los diabéticos de larga evolución que cumplieran criterios de síndrome metabólico o tuvieran alguna otra alteración metabólica.

Criterios de Eliminación

Abandono del estudio y que no se hayan presentado a realizar alguna de las valoraciones o pruebas previas al estudio.

MÉTODOS

Los sujetos seleccionados fueron citados en el Laboratorio de Neurofisiología clínica del INCMNSZ; a cada uno se les explicó, de manera individual y personalizada, en qué consistía el protocolo de investigación y cada una de las secciones del consentimiento informado, documento que les fue entregado para que lo leyeran y si aceptaban a participar, lo firmasen. Una vez firmado este consentimiento, se procedió a realizar una historia clínica breve y la exploración neurológica por parte del residente de neurofisiología (neurólogo titulado) para evaluar el estado general del sujeto.

Se le dio al sujeto la lista de las indicaciones para realizar el estudio con el Finómetro y las sustancias que no deben consumir y se le agendó una cita para la realización del estudio. El día del estudio, se les citó en el Laboratorio de Neurofisiología, donde se corroboró que tuviesen al menos 24 horas de abstinencia de bebidas con cafeína, beta-bloqueadores, anticolinérgicos, antihistamínicos, opiáceos y otras sustancias que afecten al sistema nervioso central o periférico, a través de un cuestionario. Se les tomó la presión en ese momento para corroborar que se encontrase en parámetros normales.

Luego nos dirigimos al Departamento de Instrumentación Electromecánica del Instituto Nacional de Cardiología “Dr. Ignacio Chávez” (INCICh), en el cual se les explicó nuevamente en qué consistía el estudio paso por paso.

En el INCICh, se cuantificó la talla y el peso, se les sentó en una silla a 30 cm del Finómetro, se les colocó en el brazo izquierdo el brazalete para medir nuevamente la PA con el método oscilométrico.

Se les colocó el dedal en la falange media del dedo índice o anular de la mano izquierda, con un cabestrillo para limitar la movilidad y por tanto la altura a la que se encuentra el dedo, se les solicitó que se recostasen en una mesa de inclinación

que se encontraba a lado del Finómetro para iniciar el registro basal en clinostatismo (decúbito dorsal).

Los sujetos permanecieron acostados por 3 minutos para estabilizar la señal y de 5 a 7 minutos de registro basal, en reposo y con respiración espontánea y tranquila.

Posteriormente, se les solicitó que se sentaran en un costado de la mesa, y se pararan y se mantuvieran a lado de la mesa sin recargarse en ella, se estabilizó nuevamente la señal durante 3 minutos más y se realizó el registro por 5 a 7 minutos con respiración espontánea y tranquila.

Para la tercera maniobra, los sujetos se sentaron en una silla cercana al Finómetro y realizaron una inspiración profunda (por 5 segundos) y una espiración máxima pero no forzada (por 5 segundos más) de acuerdo a un dispositivo con leds para conseguir una respiración rítmica 6 ciclos por segundo (0.1 Hz) durante no más de 5 minutos.

El Finómetro registró la presión arterial sistólica y la frecuencia cardiaca de manera continua, latido a latido, mediante la onda del pulso en el dedo; de este modo, los cambios de volumen arterial ocasionados por la onda del pulso fueron captados por los sensores fotopletismográficos.

Con cada maniobra, se les hizo hincapié que si se sentían mareados, o tenían algún dato de hipotensión postural, taquicardia prolongada, presíncope o alguna otra característica, nos informaran inmediatamente para poder tener las precauciones necesarias y proveer el apoyo adecuado al sujeto en caso de ser necesario; así como marcar el evento en el registro para tenerlo en consideración al realizar el análisis posterior.

Las variables medidas fueron el intervalo interpulso (IIP) y la presión arterial sistólica en las tres maniobras.

En análisis estadístico fue realizado gracias al apoyo de la Dra. Claudia Lerma del INCICh, se utilizaron los programas Excel®, MATLAB® y SPSS Statistics ver 7® para el análisis de en el dominio del tiempo y de la frecuencia así como para evaluar la distribución de los datos con la prueba Kolmogorov-Smirnov; y también se realizó correlación (tau de Kendall) para los índices de la VFC y VPAS.

7. RESULTADOS

7.1. Características clínicas

30 sujetos sanos, 30 diabéticos de corta evolución (DMC) y 15 diabéticos de larga (DML) evolución fueron reclutados, los datos de edad, sexo, IMC, la PAS, PAD, los niveles de glucosa, Hb_{A1c} , la evolución de la DM y si tuvieron alteración en la velocidad de conducción nerviosa se presentan en la siguiente tabla (**Tabla 6**):

	Control (n=30)	***DMC (n=30)***	***DCL (n=15)***
Edad (años)	39 (35-42)	40.5 (38-48)	53.4 (20-76)
Sexo Fem/masc	14/16	14/16	10/5
IMC (kg/m^2)	25.95 (24.52-27.36)	27.01 (25.8-29.38)	26.92 (16.36-36.85)
PAS (mmHg)	110 (110-120)	117 (109-120)	113 (77-175)
PAD (mmHg)	80 (70-80)	79 (73-85)	63 (51-77)
Glucosa ayuno (mg/dl)	79.12 (72-83)	99.33 (82-105)	---
Hb A1C (%)		---	9.9
Evolución DM (meses)		10.8	164
VCN anormal		0	15
CTOG anormal		30	15

Tabla 6. *Se muestran los datos demográficos y variables medidas para la clasificación por grupo. VCN: Velocidad de conducción nerviosa; CTOG: Curva de tolerancia oral a la glucosa.*

En estos datos, se puede describir como relevante la diferencia de edad entre cada grupo, siendo mayor la de DML con respecto a los otros dos grupos (53.4 años vs 40.5 de DMC y 39 del grupo control), el promedio del tiempo de evolución de los DML es considerablemente mayor al de DMC (10.8 vs 164 meses, respectivamente), y sobre todo, la presencia de neuropatía periférica de todos los sujetos del grupo DML resultado encontrado en las pruebas de velocidad de conducción nerviosa (todos los DML tuvieron alteraciones y ninguno de los DMC). También se observa valores de HbA1c de los DML es de 9.9% indicando que el valor medio de glucosa es de 236.5 mg/dL; del IMC en los sujetos DMC es mayor que los controles y (27.01 vs 25.95, respectivamente); y el IMC de los DML es cercano al de los controles (26.96 vs 25.95), pero existe una brecha muy amplia entre estos diabéticos (16.36 a 36.85).

Análisis de datos

Los resultados obtenidos se presentan como media ± desviación estándar (DE). Los valores de las medias del intervalo interpulso y la presión arterial sistólica fueron comparados con pruebas t-pareada (clinostatismo vs ortostatismo).

Los valores de las medias fueron comparadas con análisis de varianza (ANOVA), para medidas repetidas con el ajuste de Bonferroni, tomando como factores de análisis a la posición (clinostatismo, ortostatismo y respiración rítmica controlada).

El nivel de significancia estadística se consideró $p \leq 0.05$.

7.2. Resultados de la Variabilidad de la Frecuencia Cardiaca

De cada sujeto y con cada maniobra se obtuvo un tacograma (**Figura 36, superior**) del cual se analizó en el dominio del tiempo y de la frecuencia (**inferior**) los índices de la variabilidad de la FC (mean NN, SDNN, SDSD, RMSSD, pNN50, LF, HF y LF/HF).

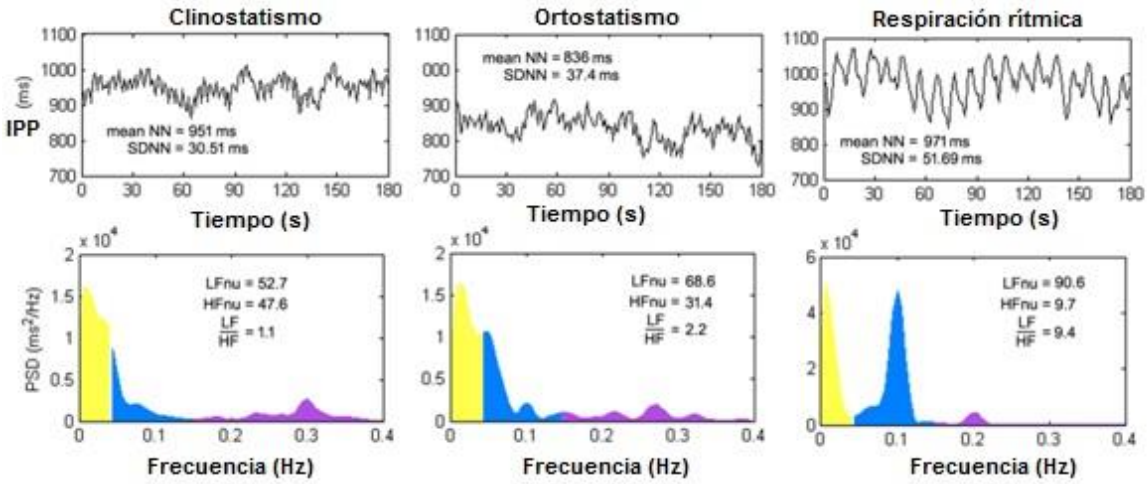

***Figura 36**. Se muestra el tacograma de un sujeto del grupo control, como resultado de la evaluación del intervalo interpulso (IIP) en clinostatismo, ortostatismo y respiración rítmica (superior); así como el análisis espectral (inferior) que corresponde a cada tacograma.*

Los resultados obtenidos de la variabilidad de la frecuencia cardiaca con los índices tanto del análisis en el dominio del tiempo como de la frecuencia se encuentran en la **Tabla 7**, a continuación se describen los índices que tuvieron

diferencias estadísticamente significativas en cada grupo, entre cada maniobra y comparando los tres grupos.

Grupo control

Respuesta normal clinostatismo vs ortostatismo

La respuesta de sujetos normales ante el reto ortostático se caracteriza por aumento de la frecuencia cardiaca (expresado como disminución en mean NN de 901.11±128.98 en clinostatismo a 773.98±120.16 en ortostatismo, indicando que se acorta el IIP), disminución de la variabilidad a largo ((log)SDSD de 1.58±0.25 en clinostatismo a 1.46±0.26 en ortostatismo) y a corto plazo (disminuyendo (log) pNN50 de 1.38±0.61 a 0.92±0.75, y (log) RMSSD de 1.95±0.28 a 1.76±0.31, en clinostatismo y ortostatismo, respectivamente); además se observa aumento del balance simpato-vagal ((log)LF/HF de 0.14±0.34 a 0.34±0.37).

Respuesta normal clinostatismo vs respiración rítmica controlada

En la respiración rítmica (comparado con clinostatismo) la frecuencia cardiaca promedio no se modifica (mean NN de 901.11±128.98 vs 887.5±124.11 en clinostatismo y respiración rítmica), sin embargo si aumenta la variabilidad general (SDNN de 49.29±23.92 a 96.44±36.5) y a largo plazo ((log) SDSD de 1.58±0.25 a 1.75±0.21); y las oscilaciones de frecuencias bajas se vuelven dominantes (aumentan (log) $LFms^2$ de 2.69±0.51 a 3.75±0.37 y LFn.u. de 57.69±17.43 a 89.79±5.55) disminuyen las frecuencias altas (HFn.u baja de 42.93±17.27 a 10.26±5.55) y aumenta el índice simpatovagal (incremento de (log) LF/HF de 0.14±0.43 a 1.01±0.29).

Respuesta normal ortostatismo vs respiración rítmica controlada

Comparando la posición ortostática con la respiración rítmica se encontró que todos los índices, tanto lineales como espectrales, demostraron tener diferencias significativas entre ambas maniobras. Durante la respiración rítmica, la frecuencia

cardiaca promedio es más lenta que en el ortostatismo (mean NN 773.98±120.16 en ortostatismo y 887.5±124.11 en respiración rítmica); aumentaron la variabilidad general (SDNN de 51.97±26.53 a 96.44±36.5), a largo ((log) SDSD de 1.46±0.26 a 1.75±0.21) y corto plazo ((log) RMSSD de 1.76±0.31 a 1.93±0.24; (log) pNN50 de 0.92±0.75 a 1.35±0.4). Las frecuencias bajas se hacen más dominantes ((log) $LFms^2$ de 2.8±0.39 a 3.75±0.37; y LFn.u. de 66.42±17.28 a 89.79±5.55); disminuyen las frecuencias altas (HFn.u. de 33.86±17.2 a 10.26±5.55) y aumenta el índice simpatovagal ((log) LF/HF de 0.34±0.37 a 1.01±0.29).

Grupo diabéticos de corta evolución (DMC)

DMC en clinostatismo vs ortostatismo

Comparando con la posición supina, en la respuesta al ortostatismo los sujetos diabéticos de corta evolución tuvieron un aumento de la frecuencia cardiaca (disminuye mean NN de 908.51±134.78 en clinostatismo a 803.82±125.65 en ortostatismo), disminución en la variabilidad a largo ((log) SDSD de 1.38±0.21 a 1.28±0.22) y corto plazo ((log) RMSSD de 1.79±0.24 a 1.65±0.25; y (log) pNN50 de 0.98±0.82 a 0.53±0.88). Y no se evidenció aumento del índice simpatovagal ni en los índices espectrales como en controles.

DMC en clinostatismo vs respiración rítmica controlada

En comparación con la posición supina, la respiración rítmica genera aumento de la frecuencia cardiaca promedio (disminuyó mean NN de 908.51±134.78 a 874.48±102.62), aumentó la variabilidad general (SDNN de 31.98±12.87 a 60.97±25.86), y a largo plazo ((log) SDSD de 1.38±0.21 a 1.47±0.23); por otro lado, disminuyó la variabilidad a corto plazo (expresado en (log) RMSSD de 1.79±0.24 a 1.68±0.24). Debido a la fuerte influencia de los movimientos respiratorios aumentaron las bajas frecuencias ((log) $LFms^2$ de 2.26±0.36 a 3.29±0.45; LFn.u. de 61.39±16.58 a 90.38±6.63), disminuyeron las frecuencias altas (HFn.u. de 39.02±16.65 a 9.76±6.77) y aumentó el cociente LF/HF (de

0.23±0.35 a 1.05±0.31). Lo que sugiere que la respiración rítmica en los sujetos diabéticos de corta evolución también ejerce un fuerte predominio sobre la frecuencia cardiaca así como en los sujetos sanos.

DMC en ortostatismo vs respiración rítmica controlada

*S*e observa la misma respuesta que la obtenida en los sujetos sanos, pero en menos indicadores, la frecuencia cardiaca disminuye en la respiración rítmica (mean NN de 803.82±125.65 a 874.48±102.62), aumenta la variabilidad general (SDNN de 33.54±12.12 a 60.97±25.86), aumenta la variabilidad a largo ((log) SDSD de 1.28±0.22 a 1.47±0.23) pero no a corto plazo; y predominan las frecuencias bajas ((log) LFms^2 de 2.34±0.32 a 3.29±0.45; LFn.u. de 68.99±16.34 a 90.38±6.63) sobre las frecuencias altas (HFn.u. de 31.39±16.34 a 9.76±6.77); y aumenta el índice simpatovagal ((log) LF/HF de 0.39±0.36 a 1.05±0.31).

Grupo diabéticos de larga evolución (DML)

DML en clinostatismo vs ortostatismo

En los sujetos diabéticos de larga evolución la respuesta observada ante el ortostatismo comparada con clinostatismo, es similar a los otros grupos, aumentando la frecuencia cardiaca (disminuye mean NN de 743.86±109.17 a 681.91± 122.62), disminuye la variabilidad a largo ((log) SDSD de 1.07±0.24 a 0.93±0.18) y corto plazo ((log) RMSSD de 1.47±0.21 a 1.32±0.19; (log) pNN50 de -0.13±0.93 a -0.68±0.72) sin encontrarse cambios significativos en los índices espectrales ni en el cociente LF/HF.

DML en clinostatismo vs respiración rítmica controlada

La comparación entre ambas maniobras no demostró diferencias en la frecuencia cardiaca promedio, pero si un aumento en la variabilidad general (únicamente en SDNN que aumenta de 18.61±12.78 a 35.25±23). Durante la respiración rítmica, el IIP muestra sincronización con los movimientos respiratorios que se evidencia en

el aumento de las bajas frecuencias ((log) LFms^2 de1.63±0.67 a 2.53±0.74; LFn.u. de 53.65±22.64 a 88.8±6.37), disminución de las frecuencias altas (HFn.u. de 46.77±22.73 a 11.31±6.36), conservándose el aumento en el índice simpatovagal (LF/HF de 0.07±0.51 a 0.97±0.32). Dado a que el aumento en la amplitud de las oscilaciones fue significativo en pocos índices (SDNN, LFms^2, HFms^2), esto indica que la frecuencia cardiaca se sincroniza con la respiración rítmica pero con menor magnitud.

DML en ortostatismo vs respiración rítmica controlada

La respuesta fue similar a los diabéticos de corta evolución, con disminución de la frecuencia cardiaca (mean NN de 681.91±122.62 a 759.28±116.39), aumento de la variabilidad general (SDNN de 18.65±10.68 a 35.25±23) a largo ((log) SDSD de 0.93±0.18 a 1.17±0.29), corto plazo ((log) RMSSD de 1.32±0.19 a 1.48±0.24). Además de un claro predominio de las frecuencias bajas ((log) LFms^2 de 1.51±0.53 a 2.53±0.74; LFn.u. de 59.91±22.02 a 88.8±6.37), disminución de las altas (HFn.u. de 40.65±22.28 a 11.31±6.36). También hay aumento del índice simpatovagal ((log) LF/HF de 0.17±0.46 a 0.97±0.32).

Comparación de los tres grupos en la misma posición

Grupo control vs DMC en la misma posición

En clinostatismo, la FC no mostro diferencias entre ambos grupos (901.11±128.98 control vs 908.51±134.78 DMC); sin embargo, el grupo DMC si mostró tener disminución estadísticamente significativa de la variabilidad general (SDNN de 49.29±23.92 vs 31.98±12.87) y a largo plazo ((log) SDSD de 1.58±0.25 vs 1.38±0.21, control vs DMC respectivamente); también disminución de las frecuencias bajas y altas en el grupo DMC con respecto a controles ((log) LFms^2 de 2.69±0.51 en controles vs 2.26±0.36 en DMC; y (log) HFms^2 de 2.56±0.5 vs 2.03±0.5, para cada grupo).

En ortostatismo, ambos grupos presentan valores de FC sin diferencia estadística; pero al igual que en clinostatismo, disminuye la variabilidad general (SDNN de 51.97±26.53 control vs 33.54±12.12 DMC), a largo plazo ((log) SDSD de 1.46±0.26 vs 1.28±0.22), las frecuencias bajas ((log) LFms^2 de 2.8±0.39 vs 2.34±0.32) y altas ((log) HFms^2 de 2.45±0.49 vs 1.95±0.41).

En respiración rítmica, es en donde se encuentran más índices con diferencias entre ambos grupos; disminuyendo la variabilidad general (SDNN de 96.44±36.5 vs 60.97±25.86), a largo ((log) SDSD de 1.75±0.21 vs 1.47±0.23) y corto plazo ((log) RMSSD de 1.93±0.24 vs 1.68±0.24; (log) pNN50 de 1.35±0.4 vs 0.74±0.82); también las frecuencias bajas ((log) LFms^2 3.75±0.37 vs 3.29±0.45) y altas ((log) HFms^2 de 2.74±0.41 vs 2.24±0.58) se encuentran disminuidas.

Grupo control vs DML en la misma posición

En clinostatismo, el grupo DML tienen un aumento de la FC con respecto de los controles (mean NN de 901.11±128.98 control vs 743.86±109.17); tienen disminución de la variabilidad general (SDNN de 49.29±23.92 vs 18.61±12.78), a largo ((log) SDSD de 1.58±0.25 vs 1.07±0.24) y corto plazo ((log) RMSSD de 1.95±0.28 vs 1.47± 0.21; (log) pNN50 de 1.38±0.61 vs -0.13±0.93); ambos índices espectrales se encontraron disminuidos ((log) LFms^2 2.69±0.51 vs 1.63±0.67; (log) HFms^2 de 2.56±0.5 vs 1.57±0.58).

En ortostatismo, no se muestran diferencias en la FC promedio, pero si se evidencia disminución de la variabilidad general (SDNN de 51.97±26.53 vs 18.65±10.68), a largo ((log) SDSD de 1.46±0.26 vs 0.93±0.18) y corto plazo ((log) RMSSD de 1.76±0.31 vs 1.32± 0.19; (log) pNN50 de 0.92±0.75 vs -0.68±0.72); y existió disminución de ambos índices espectrales ((log) LFms^2 2.8±0.39 vs 1.51±0.53; (log) HFms^2 de 2.45±0.49 vs 1.35±0.45) en el grupo de los DML.

Ante la respiración rítmica, los DML se taquicardizan más (mean NN de 887.5±124.11 vs 759.28±116.39), tienen una menor variabilidad general (SDNN de 96.44±36.5 vs 35.25±23), a largo ((log) SDSD de 1.75±0.21 vs 1.17±0.29), a corto plazo ((log) RMSSD de 1.93±0.24 vs 1.48±0.24; (log) pNN50 de 1.35±0.4 vs

-0.06±0.94); y disminución de bajas y altas frecuencias ((log) LFms^2 3.75±0.37 vs 2.53±0.74; (log) HFms^2 de 2.74±0.41 vs 1.55±0.67) que en los sujetos control.

DMC vs DML en la misma posición

Los DMC se encuentran menos taquicárdicos que los DML en reposo (mean NN de 908.51±134.78 vs 743.86±109.17, respectivamente); en DML disminuye la variabilidad a largo ((log) SDSD de 1.38±0.21 vs 1.07±0.24) y corto plazo ((log) RMSSD de 1.79±0.24 vs 1.47±0.21; (log) pNN50 de 0.98±0.82 vs -0.13±0.93); y tanto las bajas ((log) LFms^2 de 2.26±0.36 vs 1.63±0.67) como las altas frecuencias ((log) HFms^2 2.03±0.5 vs 1.57±0.58) se hacen menos dominantes.

Con el reto ortostático, se observa que la taquicardia se acentúa en DML (mean NN de 803.82 en DMC vs 681.91±122.62 en DML); disminuye la variabilidad general (SDNN de 33.54±12.12 vs 18.65±10.68), a largo ((log) SDSD de 1.28±0.22 vs 0.93±0.18) y corto plazo ((log) RMSSD de 1.65±0.25 vs 1.32±0.19; (log) pNN50 de 0.53±0.88 vs -0.68±0.72); las frecuencias bajas ((log) LFms^2 de 2.34±0.32 vs 1.51±0.53) como las altas frecuencias ((log) HFms^2 1.95±0.41 vs 1.35±0.45) se hacen menos dominantes.

En la respiración rítmica, se observa aumento de la FC en DML más que DMC (mean NN de 874.48 en DMC vs 759.28±116.39 en DML); la variabilidad general (SDNN de 60.97±25.86 vs 35.25±23), a largo ((log) SDSD de 1.47±0.23 vs 1.17±0.29) y corto plazo ((log) RMSSD de 1.68±0.24 vs 1.48±0.24; (log) pNN50 de 0.74±0.82 vs -0.06±0.94) se encuentran disminuidas, así como las frecuencias bajas ((log) LFms^2 de 3.29±0.45 vs 2.53±0.74) como las altas frecuencias ((log) HFms^2 2.24±0.58 vs 1.55±0.67) se hacen menos dominantes.

	Control (n = 30)	DMC (n = 30)	DML (n = 15)
Clinostatismo			
Mean NN (ms)	901 ± 129[a]	909 ± 135[a]	744 ± 109[c, d]
SDNN (ms)	49 ± 24	32 ± 13[b]	19 ± 13[c]
Log SDSD (ms)	1.58 ± 0.25[a]	1.38 ± 0.21[a, b]	1.07 ± 0.24[c, d]
Log RMSSD (ms)	1.95 ± 0.28[a]	1.79 ± 0.24[a]	1.47 ± 0.21[c, d]
Log pNN50 (%)	1.38 ± 0.61[a]	0.98 ± 0.82[a]	-0.13 ± .93[c, d]
Log LF (ms^2)	2.69 ± 0.51	2.26 ± 0.36[b]	1.63 ± 0.67[c, d]
Log HF (ms^2)	2.56 ± 0.50	2.03 ± 0.5[b]	1.57 ± 0.58[c, d]
LF (un)	58 ± 17	61 ± 17	54 ± 23
HF (un)	43 ± 17	39 ± 17	47 ± 23
LF/HF	1.81 ± 1.4	2.47 ± 2.73	2.13 ± 3.02
Log (LF/HF)	0.14 ± 0.34[a]	0.23 ± 0.35	0.07 ± 0.51
Ortostatismo			
Mean NN (ms)	774 ± 120[a]	804 ± 126[a]	682 ± 123[a, d]
SDNN (ms)	52 ± 27	34 ± 12[b]	19 ± 11[c, d]
Log SDSD (ms)	1.46 ± 0.26[a]	1.28 ± 0.22[a, b]	0.93 ± 0.18[a, c, d]
Log RMSSD (ms)	1.76 ± 0.31[a]	1.65 ± 0.25[a]	1.32 ± 0.19[a, c, d]
Log pNN50 (%)	0.92 ± 0.75[a]	0.53 ± 0.88[a]	-0.68 ± 0.72[a, c, d]
Log LF (ms^2)	2.80 ± 0.39	2.34 ± 0.32[b]	1.51 ± 0.53[c, d]
Log HF (ms^2)	2.45 ± 0.49	1.95 ± 0.41[b]	1.35 ± 0.45[c, d]
LF (un)	66 ± 17	69 ± 16	60 ± 22
HF (un)	34 ± 17	31 ± 16	41 ± 22
Log LF/HF	0.34 ± 0.37[a]	0.39 ± 0.36	0.17 ± 0.46
Respiración rítmica			
Mean NN (ms)	887 ± 124	874 ± 103	759 ± 116[c, d]
SDNN (ms)	96 ± 36	61 ± 26[b]	35 ± 23[c, d]
Log SDSD (ms)	1.75 ± 0.21	1.47 ± 0.23[b]	1.17 ± 0.29[c, d]
Log RMSSD (ms)	1.93 ± 0.24	1.68 ± 0.24[b]	1.48 ± 0.24[c, d]
Log pNN50 (%)	1.35 ± 0.4	0.74 ± 0.82[b]	-0.06 ± 0.94[c, d]
Log LF (ms^2)	3.75 ± 0.37	3.29 ± 0.45[b]	2.53 ± 0.74[c, d]
Log HF (ms^2)	2.74 ± 0.41	2.24 ± 0.58[b]	1.55 ± 0.67[c, d]
LF (un)	90 ± 5.5	90 ± 6.63	89 ± 6.37
HF (un)	10 ± 5.5	10 ± 6.7	11 ± 6.4
Log (LF/HF)	1.01 0.29	1.05 ± 0.31	0.97 ± 0.32

Tabla 7. *Índices en el dominio del tiempo y de la frecuencia del intervalo interpulso (IIP) de los tres grupos de estudio y en las maniobras. Los datos se presentan como media ± desviación estándar. DMC= Diabetes mellitus de corta evolución; DML: Diabetes mellitus de larga evolución.*

[a] *Diferencia significativa entre la posición supina y ortostática (dentro de un mismo grupo).*
[b] *Diferencia significativa entre DM de corta evolución y el grupo control durante la misma posición.*
[c] *Diferencia significativa entre DM de larga evolución y el grupo control durante la misma posición.*
[d] *Diferencia significativa entre DM de corta evolución y DM de larga evolución durante la misma posición.*

7.3. Resultados de la Variabilidad de la Presión Arterial Sistólica

Gracias a la reproducción de la onda del pulso, nos es posible medir la PAS, latido a latido, y con la variación realizamos un tacograma (parte superior) para el análisis en el dominio del tiempo; y posteriormente se realizó el análisis en el dominio de la frecuencia (parte inferior); para analizar los cambios en los índices entre los tres grupos y las tres diversas maniobras.

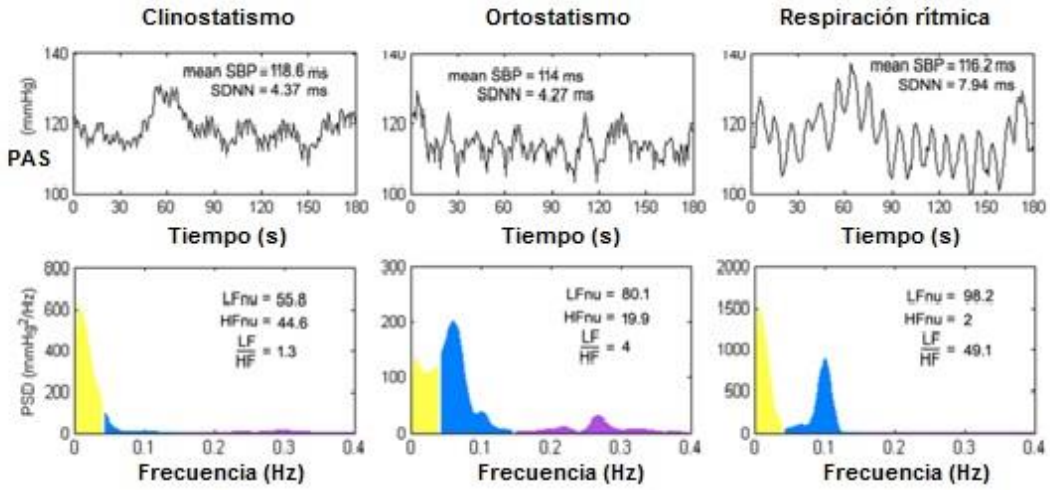

***Figura 38**. Se muestra el tacograma de un sujeto sano, como resultado de la evaluación de la onda de pulso y obtención de la presión arterial sistólica (PAS) en clinostatismo, ortostatismo y respiración rítmica (superior); así como el análisis espectral (inferior) que corresponde a cada tacograma.*

Los resultados de la presión arterial sistólica se encuentran en la **Tabla 8** en la cual se muestran los índices del análisis en el dominio del tiempo y de la frecuencia de los tres grupos en las 3 maniobras evaluadas.

Grupo control

Control en clinostatismo vs ortostatismo

En el grupo control, ante el reto ortostático no se mostró un cambio significativo en la PAS (mean PAS de 106.99±10.8 en clinostatismo vs 108.58±12.02 en

ortostatismo); tampoco se encontraron diferencias en la variabilidad expresado en los índices lineales; sin embargo si aumentó la amplitud de las oscilaciones tanto de bajas ((log) LF ms^2 de 0.74±0.35 vs 1.07±0.26) como de altas frecuencias ((log) HFms^2 de -0.01±0.3 vs 0.36±0.32).

Control en clinostatismo vs respiración rítmica controlada

Comparado con la posición supina, durante la respiración rítmica aumenta el promedio de PAS (mean PAS de 106.99±10.8 vs 115.08±16.72), también aumentó la variabilidad general (SD PAS de 4.97±1.58 vs 6.56±2.1) y a largo plazo (SDSD de 2.36±0.61 vs 3.34±0.61), pero disminuyó a corto plazo (RMSSD de 5.12±2 vs 3.92±1.43); aumentaron las frecuencias bajas ((log) LFms^2 de 0.74±0.35 vs 1.35±0.26), altas ((log) HFms^2 de -0.01±0.3 vs 0.27±0.3) y el índice simpatovagal ((log) LF/HF 0.75±0.38 vs 1.07±0.36); y disminuyeron las frecuencias altas en unidades normalizadas ((log) HFn.u. de 1.16±0.32 vs 0.88±0.32).

Control en ortostatismo vs respiración rítmica controlada

El promedio de la PAS no se modifica, pero si aumenta la variabilidad a largo plazo (SDSD de 2.7±0.73 vs 3.34±0.61) y disminuyó a corto plazo (RMSSD de 4.78±2.38 vs 3.92±1.43). Aumentaron las frecuencias bajas ((log) LFms^2 de 1.07±0.26 vs 1.35±0.26; (log) LFn.u. de 1.91±0.06 vs 1.95±0.04); disminuyeron las frecuencias altas (HFn.u. de 1.2±0.26 vs 0.88±0.32). Y finalmente, se evidenció un aumento del índice simpatovagal (log LF/HF de 0.71±0.31 vs 1.07±0.36).

Grupo diabéticos de corta evolución (DMC)

DMC en clinostatismo vs ortostatismo

En los sujetos del grupo DMC, el promedio de la PAS aumenta ante el ortostatismo (mean PAS de 117.12±22.75 a 123.87±30.1), aumentando la variabilidad general (SD PAS de 4.43±1.81 a 6.26±3.31) y a largo plazo (SDSD de 2.2±0.84 vs 3.01±1.19); también se observó un aumento en las frecuencias bajas

((log) LFms^2 de 0.62±0.44 vs 1.03±0.37 y altas ((log) HFms^2 de -0.11±0.41 vs 0.35±0.35).

DMC en clinostatismo vs respiración rítmica controlada

En comparación con la posición supina, la respiración rítmica induce los mismos cambios en DMC que los sujetos sanos; aumenta la PAS (mean PAS de 117.12±22.75 a 132±28.76), aumenta la variabilidad general (SD PAS de 4.43±1.81 a 7.61±2.53), y a largo plazo (SDSD de 2.2±0.84 a 3.4±1.03), pero disminuye a corto plazo (RMSSD de 4.94±2.37 a 3.8±1.46). Aumentan las frecuencias bajas y altas ((log) LFms^2 de 0.62±0.44 a 1.47±0.32; (log) HFms^2 de -0.11±0.41 a 0.36±0.27); disminuyendo estas últimas en unidades normalizadas ((log) HFn.u. de 1.17±0.34 a 0.85±0.36); aumentando el índice simpatovagal ((log) LF/HF de 0.73±0.41 a 1.1±0.4).

DMC en ortostatismo vs respiración rítmica controlada

Similar a los sujetos sanos, comparado con el ortostatismo, durante la respiración rítmica hubo aumento de la PAS (mean PAS de 123.87±30.1 a 132±28.76); aumentó la variabilidad general (SD PAS de 6.26±3.31 a 7.61±2.53), sin cambios en la variabilidad a largo plazo, disminuyó la variabilidad a corto plazo (RMSSD de 5.81±2.42 a 3.8±1.46. Aumentó la magnitud de las fluctuaciones de baja frecuencia ((log) LFms^2 de 1.03±0.37 a 1.47±0.32; (log) LFn.u. de 1.9±0.06 a 1.96±0.04) e índice simpatovagal ((log) LF/HF de 0.67±0.33 a 1.1±0.4), disminuyendo las de alta frecuencia ((log) HFn.u. de 1.23±0.27 a 0.85±0.36).

Grupo diabéticos de larga evolución (DML)

DML en clinostatismo vs ortostatismo

En comparación con la posición supina en respuesta al ortostatismo, el único cambio fue un aumento en las fluctuaciones de frecuencias bajas ((log) LFms^2 de 0.45±0.44 a 0.82±0.42).

DML en clinostatismo vs respiración rítmica controlada

En comparación son la posición supina, la respiración rítmica indujo cambios similares a los diabéticos de corta evolución, aumentando la PAS media (mean PAS de 113.58±22.73 a 127.42±34.12), las fluctuaciones de baja frecuencia ((log) $LFms^2$ de 0.45±0.44 a 1.16±0.43; (log) LFn.u. de 1.68±0.25 a 1.92±0.07), disminución de las frecuencias altas ((log) HFn.u. de 1.61±0.24 a 1.04±0.45); y por último un aumento importante del índice simpatovagal ((log) LF/HF de 0.06±0.5 a 0.88±0.51).

DML en ortostatismo vs respiración rítmica controlada

En comparación con el ortostatismo, en la respiración rítmica existe un aumento las fluctuaciones con frecuencias bajas ((log) $LFms^2$ de 0.82±0.42 a 1.16±0.43), con aumento de su preponderancia ((log) LFn.u. de 1.76±0.21 a 1.92±0.07); y disminución de las fluctuaciones y preponderancia de las altas frecuencias ((log) $HFms^2$ de 0.59±0.26 a 0.28±0.34; (log) HFn.u. de 1.53±0.25 a 1.04±0.45); y se presenta aumento del índice simpatovagal ((log) LF/HF de 0.24±0.42 a 0.88±0.51).

Comparación de los tres grupos en la misma posición

Control vs DMC en la misma posición

En clinostatismo, las características de la variabilidad de la PAS de los DMC no tuvieron diferencias significativas ni en los índices lineales ni en los espectrales.

En ortostatismo, la única diferencia entre ambos grupos, fue que los DMC presentaron una PAS media más alta (mean PAS de 108.58±12.02 para control vs 123.87±30.1 para DMC).

En respiración rítmica, al igual que en ortostatismo, los DMC presentaron una PAS media más elevada con respecto a los controles (mean PAS de 115.08±16.72 vs 132±28.76).

Control vs DML en la misma posición

Durante el clinostatismo, la PAS media y los índices lineales no se modifican; únicamente aumenta la fluctuación y preponderancia de las frecuencias altas ((log) $HFms^2$ de -0.01±0.3 de controles vs 0.39±0.43 en DML; (log) HFn.u. de1.16±0.32 vs 1.61±0.24). Sin embargo, disminuyó la preponderancia de las frecuencias bajas ((log) LFn.u. 1.91±0.07 vs 1.68±0.25) y el índice simpatovagal ((log) LF/HF de 0.75±0.38 vs 0.06±0.5).

En el reto ortostático, los DML presentan disminución de la preponderancia de las frecuencia bajas ((log) LFn.u. de 1.91±0.06 vs 1.76±0.21); un aumento de las frecuencias altas ((log) HFn.u. de 1.2±0.26 vs 1.53±0.25); y disminución del índice simpatovagal ((log) LF/HF de 0.71±0.31 vs 0.24±0.42).

No hubo diferencias significativas en la respiración rítmica en ambos grupos.

DMC vs DML en la misma posición

En posición de reposo, en los DML aumenta la fluctuación y preponderancia de las frecuencias altas ((log) $HFms^2$ de -0.11±0.41 de DMC vs 0.39±0.43 de DML; y (log) HFn.u. de 1.17±0.34 vs 1.61±0.24). Disminuye la fluctuación de las frecuencias bajas ((log) LFn.u. de 1.9±0.07 vs 1.68±0.25); y se reduce el índice simpatovagal (LF/HF 0.73±0.41 vs 0.06±0.5).

Durante el ortostatismo, aumenta la preponderancia de las frecuencias altas ((log) HFn.u. de 1.23±0.27 vs 1.53±0.25), disminuye la de las frecuencias bajas ((log) LFn.u. de 1.9±0.06 vs 1.76±0.21) y se reduce el índice simpatovagal ((log) LF/HF de 0.67±0.33 vs 0.24±0.42).

Finalmente, con respecto a la respiración rítmica, se puede mencionar que la disminución de las fluctuaciones de las bajas frecuencias fue el único dato estadístico significativo ((log) $LFms^2$ de 1.47±0.32 vs 1.16±0.43).

	Control *(n = 30)*	***DMC*** *(n = 30)*	***DML*** *(n = 15)*
Clinostatismo			
Mean PAS (ms)	107±11	117±23	114±23
SDPAS (ms)	4.9±1.6	4.4±1.8	5.8±3.3
SDSD PAS (ms)	2.4±0.6	2.2±0.8	2.8±1.2
RMSSD (ms)	5.1±2	4.9±2.4	5.7±2.8
Log LF (ms^2)	0.74±0.35	0.62±0.44	0.45±0.44
Log HF (ms^2)	-0.01±0.3	-0.11±0.41	0.39±0.43[c,d]
Log LF (un)	1.9±0.07	1.9±0.07	1.68±0.25[c, d]
Log HF (un)	1.16±0.3	1.17±0.3	1.61±0.2[c, d]
Log LF/HF	0.75±0.38	0.73±0.41	0.06±0.05[c, d]
Ortostatismo			
Mean PAS (ms)	109±12	124±30[a, b]	119±19
SD PAS (ms)	5.7±1.8	6.3±3.3[a]	7.3±3.2
SDSD PAS (ms)	2.7±0.7	3.1±1.2[a]	2.8±0.7
RMSSD (ms)	4.8±2.4	5.8±2.4	5.1±1.9
Log LF (ms^2)	1.1±0.26[a]	1.03±0.37[a]	0.82±0.42[a]
Log HF (ms^2)	0.36±0.32[a]	0.35±0.35[a]	0.59±0.26
Log LF (un)	1.9±0.06	1.9±0.6	1.76±0.21[c, d]
Log HF (un)	1.2±0.26	1.23±0.27	1.53±0.25[c, d]
Log LF/HF	0.71±0.31	0.67±0.33	0.24±0.42[c, d]
Respiración rítmica			
Mean PAS (ms)	115±17	132±29[b]	127±34
SD PAS (ms)	6.6±2.1	7.6±2.5	7.2±2.6
SDSD PAS (ms)	3.3±0.61	3.4±1.03	2.97±1.06
RMSSD (ms)	3.9±1.4	3.8±1.5	4.8±2.1
Log LF (ms^2)	1.35±0.26	1.47±0.32	1.16±0.43[d]
Log HF (ms^2)	0.27±0.3	0.36±0.27	0.28±0.34
Log LF (un)	1.95±0.04	1.96±0.04	1.92±0.7
Log HF (un)	0.88±0.32	0.85±0.36	1.04±0.45
Log LF/HF	1.07±0.36	1.1±0.4	0.88±0.51

Tabla 8. *Índices en el dominio del tiempo y de la frecuencia de la presión arterial sistólica (PAS) de los tres grupos de estudio y en las maniobras. Los datos se presentan como media ± desviación estándar. DMC= Diabetes mellitus de corta evolución; DML: Diabetes mellitus de larga evolución.*
[a] Diferencia significativa entre la posición supina y ortostática (dentro de un mismo grupo).
[b] Diferencia significativa entre DM de corta evolución y el grupo control durante la misma posición.
[c] Diferencia significativa entre DM de larga evolución y el grupo control durante la misma posición.
[d] Diferencia significativa entre DM de corta evolución y DM de larga evolución durante la misma posición.

En la **Tabla 9**, se presenta con flechas, la manera en que cada uno de los índices del análisis espectral y lineal del intervalo interpulso y la presión arterial sistólica fueron modificados de acuerdo a la respuesta obtenido de los controles, DMC y DML en las tres maniobras, clinostatismo, ortostatismo y respiración rítmica controlada.

		ANÁLISIS DE VARIANZA (ANOVA) CON AJUSTO DE BONFERRONI								
		Control			Diabéticos corta evolución			Diabéticos larga evolución		
		C vs O	C vs R	O vs R	C vs O	C vs R	O vs R	C vs O	C vs R	O vs R
INTERVALO INTERPULSO (IIP)	Media NN (ms)	↓		↑	↓	↓	↑	↓		↑
	DE (ms)		↑	↑		↑	↑		↑	↑
	log (DEDS)	↓		↑	↓		↑	↓		↑
	log (pNN50)	↓		↑	↓			↓		↓
	log LF (ms2)		↓	↑		↓	↑		↓	↓
	log HF (ms2)			↑			↑			
	LF (u.n.)		↑	↑		↑	↑		↑	↑
	HF (u.n.)		↓	↓		↓	↓		↓	↓
	log LF/HF		↑	↑		↑	↑		↑	↑
PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA (PAS)	Media (mmHg)		↑		↑	↑	↑		↑	
	DE (mmHg)		↑		↑	↑	↑			
	DEDS (mmHg)		↑	↑	↑	↑				
	log LF (ms2)	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
	log HF (ms2)	↑	↑		↑					↓
	log LF (u.n.)			↑		↑	↑		↑	↑
	log HF (u.n.)		↓	↓		↓	↓		↓	↓
	log LF/HF		↑	↑		↑	↑		↑	↑
		Clinostatismo			Ortostatismo			Respiración rítmica		
		C vs DMC	C vs DML	DMC vs DML	C vs DMC	C vs DML	DMC vs DML	C vs DMC	C vs DML	DMC vs DML
INTERVALO INTERPULSO (IIP)	Media NN (ms)		↓	↓			↓		↓	↓
	DE (ms)	↓	↓		↓	↓	↓	↓	↓	↓
	log (DEDS)	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	log (pNN50)		↓	↓		↓	↓	↓	↓	↓
	log LF (ms2)	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	log HF (ms2)	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	LF (u.n.)									
	HF (u.n.)									
	log LF/HF									
PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA (PAS)	Media (mmHg)				↑			↑		
	DE (mmHg)									
	DEDS (mmHg)									
	log LF (ms2)									↓
	log HF (ms2)		↑	↑						
	log LF (u.n.)		↓	↓		↓	↓			
	log HF (u.n.)		↑	↑		↑	↑			
	log LF/HF		↓	↓		↓	↓			

Tabla 9. *En ella se muestra si la respuesta disminuye o aumenta el índice lineal o espectral determinado en cada grupo de estudio y en cada una de las tres maniobras realizadas.*

8. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

8.1. Características clínicas

Los sujetos con diabetes de corta evolución se detectaron de un protocolo de seguimiento de pacientes con resistencia a la insulina en el Departamento de Endocrinología del INCMNSZ donde se realizaban pruebas de carga oral de glucosa y al recibir el paciente el diagnóstico de diabetes era invitado a participar en el estudio; para asegurar que el paciente presentara datos que hicieran sospechar un diagnóstico menor a dos años (corta evolución), se revisó el examen general de orina para descartar proteinuria, microhematuria o daño renal (Caveney & Cohen, 2011; Wang-Sattler et al., 2012; Lee et al., 2014); también se realizó exploración oftalmológica para descartar retinopatía (Sayin et al., 2015); y finalmente se realizaron velocidades de conducción nerviosa para descartar daño sobre las fibras nerviosas gruesas (Zilliox et al., 2015).

Para los DML sólo se realizó VCN, cuyos resultados permiten evidenciar lesión crónica asociable a la hiperglucemia crónica (Yin & Park, 2015; Zilliox et al., 2015), la cual se estima en 9.9% de Hb_{A1c} que corresponde a 236.5 mg/dL (Lorenzo-Medina et al., 2015).

De este grupo también llama la atención el amplio IMC alcanzado por los sujetos diabéticos de larga evolución evaluados (desde 16.36 a 36.85 mg/m^2) la cual puede deberse a múltiples factores como el mal control de la dieta (Kendall et al., 1987), el tipo de DM 1 o II, ya que la tipo I no se asocia a sobrepeso u obesidad (Soni & Ng, 2014), al los efectos adversos de los hipoglucemiantes o insulina (Bansal et al., 2015), a un proceso catabólico de DM 2 con comportamiento tipo I (Sun et al., 2015), factores genéticos (Locke et al., 2015), etc.

Además, la edad de los DML también agrega un factor importante de neurodegeneración, y aunque no existe mucha evidencia actualmente, algunos reportes en donde se demuestra que disminuye el control autonómico cardiaco en los sujetos de mayor edad por pérdida de la actividad vagal (Abhishekh et al., 2013).

8.2. Variabilidad de la Frecuencia Cardiaca

En clinostatismo o reposo, la actividad parasimpática predomina sobre la simpática (Levy, 1997), y se toma como un buen registro de control para comparar los cambios posturales (ortostatismo) o maniobras diversas (respiración rítmica, Valsalva) (Malik et al., 1996).

La respuesta fisiológica ante el ortostatismo es la prueba cardiovascular más frecuente (Smit et al., 1999); en el grupo control se caracterizó por aumento de la FC, como respuesta refleja a la activación del barorreceptor; cuando la sangre se acumula en los miembros inferiores, pelvis y circulación esplácnica, de 300 a 800 cm^3 de sangre (Malamud-Kessler et al., 2013), disminuye de manera inmediata la presión arterial, esta disminución de PA es censada por el barorreceptor que a su vez activa al sistema simpático cardiaco y por tanto aumenta la frecuencia cardiaca (reflejo cardiosimpático) (Robles-Cabrera et al., 2014); cuando la FC aumenta (llamada taquicardia compensatoria), la variabilidad disminuye ya que la acción simpática predomina sobre la parasimpática (Convertino, 2014), lo cual también se ve reflejado en el aumento del índice simpatovagal (Eckberg, 1997).

La VFC durante la respiración es una de las pruebas de mayor empleo para determinar la función parasimpática y en menor medida la simpática. La respiración rítmica utilizada fue a 0.1 Hz (6 ciclos por minuto), ya que se ha demostrado que entre 0.08-0.16 se observa mejor las fluctuaciones y predominancia) (Freeman, 2006). La respiración rítmica en sujetos sanos, no modificó la frecuencia cardiaca (Sin et al., 2010), pero si permitió observar un aumento en la variabilidad; así como en la amplitud de las oscilaciones de baja frecuencia (asociadas al “arrastre” de la frecuencia respiratoria, con taquicardia durante la inspiración y bradicardia durante la inspiración que no modifica la FC media) (Sin et al., 2010) y aumento en el índice simpatovagal. Mucho se ha especulado si estas oscilaciones responden a un mecanismo únicamente vagal (Eckberg, 1983; Taha et al., 1995; Sin et al., 2010), otros investigadores han descubierto que existe actividad dual simpática y parasimpática (Saul et al., 1991), como respuesta al barorreceptor (Bernardi et al., 2002; Ekberg et al., 1980, 2009),

y algunos otros, han propuesto un importante el papel de los factores mecánicos asociados (Bernardi et al., 1989; Taha et al., 1995). En otros estudios, en los cuales se midió además la descarga simpática de los nervios cutáneos, se encontró un aumento en su actividad correlacionado con la frecuencia respiratoria, sugiriendo que el control central autonómico era el predominante sobre el control local (Bernardi et al., 1997; Cogliati et al., 2000). Dado que la respiración rítmica indujo mayor variabilidad y predominancia y fluctuación de las bajas frecuencias; esta prueba parece ser la más indicada para evaluar ambas ramas del SNA.

Los DMC presentaron una respuesta ante los cambios posturales similar al grupo control, con aumento de la FC ante ortostatismo, del mismo modo de la variabilidad, de las frecuencias bajas y el índice simpatovagal ante ambas maniobras (ortostatismo y respiración rítmica); sin embargo no se encontró aumento del índice simpatovagal ante ortostatismo, indicando disminución de la actividad parasimpática (Vinik & Ziegler, 2007). Y comparando los resultados con los controles, no existió diferencia en la FC, pero si mostraron tener disminución de la variabilidad general, a largo y corto plazo, así como disminución de LF y HF.

Los DML respondieron similar a los otros dos grupos, sin cambios en el índice simpatovagal al ortostatismo como DMC (lesión simpática) y sin alteraciones de la FC ante la respiración rítmica, como los controles (lesión parasimpática).

Lo anterior se correlaciona a investigaciones en las cuales se ha determinado que el daño a las fibras parasimpáticas antecede al daño simpático (Vinik, et al., 2007).

8.3. Variabilidad de la Presión Arterial Sistólica

Existen muchos estudios en donde se evalúa la VFC pero poco se ha estudiado la VPAS, hecho importante para encontrar si una afecta a la otra, y encontrar una estrecha correlación entre los índices que nos permiten determinar lesión autonómica.

Es muy importante conservar en mente que mantener la PA fluctuando cerca de una constante y sin grandes modificaciones es el objetivo del sistema cardiovascular (Convertino, 2014). Dado esto, es esperable que en sujetos sanos, ante el reto ortostático, la PAS media no aumente de manera significativamente ya que si se presentase hipertensión, el reflejo barorreceptor intervendría inmediatamente (Robles-Cabrera et al., 2014).

Algunos investigadores describieron que la respiración rítmica no afecta a la PAS ni PAD ni PAM (Sin et al., 2010) pero si disminuye con la inspiración y aumenta con la espiración; sin embargo nosotros encontramos que la PAS si aumenta con respecto al clinostatismo; también lo hace la variabilidad a largo plazo, pero a corto plazo disminuye tanto en ortostatismo como en respiración rítmica. Otro hallazgo es que la preponderancia de las frecuencias altas disminuye en ambas maniobras.

Los DMC mostraron aumento significativo de la PAS en todas las maniobras con respecto a los controles, aumento de la variabilidad a largo plazo y disminución a corto plazo, así como un aumento de las bajas frecuencias y el índice simpatovagal, contrario a la disminución de las frecuencias altas observadas. Estos datos indican daño parasimpático, ya que aumentó tanto la PAS como la FC.

Los DML mostraron aumento de la PAS solo en la respiración rítmica, sin cambios en la VPAS en ninguna maniobra con respecto a los controles y DMC, sin embargo si existió disminución de las frecuencias bajas y el índice simpatovagal, indicando daño simpático y parasimpático.

9. CONCLUSIONES

9.1. De las características clínicas

Los sujetos DML presentan lesión de fibras gruesas medidas por VCN, y mal control glucémico, un amplio IMC y mayor edad que los otros dos grupos.

Ambos grupos de sujetos diabéticos, tuvieron alteraciones en la curva de tolerancia oral de glucosa.

9.2. De la Variabilidad de la Frecuencia Cardiaca

Los sujetos del grupo control mostraron tener un control autonómico del sistema cardiovascular íntegro, en las tres maniobras estudiadas.

Los DMC mostraron tener una respuesta similar a los controles, pero con menor variabilidad general, a corto y largo plazo, así como también una menor fluctuación de las frecuencias evaluadas, como indicadores de lesión parasimpática.

Los DML mostraron conservar cierto grado de respuesta ante las maniobras, pero con disminución de la variabilidad general, a corto y largo plazo, también de LF, HF y en todos los casos mostraron tener una FC mayor que los controles y DMC, indicando daño simpático y parasimpático.

9.3. De la Variabilidad de la Presión Arterial Sistólica

Los sujetos del grupo control no mostraron cambios de la PAS en clinostatismo ni ortostatismo, pero si aumentó con la respiración rítmica; aumentó también la variabilidad ante las maniobras.

Los sujetos DMC mostraron tener una PAS mayor ante el ortostatismo y la respiración rítmica controlada, indicando lesión del parasimpático.

Los sujetos DML no presentaron aumento de la PAS en ninguna maniobra con respecto a los otros dos grupos, pero si disminución de las frecuencias bajas, y del índice simpatovagal, y aumento de las frecuencias altas, indicando lesión simpática y parasimpática.

10. REFERENCIAS

Abhishekh HA, Nisarga P, Kisan R, Meghana A, Chandran S, Trichur R, Sathyaprabha TN. (2013). Influence of age and gender on autonomic regulation of heart. J Clin Monit Comput. Jun; 27(3): 259-64.

ADA. (2012). Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 35(Suppl 1):S64-S71, 2012

ADA. (2014). Diabetes Pro. Professional Resources online. American Diabetes Association. http://professional.diabetes.org

Adler AI, Boyko EJ, Ahroni JH, Stensel V, Forsberg RC, Smith DG. (1997). Risk factors for diabetic peripheral sensory neuropathy. Results of the Seattle Prospective Diabetic Foot Study. Diabetes Care. Jul; 20(7): 1162-7.

Ahmadieh H. (2014). Editorial on the original article entitled "Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010" published in the New England Journal of Medicine on April 17, 2014. Ann Transl Med. Dec; 2(12):118. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2014.09.03.

Aird WC. (2011). Discovery of the cardiovascular system: from Galen to William Harvey. J Thromb Haemost. Jul; 9 (Suppl 1): 118-129

Antonelli Incalzi R, Fuso L, Pitocco D, Basso S, Trové A, Longobardi A, Calcagni ML, Giordano A, Ghirlanda G. (2007). Decline of neuro-adrenergic bronchial innervation and respiratory function in type 1 diabetes mellitus: a longitudinal study. Diabetes Metab Res Rev. May; 23(4): 311-6.

Aviado D. (1955). Reflexes from stretch receptors in blood vessels, heart and lungs. Physiol Rev; 35: 247-300.

Bagshaw R. (1971). Morphology of the carotid sinus in the dog. J Appl Physiol; 31: 198-202

Balcıoğlu AS, Müderrisoğlu H. (2015). Diabetes and cardiac autonomic neuropathy: Clinical manifestations, cardiovascular consequences, diagnosis and treatment. World J Diabetes; 6(1): 80-91.

Bansal N, Dhaliwal R, Weinstock RS. (2015). Management of diabetes in the elderly. Med Clin North Am. Mar; 99(2): 351-377.

Beaglehole R, Lefébvre P. (2015) Luchemos ya contra la diabetes. Organización Mundial de la Salud. www.oms.int/diabetes

Bergner DW, Goldberger JJ. (2010). Diabetes mellitus and sudden cardiac death: what are the data? Cardiol J. 17(2):117-29.

Bernardi L, Hayo D, Wenzel R, Passino C, Calciatti A, Weber R, Noll G. (1997). Synchronous and baroreceptor-sensitive oscillations in skin microcirculation: evidence for central autonomic control. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 274: H1867-H1878.

Bernardi L, Keller F, Sanders M, Reddy PS, Griffith B, Meno F, Pinsky MR. (1989). Respiratory sinus arrhythmia in the denervated human heart. J Appl Physiol. 67: 1447-1455.

Bernardi L, Porta C, Spicuzza L, Bellwon J, Spadacini G, Frey AW, Yeung LY, Sanderson JE, Pedretti R, Tramarin R. (2002). Slow breathing increases arterial baroreflex sensitivity in patients with chronic heart failure. Circulation. 105: 143-145.

Bernardi L, Ricordi L, Lazzari P, et al. (1992). Impaired circulation modulation of sympathovagal modulation of sympathovagal activity in diabetes. Circulation; 86: 1443-52.

Berry C, Tardif JC, Bourassa MG. (2007). Coronary heart disease in patients with diabetes: part I: recent advances in prevention and noninvasive management. J Am College Cardiol. 49(6): 631-642.

Best and Taylor. (2007). Bases fisiológicas de la práctica médica. Ed. Panamericana, 13a ed. Cap 14. pp: 213-215

Brownlee M. (2001). Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. Nature; 414 (6865): 813–820.

Burke M, Pabbidi MR, Farley J, et al. (2013). Molecular mechanisms of renal blood flow autoregulation," Curr Vasc Pharm.

Callaghan BC, Cheng H, Stables CL, Smith AL, Feldman EL. (2012) Diabetic neuropathy: Clinical manifestations and current treatments. Lancet Neurol. Jun; 11(6): 521–534. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70065-0

Callaghan BC, Hur J, Feldman EL. (2012). Diabetic neuropathy: One disease or two? Curr Opin Neurol. Oct 25(5): 536–541. doi: 10.1097/WCO.0b013e328357a797

Campos AN, Craiem DO, Hummel RA, Migliaro ER, Armentano RL. (2005). Metodología para el análisis de la variabilidad de presión y diámetro aórtico.

Caveney EJ, Cohen OJ. (2011). Diabetes and Biomarkers. J Diabetes Sci Technol. Jan; 5(1): 192-197

Cerati D, Schwartz PJ. (1991). Single cardiac vagal fiber activity, acute myocardial ischemia, and risk for sudden death. Circ Res. 69: 1389-1401.

Chandrasekharan B, Srinivasan S. (2007). Diabetes and the enteric nervous system. Neurogastroenterol Motil. Dec; 19(12): 951-60.

Chapleau MW, Lu J, Hajduczok G, Abboud FM. (1993). Mechanism of baroreceptor adaptation in dogs: attenuation of adaptation by the K channel blocker 4-aminopyridina. J Physiol; 462: 291-310

Chess GF, Tam RMK, Calaresu FR. (1975). Influence of cardiac neural inputs on rhythmic variations of heart period in the cat. Am J Physiol; 228: 775-80.

Chiles NS, Phillips CL, Volpato S, Bandinelli S, Ferrucci L, Guralnik JM, Patel KV. (2014). Diabetes, Peripheral Neuropathy, and Lower Extremity Function. J Diabetes Complications. 28(1): 91–95. doi:10.1016/j.jdiacomp.2013.08.007

Cogliati C, Magatelli R, Montaño N, Narkiewicz K, Sommers V. (2000). Detection of low and high frequency rhythms in the variability of skin sympathetic nerve activity. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 278: H1256-H1260.

Coleridge HM, Coleridge JCG, Poore ER, Roberts AM, Schultz HD. (1984) Aortic wall properties and baroreceptor behavior at normal arterial pressure and in acute hypertensive resetting in dogs. J Physiol; 350: 309-26.

Constanzo Linda S. (2011). Fisiología. 4ª Ed. Barcelona: Elsevier Saunders; Cap. Fisiología cardiovascular.

Convertino VA. (2014). Neurohumoral mechanisms associated with orthostasis: reaffirmation of the significant contribution of the heart rate response. Front Physiol Jun 30; 5: 236.

Corr PB, Yamada Ka, Witkowski FX. (1986). Mechanisms controlling cardiac autonomic function and their relation to arrhythmogenesis. En: Fozzard HA et al. The Heart and Cardiovascular System. Nueva York: Raven Press: 1343-1403.

Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ et al. (2011). National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. Lancet; 378 (9785): 31–40.

Davies LC, Francis DP, Jurak P, Kára T, Piepoli M, Coats AJS. Reproducibility of methods for assessing baroreflex sensitivity in normal controls and in patients with chronic heart failure. Clin Sci 1999; 97: 515-22.

Dempsey JA. (2002). Respiratory influences on sympathetic vasomotor outflow in humans. Resp Physiol Neurobiol; 130: 3-20.

Diamond-Stanic MK, You H, Sharma K. (2012). Sugar, Sex, and TGF-β in Diabetic Nephropathy. Seminars in Nephrology. 32(3): 261–268.

Dimitropoulos G, Tahrani AA, Stevens MJ. (2014). Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. World J Diabetes. 2014 Feb 15; 5(1):17-39.

Downing S. Baroreceptor and chemoreceptor influences on sympathetic discharge to the heart. Am J Physiol 1963; 204: 471-9

Duran-Salgado MB, Rubio-Guerra AF. (2014). Diabetic nephropathy and inflammation. World J Diabetes; 5(3); 393–398.

Dyck PJ, Albers JW, Andersen H, Arezzo JC, Biessels G, Bril V, et al. (2011). Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity. Diabetes Metab Res Rev. 2011; 27: 620–8.

Eckberg DL, Kifle YT, Roberts VL. (1980). Phase relationship between normal human respiration and baroreflex responsiveness. J Physiol. 365: 489-502.

Eckberg DL. (1983). Human sinus arrhythmia as an index of vagal cardiac outflow. J Appl Physiol. 54: 961-966.

Eckberg DL. (1997). Sympathovagal balance: a critical appraisal. Circulation; Nov 4; 96(9): 3224-32.

Eckberg DL. (2009). Point: counterpoint: respiratory sinus arrhythmia is due to a central mechanism vs respiratory sinus arrhythmia is due to the baroreflex mechanism. J Appl Physiol. 106: 1740-1744.

El-Baz R, Settin A, Ismaeel A, et al. (2012). MTHFR C677T, A1298C and ACE I/D polymorphisms as risk factors for diabetic nephropathy among type 2 diabetic patients. J Renin-Angiotensin-Aldosterone Sys. 13 (4): 472– 477.

Estadísticas a propósito del día mundial de la Diabetes. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Aguascalientes a 14 de Noviembre de 2013. www.inegi.org.mx

Estañol B, Porras-Betancourt M, Sánchez-Torres G, Martínez-Memije R, Infante O. Sentíes- Madrid H. Control neural de la circulación periférica y de la presión arterial. Arch Cardiol Mex 2009; 79 (2): 109-16

Eto M, Saito M, Okada M., et al., (2002). Apolipoprotein E genetic polymorphism, remnant lipoproteins, and nephropathy in type 2 diabetic patients, Am J Kidney Dis, vol. 40, no. 2, pp. 243–251.

Ewing DJ, Martin CN, Young RJ, Clarke BF. (1985). The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. Diabetic Care; 8: 491-8.

Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF. (1985). The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years of experience in diabetes. Diabetes Care. 1985 Sep-Oct; 8(5):491-8.

Ewing DJ, Neilson JMM, Traus P. (1984). New method for assessing cardiac parasympathetic activity using 24- hour electrocardiograms. Br Heart J; 52: 396-402.

Fiorentino TV, Prioletta A, Zuo P, Folli F. (2013). Hyperglycemia-induced oxidative stress and its role in diabetes mellitus related cardiovascular diseases. Curr Pharm Des; 19(32): 5695-703.

Fogarty DG, Harron JC, Hughes AE, Nevin NC, Doherty CC, Maxwell AP. (1996). A molecular variant of angiotensinogen is associated with diabetic nephropathy in IDDM. Diabetes. 45 (9):1204–1208.

Forbes JM, Coughlan MT, Cooper ME. (2008). Oxidative stress as a major culprit in kidney disease in diabetes. Diabetes; 57(6); 1446–1454.

Freeman R, Saul JP, Roberts MS, Berger RD, Broadbridge C, Cohen RJ. (1991). Spectral analysis of heart rate in diabetic neuropathy. Arch Neurol; 48: 185-90.

Freeman R. (2006). Assessment of cardiovascular autonomic function. Clin Neurophysiol; 117: 716-730.

García-García J, Serrano-Sánchez J, Del Castillo-Arrojo S, Cantalapiedra-Alsedo JL, Villcastín J, Almendral J, et al. (2000). Predictores de muerte súbita en la enfermedad coronaria. Rev Esp Cardiol;53:440-62

Glick G, Braunwald E, Lewis RM. (1965). Relative roles of the sympathetic and parasympathetic nervous system in the reflex control of heart rate. Circ Res; 16: 363-75

Global data on visual impairments 2010. Geneva, World Health Organization, 2012.

Gray MA, Rylander K, Harrison NA, Wallin BG, Critchley HD. (2009). Following one's heart: cardiac rhythms gate central initiation of sympathetic reflexes. J Neurosci; 29 (6): 1817-25

Gregg EW, Li Y, Wang J, Burrows NR, Ali MK, Rolka D, Williams DE, Geiss L. (2014). Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010.N Engl J Med. 2014 Apr 17; 370(16):1514-23. doi: 10.1056/NEJMoa1310799.

Guelen I, Westerhof BE, Van Der Sar GL, Van Montfrans GA, Kiemeneij F, Wesseling KH, Bos WJ. Finometer, finger pressure measurements with the possibility to reconstruct brachial pressure.Blood Press Monit. 2003. Feb; 8(1):27-30.

Guyenet PG. (2006). The sympathetic control of blood pressure. Rev Neurosci; 7: 335-46

Guyton AC, Hall JE. (2011). Textbook of medical physiology. Elsevier Saunders. 12va ed. Cap 14.pp: 157.

Heesch CM. (1984). Acute resetting of carotid sinus baroreceptors II. Possible involvement of electrogenic Na pump. Am J Physiol; 247: H833-9

Heymans C, Van den Heuvel-Heymans G. (1951). New aspects of blood pressure regulation. Circulation; 4: 581-6.

Heymans C. (1958). Reflexogenic areas of the cardiovascular system. Boston: Little Brown.

Hur J, Sullivan KA, Pande M, Hong Y, Sima AAF, Jagadish HV, et al. (2011) The identification of gene expression profiles associated with progression of human diabetic neuropathy. Brain.134: 3222–35. Pt 11.

Imholz BP, Wieling W, van Montfrans GA, Wesseling KH. (1998). Fifteen years experience with finger arterial pressure monitoring: assessment of the technology. Cardiovasc Res. Jun; 38(3):605-16

Infante O, Sánchez-Torres G. (2009). Cibernética cardiovascular. Elementos para el estudio del control del sistema circulatorio. PRADO.

Ishigaki N, Yamamoto T, Shimizu Y, et al. (2007). Involvement of glomerular SREBP-1c in diabetic nephropathy. Biochemical and Biophysical Research Communications; 364(3): 502– 508.

Jänig W. (2003) Neurophysiological analysis of target-related sympathetic pathways –from animal to human: similarities and differences. Acta Physiol Scand; 177: 255-74.

Jänig W. (2006). Regulation of organ systems by the lower brain stem. Baroreceptor reflexes and blood pressure control. In Jänig W. The integrative action of the autonomic nervous system. Neurobiology of homeostasis. Cambridge: Cambridge University Press; p. 398-409.

Jin HY, Park TS. (2015). Can nerve conduction studies detect earlier and predict clinical diabetic neuropathy? J Diabetes Invest. Jan; 6(1): 18-20.

Kempler P, Tesfaye S, Chaturvedi N, et al. (2002). Autonomic neuropathy is associated with increased cardiovascular risk factors: the EURODIAB IDDM complications study. Diabetic Medicine. 19(11): 900-909.

Kendall PA, Jansen CM, Sjogren DD, Jansen GR. (1987). A comparison of nutrient-based and exchange group methods of diet instruction for patients with noninsulin-dependent diabetes. Am J Clin Nutr. Mar; 45(3): 625-37.

Kitney RI, Byrne S, Edmonds ME, Watkins PJ, Roberts VC. (1982). Heart rate variability in assessment of autonomic diabetic neuropathy. Automedica; 4: 155-67.

Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ, Multi-center Post-Infarction Research Group. (1987). Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infaction. Am J Cardiol; 59: 256-62.

Koushanpour E, Kenfield KJ. (1981). Partition of carotid sinus baroreceptor response in dogs with chronic renal hypertension. Circ Res 1981; 48: 267-73.

Krentz AJ, Clough G, Byrne CD. (2007). Interactions between microvascular and macrovascular disease in diabetes: pathophysiology and therapeutic implications. Diabetes Obes Metal. Nov; 9(6): 781-91.

Kume S, Koya D, Uzuetal T. (2014). Role of nutrient-sensing signals in the pathogenesis of diabetic nephropathy. Bio Med Research International. ID 315494.

Lee SY, Choi ME. (2014). Urinary biomarkers for early diabetic nephropathy: beyond albuminuria. Pediatr Nephrol. Jul 25.

Levy MN. (1971). Sympathetic-parasympathetic interactions in the heart. Circ Res; 29: 437-45.

Locke AE, Kahali B, Berndt SI, Justice AE, Pers TH, Day FR, Powell C, et al. (2015). Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. Nature. Feb 12; 518(7538): 197-206.

Lorenzo-Medina M, Nogueira-Salgueiro P, Martin-Aguila A, Ruiz-Garcia L. (2015). Interference of hemoglobin N-Baltimore on measurement of HbA1c using the HA-8160 and HA-8180 HPLC Methods. J Diabetes Sci Technol. Feb 23.

Lown B, Verrier RL. (1976). Neural activity and ventricular fibrillation. N Engl J Med. 294: 1165-70.

Malamud-Kessler C, Estañol-Vidal B, Infante-Vázquez O, Campos-Sánchez M, Chiquete E. (2013). Comportamiento del barorreflejo en pacientes con síncope vasovagal durante el ortostatismo activo. Rev Neurol; 57: 199-206.

Malik M, Bigger T, Camm J, Klieger RE, Malliani A, et al. (1999). Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Eur Heart J. Mar; 17(3):354-81

Malik M, Farrel T, Cripps T, Camm AJ. (1989). Heart rate variability in relation to prognosis after myocardial infarction: selection of optimal processing techniques. Eur Heart J. 10: 1060-74.

Mancia G, Parati G, Pomidossi G, Casadei R, Di Rienzo M, Zanchetti A. (1986). Arterial baroreflexes and blood pressure and heart rate variabilities in humans. Circulation 1986; 8: 147-53

Manning RD, Cowley AW, Coleman TG. (1985). Effects of baroreceptor denervation on volume loading hypertension in anephric dogs. Hypertension 1985; 7: 562-8

Maser RE, Steenkiste AR, Dorman JS, Nielsen VK, Bass EB, Manjoo Q, et al. (1989). Epidemiological correlates of diabetic neuropathy. Report from Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. Diabetes. 1989;38(11):1456–61

Mathers CD, Loncar D. (2006). Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS Med, 2006, 3(11):e442.

Miki T, Yuda S, Kouzu H, Miura T. (2013). Diabetic cardiomyopathy: pathophysiology and clinical features. Heart Fail Rev. Mar; 18(2): 149–166. doi: 10.1007/s10741-012-9313-3

Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK, Fuller JH, Keen H. (2001). Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. Diabetol; 44 (2):S14–S21.

Mukkamala R, Toska K, Cohen RJ. (2003). Noninvasive identification of the total peripheral resistance baroreflex. Am J Physiol Heart Circ Physiol; 284: H947-59.

Munch PA, Thoren PN, Brown AM. (1987). Dual effects of norepinephrine and mechanisms of baroreceptor stimulation. Circ Res; 611: 409-26.

Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-2010, “Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus”. 23 de Noviembre de 2010.

Okazaki K, Fu Q, Martini E, Shook R, Conner C, Zhang R, Craig G, et al. (2005). Vasoconstriction during venous congestion: effects of venoarteriolar response, myogenic reflexes, and hemodynamics of changing perfusion pressure. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2005; 289: R1354-9

OMS. (1999). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, World Health Organization, 1999.

OMS. (2011). Global status report on non-communicable diseases 2010. Geneva, OMS, 2011.

OMS. (2012). Health statistics and information systems. Cause-specific mortality. Estimates for 2000-2012.

Pagani M, Malfatto G, Pierini S, et al. (1988). Spectral analysis of heart rate variability in the assessment of autonomic diabetic neuropathy. J Auton Nerv System; 23: 143-53.

Parati G, Di Rienzo M, Bertinieri G, Pomidossi G, Casadei R, Groppelli A, et al. (1988). Evaluation of the baroreceptor-heart rate reflex by 24-hour intra-arterial blood pressure monitoring in humans. Hypertension; 12: 214-22

Pavy-Le Traon A, Fontaine S, Tap G, Guidolin B, Senard JM, Hanaire H. (2010). Cardiovascular autonomic neuropathy and other complications in type 1 diabetes. Clin Auton Res. 2010 Jun; 20(3):153-60.

Pfeifer MA. Weinberg CR, Cook DL, Reenan A, Halter JB, Ensinck JW, Porte D. (1984). Autonomic neural dysfunction in recently diagnosed diabetic subjects. Diabetes Care. 7: 447-453.

Piepoli M, Sleight P, Leuzzi S, Valle F, Spadacini G, Passino C, et al. (1997). Origin of respiratory sinus arrhythmia in conscious humans. An important role for arterial carotid baroreceptors. Circulation. Apr 1; 95(7):1813-21

Pop-Busui R. (2010). Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: a clinical perspective. Diabetes Care. 2010 Feb; 33(2):434-41

Revuelta-Herrera MA., Ruiz-Matus C., González-Roldán JF., et al., (2013). Boletín epidemiológico de México del primer semestre del año 2013. Diabetes mellitus tipo 2. Dirección general de epidemiología. Secretaría de Salud. http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/infoepid/bol_diabetes/dm2_bol1_2013.pdf

Rezzola S, Monte MD, Belleri M, Bugatti A, Chiodelli P, Corsini M, et al. (2015). Therapeutic potential of anti-angiogenic multi-target N, O-Sulfated E. Coli K5 Polysaccharide in diabetic retinopathy. Diabetes. Feb 18.

Riojas-Rodríguez H, Holguin F, González-Hermosillo A, Romieu I. Uso de la variabilidad de la frecuencia cardiaca como marcador de los efectos cardiovasculares asociados con la contaminación del aire. Salud pública Méx; 48 (4); 2006. Jul-Ago.

Robles-Cabrera A, Michel-Chávez A, Callejas-Rojas RC, Malamud-Kessler C, Delgado G, Estañol-Vidal B. (2014). The cardiovagal, cardiosympathetic and vasosympathetic arterial baroreflexes and the neural control of short-term blood pressure. Rev Neurol. Dec 1; 59(11): 508-16.

Roglic G, Unwin N, Bennett PH, Mathers C, Tuomilehto J, Nag S et al. (2005). The burden of mortality attributable to diabetes: realistic estimates for the year 2000. Diabetes Care; 28(9):2130–2135.

Saul JP, Berger RD, Albrecht P, Stein SP, Chen MH, Cohen RJ. (1991). Transfer function analysis of the circulation: unique insights into cardiovascular regulation. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 261: H1231-H1245.

Sayin N, Kara N, Pekel G. (2015). Ocular complications of diabetes mellitus. Wold J Diabetes. 15; 6(1): 92-108.

Schmidt, R. F., and G. Thews. (1989). Human Physiology (2nd ed.) New York: Springer-Verlag.

Schmidt-Ott KM. (2008). Unraveling the role of connective tissue growth factor in diabetic nephropathy. Kidney International; 73(4): 375–376.

Schönauer M, Thomas A, Morbach S, Niebauer J, Schönauer U, Thiele H. (2008). Cardiac autonomic diabetic neuropathy. Diab Vasc Dis Res. 336-44.

Schutte AE, Huisman HW, van Rooyen JM, Malan NT, Schutte R. (2004). Validation of the Finometer device for measurement of blood pressure in black women. J Hum Hypertens. Feb; 18(2):79-84.

Schwatz PJ, Priori SG. (1990). Sympathetic nervous system and cardiac arrhythmias. In: Zipes DP, Jalife J. Cardiac Electrophysiology. From cell to bedside. Philadelphia: W.B. Saunders: 330-43.

Seagard JL, Dean C, Hopp FA. (1999). Role of glutamate receptors in transmission of vagal cardiac input to neurones in the nucleus tractus solitarii in dogs. J Physiol 1999; 520 (1): 243-53

Senthil D, Choudhury GG, McLaurin C, Kasinath BS. (2003). Vascular endothelial growth factor induces protein synthesis in renal epitelial cells: a potential role in diabetic nephropathy. Kidney International; 64(2): 468–479.

Shoukas A, Sagawa K. (1973). Control of total systemic vascular capacity by the carotid sinus baroreceptor reflex. Circ Res; 33: 22-33

Silverthorn DU. (2008). Human Physiology: An Integrated Approach, 6a. Ed. Pearson. Cap 14.

Sin PYW, Galletly DC, Tzeng YC. (2010). Influence of breathing frequency on the pattern of respiratory sinus arrhythmia and blood pressure: old questions revisited. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 298: H1588-H1599.

Smit AA, Halliwill JR, Low PA, Wieling W. (1999). Pathophysiological basis of orthostatic hypotension in autonomic failure. J Physiol; 519: 1-10.

Sodi-Pallares D, Medrano G, Bisteni A, Ponce de Leòn J. (2005). Electrocardiografìa clìnica: Anàlisis deductivo. Cap 2. Mèndez Editores.

Soni A, Ng SM. (2014). Intensive diabetes management and goal setting are key aspects of improving metabolic control in children and young people with type 1 diabetes mellitus. World J Diabetes. Dec 15; 5(6): 877-81.

Sun F, Chai S, Li L, Yu K, Yang Z, Wi S, Zhang Y, Ji L, Zhan S. (2015). Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss in patients with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. J Diabetes Res; 2015: 157201.

Taha BH, Simon PM, Dempsey JA, Skatrud JB, Iber C. (1995). Respiratory sinus arrhythmia in humans: an obligatory role for vagal feedback from the lungs. J Appl Physiol. 78: 638-645.

Tang ZH, Zeng F, Li Z, Zhou L. (2014). Association and predictive value analysis for resting heart rate and diabetes mellitus on cardiovascular autonomic neuropathy in general population. J Diabetes Res. 2014:215473.

Thomas PK. (1999). Diabetic peripheral neuropathies: their cost to patient and society and the value of knowledge of risk factors for development of interventions. Eur Neurol; 41 (Suppl 1): 35-43.

Thrasher TN. (2002). Unloading arterial baroreceptors causes neurogenic hypertension. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol; 282: R1044-53

Thrasher TN. (2004). Baroreceptors and the long term blood pressure control. Exp Physiol 2004; 89 (Suppl 4): 331-41.

Thrasher TN. (2005). Baroreceptors, baroreceptor unloading, and the long-term control of blood pressure. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol; 288: R819-27

Thrasher TN. (2005). Effects of chronic baroreceptor unloading of blood pressure in the dog. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol; 288: R863-71

Tien T, Muto T, Barrette K, Challyandra L, Roy S. (2014). Down-regulation of Connexin 43 promotes vascular cell loss and excess permeability associated with the development of vascular lesions in the diabetic retina. Mol Vis. 2014; 20: 732–741.

Valensi P, Sachs RN, Harfouche B, et al. (2001). Predictive value of cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients with or without silent myocardial ischemia. Diabetes Care. 24(2): 339-343.

Vallbo AB, Hagbarth KE, Wallin BG. (2004). Microneurography: how the technique developed and its role in the investigation of sympathetic nervous system. J Appl Physiol; 96: 1262-9.

Van Acker K, Bouhassira D, De Bacquer D, Weiss S, Matthys K, Raemen H, Mathieu C, Colin IM. (2009). Prevalence and impact on quality of life of peripheral neuropathy with or without neuropathic pain in type 1 and type 2 diabetic patients attending hospital outpatients clinics. Diabetes Metab. 2009 Jun; 35(3):206-13. doi: 10.1016/j.diabet.2008.11.004. Epub Mar 17.

Vasiliadis I, Kolovou G, Mavrogeni S, Nair DR, Mikhailidis DP. (2014). Sudden cardiac death and diabetes mellitus. J Diabetes Complications. 2014. 28(4): 573-9. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2014.02.003.

Vasylyeva TL, Ferry JR. (2007). Novel roles of the IGF-IGFBP axis in etiopathophysiology of diabetic nephropathy. Dia Res Clin Practice; 76, (2): 177–186.

Vèlez-Rodrìguez D. (2007). Pautas de Electrocardiografìa. Tema 1 y 2. 2ª ed. Editorial Marbàn.

Verrotti A, Prezioso G, Scattoni R, Chiarelli F. (2014). Autonomic Neuropathy in Diabetes Mellitus. Frontiers in Endocrinology; 5: 205. doi:10.3389/fendo.2014.00205.

Vincent AM, Callaghan BC, Smith AL, Feldman EL. (2011). Diabetic neuropathy: cellular mechanisms as therapeutic targets. Nat Rev Neurol. Oct; 7(10):573–83.

Vinik AI, Erbas T, Casellini CM. (2013). Diabetic cardiac autonomic neuropathy, inflammation and cardiovascular disease. Journal of Diabetes Investigation; 4(1):4-18. doi:10.1111/jdi.12042.

Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. (2003). Diabetic autonomic neuropathy. Diabetes Care; 26: 1553-1579.

Vinik AI, Ziegler D. (2007). Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. Circulation; 115: 387-397.

Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE et al. (2004). Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. Diabetes Care. 7(8): 1954-1961.

Wang Y, Leeetal C. (2003). Phenotypic heterogeneity and associations of two aldose reductase gene polymorphisms with nephropathy and retinopathy in type 2 diabetes. Diabetes Care; 26(8); 2410–2415.

Wang-Sattler R, Yu Z, Herder C, Messias AC, Floegel A, He Y, Heim K, Campillos M, et al. (2012). Novel biomarkers for pre-diabetes identified by metabolomics. Mol Syst Biol. 8: 615.

Widmaier EP, Raff H, Strang KT. (2004). Vander, Sherman and Luciano´s Human Physiology: The mechanisms of body function. 9 ed. Mc Graw Hill. Cap 12. pp: 376-438.

Witte DR, Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, Kempler P, Fuller JH. Risk factors for cardiac autonomic neuropathy in type 1 diabetes mellitus. Diabetologia 2005; 48: 164-171.

Zelis R, Delea CS, Coleman HN, Masn DT. (1970). Arterial sodium content in experimental congestive heart failure. Circulation; 41: 213-6.

Zeng CC, Liu X, Chen G, Wu QJ, Luo WW, Cheng J. (2014). The Molecular Mechanism of Rhein in Diabetic Nephropathy. Evid Based Complement Alternat Med. 2014: 487097. doi: 10.1155/2014/487097

Ziegler D, Dannehl K, Mühlen H, Spüler M, Gries FA. (1992). 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; 9: 806-814.

Ziegler D, Gries FA, Spuler M, Lessmann F. (1992). Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy Multicenter Study Group: The epidemiology of diabetic neuropathy. J Diabetes Complications. 6: 49-57.

Ziegler D, Zentai C, Perz S, Rathmann W, Haastert B, Meisinger C, Löwel H. Selective contribution of diabetes and other cardiovascular risk factors to cardiac autonomic dysfunction in the general population. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2006; 114: 153-159

Ziegler D, Zentai CP, Perz S, Rathmann W, Haastert B, Döring A, Meisinger C, KORA Study Group (2008). Prediction of mortality using measures of cardiac autonomic dysfunction in the diabetic and nondiabetic population: the MONICA/KORA Augsburg Cohort Study. Diabetes Care. 31: 556-61.

Zilliox LA, Ruby SK, Singh S, Zhan M, Russel JW. (2015). Clinical neuropathy scales in neuropathy associated with impaired glucose tolerance. J Diabetes Complications. Feb 3. S1056-8727.

Zochodne DW. (2014). Diabetes and the plasticity of sensory neurons. Neurosci Lett. Nov. Pii: S0304-3940(14)00884-2