

**VALIDEZ Y REPRODUCIBILIDAD DEL CUESTIONARIO PERFIL DE
SÍNTOMAS AUTONÓMICOS**

MARÍA EUGENIA NIÑO MANTILLA

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD
ESCUELA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE SALUD PÚBLICA
MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA
BUCARAMANGA
2006**

**VALIDEZ Y REPRODUCIBILIDAD DEL CUESTIONARIO PERFIL DE
SÍNTOMAS AUTONÓMICOS**

MARÍA EUGENIA NIÑO MANTILLA

**Trabajo de Grado presentado como requisito para obtener el título de
Magíster en Epidemiología**

**Director
LUÍS CARLOS OROZCO VARGAS**

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD
ESCUELA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE SALUD PÚBLICA
MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA
BUCARAMANGA
2006**

AGRADECIMIENTOS

A Dios, a mis padres, hermanos, maestros y compañeros de maestría.

Drs. Luís Camacho Márquez, Luís Alfonso Díaz Martínez, Luz Ximena Martínez, Juan Carlos Villar. Universidad Autónoma de Bucaramanga.

César Ortiz y Catalina Gómez. Estudiantes de medicina de la Universidad Autónoma de Bucaramanga.

Compañeras del grupo de Cardiología Preventiva. Universidad Autónoma de Bucaramanga.

RESUMEN

TITULO: VALIDEZ Y REPRODUCIBILIDAD DEL CUESTIONARIO PERFIL DE SÍNTOMAS AUTONÓMICOS*

AUTOR: MARÍA EUGENIA NIÑO MANTILLA**

PALABRAS CLAVES: FUNCIÓN AUTONÓMICA, REPRODUCIBILIDAD, VALIDEZ, BATERIA DE SWING, SÍNTOMAS AUTONÓMICOS

Introducción

La neuropatía autonómica cardiovascular (NAC). Se caracteriza por el deterioro de las fibras nerviosas autonómicas pequeñas que inervan el corazón y los vasos sanguíneos. La diabetes mellitus es la enfermedad que con mayor frecuencia la produce, se estima que su presencia aumenta dos veces más el riesgo de isquemia miocárdica silenciosa y labilidad intraoperatoria. Adicionalmente, del 27 al 56% de los pacientes con este diagnóstico mueren en los siguientes 5-10 años.

El perfil de síntomas autonómicos (PSA) es un cuestionario de 74 preguntas (9 dominios) no se ha estimado la reproducibilidad del instrumento ni la validez de criterio. El objetivo de este estudio fue determinar la validez y reproducibilidad del cuestionario comparado con mediciones objetivas en la detección de síntomas y el diagnóstico de NAC.

Materiales y Métodos

103 participantes diabéticos respondieron mediante entrevista el cuestionario perfil de síntomas autonómicos versión español. En 52 participantes se estimó el nivel de la prueba y los valores predictivos positivo y negativo. Mediante la metodología bayesiana se calculó la prevalencia, sensibilidad y especificidad del puntaje obtenido con la presencia de NAC. Se estableció la consistencia interna mediante el alpha de cronbach.

Resultados

La consistencia interna de los síntomas de hipotensión ortostática, síncope, vasomotores, secretomotores, diarrea autonómica, estreñimiento y alteración del reflejo pupilar fue buena ($\alpha \geq 0.7$). El delta E/I fue la medición con la mejor reproducibilidad (CCI 0.98 IC 95% 0.97-0.99) seguido de la media de los intervalos

* Proyecto de grado

** Maestría en Epidemiología. Escuela de Medicina. Facultad de Salud. Luis Carlos Orozco Vargas, Docente

R-R y la razón E/I (CCI 0.97 IC95% 0.95-0.98). La reproducibilidad del puntaje total del cuestionario fue pobre (CCI 0.36 0.06-0.6) y tuvo baja capacidad discriminativa comparado con el delta E/I (Área ROC 0.5).

Conclusiones

El cuestionario evalúa consistentemente los síntomas de función autonómica, tiene una baja reproducibilidad y tiene una pobre capacidad discriminativa para definir la presencia de NAC.

SUMMARY

TITLE: VALIDEZ Y REPRODUCIBILIDAD DEL CUESTIONARIO PERFIL DE SÍNTOMAS AUTONÓMICOS*

AUTHOR: MARÍA EUGENIA NIÑO MANTILLA**

KEY WORDS: AUTONOMOUS FUNCTION, REPRODUCIBILIDAD, VALIDITY, BATTERY OF TESTS, AUTONOMOUS

Introduction

The cardiovascular autonomic neuropathy (CAN) It is characterized by the deterioration of the small autonomous nervous fibers, that innervate the heart and blood vessels and results in abnormalities in heart rate control and vascular dynamics. The diabetes mellitus is the illness that produces it with more frequency and increases the risk of silent myocardial ischemia and intraoperative cardiovascular lability. Additionally, of the 27 to 56% of the patients with this diagnosis die in the following 5-10 years.

The diagnosis of NAC has been carried out classically by means of a battery of tests that I continue in a electrocardiograph registration, These can be of breathing type (test of controlled inspiration), orthostatic or heart automatism (mean R-R). Their main disadvantage is the software necessity, trained personnel and the cost for patient that can ascend to the 140 dollars for test.

The autonomic symptom profile it is a questionnaire of 74 questions (9 domains) created by investigators specialized in autonomous function and previously evaluated in their facial validity and of having contained by Suárez and cols. In this phase of the validation it was not considered the reliability of the instrument neither the validity of approach of the obtained measurements of the reference standard for separate. With this purpose we carry out a study to determine the validity and reliability of the profile of autonomous symptoms in the detection of symptoms and the diagnosis of NAC.

Materials and Methods

During the months of June to December of 2005, 103 diabetic participants responded by means of interview the questionnaire Spanish version. The internal

* Proyecto de grado

** Maestría en Epidemiología. Escuela de Medicina. Facultad de Salud. Luis Carlos Orozco Vargas, Docente

consistency of the questionnaire settled down for each domain by means of the cronbach alpha and the reliability test-retest of the questionnaire. Additionally and by means of a prospective sampling, 52 participants that attended the taking of the objective tests of autonomic function were considered the level of the test and the predictive values for defined court points each 10 points of the scale of qualification of the questionnaire. By means of the Bayesian methodology proposed by Kraemer the prevalence, sensibility and specificity of the score obtained with the presence of NAC was calculated.

Results

The validity of content of the profile of autonomous symptoms was good for the domains of symptoms of orthostatism, symptoms related with syncope, vasomotor, secretomotor, autonomous diarrhea, constipation and alteration of the pupilar reflection ($\alpha > 0.7$).

The delta E/I was the measurement with the best reliability (CCI 0.98 IC 95% 0.97-0.99) followed by the mean of the intervals R-R and the E/I ratio (CCI 0.97 IC95% 0.95-0.98).

The reliability of the total score questionnaire was poor (CCI 0.36 0.06-0.6) and the domain with the best reliability was that of the symptoms associated to erectile failure (ICS 0.55 IC 95% 0.58-0.86). The discriminative capacity of the questionnaire for the detection of the defined NAC with the delta E/I was poor for anyone of the selected court points. (Area ROC 0.5).

Conclusions

Questionnaire that evaluates the symptoms of autonomous function consistently has a low reliability and it has a poor discriminative capacity to define the presence of NAC.

The reading among appraisers of the tests of autonomous function is reliable for clinical use and of investigation and they don't depend on the reader's experience.

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	14
1. SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO	15
1.1 NEUROPATÍA AUTONÓMICA DIABÉTICA	15
1.2 NEUROPATÍA AUTONÓMICA CARDIOVASCULAR (NAC).....	16
1.3 PREVALENCIA DE LA NAC.....	16
1.4 FISIOPATOLOGÍA DE LA NAC	17
1.5 OTRAS NEUROPATÍAS AUTONÓMICAS.....	18
2. EVALUACIÓN CLÍNICA DE LA NEUROPATÍA AUTONÓMICA CARDIOVASCULAR	19
2.1 PRUEBAS DE EWING	20
2.2 VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA.....	21
2.3 SENSIBILIDAD BAROREFLEJA.....	22
3. IMPLICACIONES DEL DIAGNÓSTICO DE NEUROPATÍA AUTONÓMICA EN EL MANEJO DE LA DIABETES MELLITUS.	23
3.1 IMPORTANCIA DEL ESTUDIO DE LA NAC EN EL CONTEXTO DE LAS COMPLICACIONES SECUNDARIAS A LA DIABETES MELLITUS.....	23
4. REPRODUCIBILIDAD DE LAS PRUEBAS DE EWING	25
5. CUESTIONARIO DE PERFIL DE SÍNTOMAS AUTONÓMICOS (PSA)	27
6. OBJETIVOS	29
6.1 OBJETIVO GENERAL	29
6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	29
7. MÉTODOS	30

7.1 TIPO DE ESTUDIO	30
7.2 TIPO DE MUESTREO	30
7.3 POBLACIÓN.....	30
7.4 TRADUCCIÓN Y RETROTRADUCCIÓN DE LA VERSIÓN EN INGLÉS AL ESPAÑOL.....	30
7.5 PRUEBA PILOTO	31
7.6 RECLUTAMIENTO	31
7.7 RECOLECCIÓN DE LAS VARIABLES.....	31
7.7.1 Variables socio- demográficas y clínicas.	31
7.7.2 Preguntas del cuestionario.	32
7.7.3 Protocolo de ejecución del cuestionario.	32
7.7.3 Mediciones obtenidas del estándar de referencia.	33
7.8 TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	35
7.9 CALIDAD DE LOS DATOS.....	35
8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	36
8.1 DESCRIPTIVO.....	36
8.2 CONSISTENCIA INTERNA DEL CUESTIONARIO	36
8.3 REPRODUCIBILIDAD	37
8.4 VALIDEZ DE CRITERIO	37
9. RESULTADOS	39
9.1 CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN.....	39
9.2 DESCRIPCIÓN DE LOS PUNTAJES OBTENIDOS EN EL CUESTIONARIO PERFIL DE SÍNTOMAS AUTONÓMICOS	41
9.3 DESCRIPCIÓN DE LOS INDICADORES OBTENIDOS DEL ESTÁNDAR DE REFERENCIA .	42
9.4 EVALUACIÓN COMPARATIVA DE LA POBLACIÓN ASISTENTE AL ESTÁNDAR DE REFERENCIA Y EL CUESTIONARIO	44
9.5 CONSISTENCIA INTERNA DEL CUESTIONARIO	47
9.6 CORRELACIÓN ENTRE EL PUNTAJE DEL CUESTIONARIO Y LAS MEDICIONES DEL ESTÁNDAR DE REFERENCIA.....	47
9.7 ANÁLISIS DE REPRODUCIBILIDAD DEL ESTÁNDAR DE REFERENCIA.....	50

9.8 ANÁLISIS DE REPRODUCIBILIDAD DEL CUESTIONARIO	53
9.9 VALIDEZ DE CRITERIO	54
10. DISCUSIÓN	61
10.1 FRECUENCIA DE SÍNTOMAS AUTONÓMICOS.....	62
10.2 RESULTADOS OBTENIDOS EN EL ESTÁNDAR DE REFERENCIA	63
10.3 CONSISTENCIA INTERNA.....	63
10.4 REPRODUCIBILIDAD DEL CUESTIONARIO	64
10.5 REPRODUCIBILIDAD DEL ESTÁNDAR DE REFERENCIA	64
10.6 VALIDEZ DE CRITERIO	66
ANEXOS.....	68
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	93

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Características de la Población a estudio	40
Tabla 2. Características de los puntajes obtenidos en el Cuestionario Perfil de Síntomas Autonómicos. (COMPASS)	42
Tabla 3. Características de los indicadores obtenidos del Estándar de Referencia	43
Tabla 4. Características socio-demográficas de los participantes incluidos y los asistentes al estándar de referencia.	45
Tabla 5. Análisis comparativo de los puntajes obtenidos en el Perfil de síntomas autonómicos entre los asistentes al Estándar de Referencia.	46
Tabla 6. Correlación de las mediciones obtenidas del Estándar de Referencia con el puntaje obtenido en el Cuestionario de Síntomas Autonómicos.	49
Tabla 7. Reproducibilidad de las pruebas de función autonómica	51
Tabla 8. Reproducibilidad del Perfil de Síntomas autonómicos y sus dominios.	55
Tabla 9. Validez de criterio del Cuestionario Perfil de Síntomas Autonómicos y el delta de E/I.	58
Tabla 10. Frecuencia de resultados anormales en las tres mediciones obtenidas del estándar de Referencia con mayor reproducibilidad.	59

LISTA DE ANEXOS

Anexo A. Prevalencia de NAC en pacientes diabéticos	68
Anexo B. Reproducibilidad de las pruebas utilizadas cómo estándar de oro.	69
Anexo C. Figuras	72

INTRODUCCIÓN

La neuropatía autonómica cardiovascular (NAC) es una de las complicaciones menos reconocidas y entendidas. Se caracteriza por el deterioro de las fibras nerviosas autonómicas pequeñas, ligeramente mielinizadas o desmielinizadas que inervan el corazón, los vasos sanguíneos y los sistemas gastrointestinal, urogenital, secretomotor y pupilar. La diabetes mellitus es la enfermedad que con mayor frecuencia la produce y se estima que su presencia aumenta dos veces más el riesgo de isquemia miocárdica silenciosa y labilidad intraoperatoria. Adicionalmente, del 27 al 56% de los pacientes con este diagnóstico mueren en los siguientes 5-10 años ^(1, 2). En poblaciones anglosajonas, la prevalencia de esta condición se encuentra entre el 7 y el 27%, dependiendo de la población estudiada y del criterio de definición de diagnóstico utilizado ⁽¹⁾

El diagnóstico de NAC se ha realizado clásicamente mediante una batería de pruebas que en un registro electrocardiográfico continuo, evalúan el efecto de diferentes estímulos. Estos pueden ser de tipo respiratorio (prueba de inspiración controlada), ortostático (prueba 30/15) y de automatismo cardíaco (promedio de los intervalos R-R).

El estímulo respiratorio y ortostático son los de mayor uso en esta población. ^(3,4) Estas mediciones son objetivas, no invasivas y han sido estudiadas desde hace dos décadas para la evaluación de la NAC. ⁽⁵⁾ Su principal desventaja es la necesidad de software, personal entrenado y el costo por paciente, que puede ascender a los 140 dólares por prueba. El perfil de síntomas autonómicos (PSA) es un cuestionario de 74 preguntas creado por investigadores especializados en función autonómica y previamente evaluado en su validez facial y de contenido por Suárez y cols. ⁽⁶⁾ Los autores del instrumento lo comparan con una batería de pruebas objetivas, antes mencionados, mostrando que el puntaje obtenido por los participantes con neuropatía autonómica es significativamente mayor, comparado con los controles normales o con neuropatía periférica. ⁽⁶⁾

A pesar de estos resultados, en esta fase de la validación no se estimó la reproducibilidad del instrumento ni la validez de criterio de las mediciones obtenidas del estándar de referencia por separado. Con este propósito realizamos un estudio para determinar la validez y reproducibilidad del perfil de síntomas autonómicos en la detección de síntomas y el diagnóstico de NAC.

1. SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

El sistema nervioso autónomo (SNA) incluye a los núcleos autonómicos del tronco cerebral (núcleo del fascículo solitario, motor dorsal del vago y ambiguo), dónde se localizan las neuronas cardiovagales. El reflejo baroreceptor es el principal mecanismo involucrado en el mantenimiento de la presión arterial con los cambios posturales y la maniobra de Valsalva. Ambas maniobras producen un descenso del retorno venoso y del volumen cardiaco en un minuto, en respuesta a este estímulo los receptores a través de los nervios vagos y glossofaríngeo ejercen su efecto sobre el núcleo del fascículo solitario, la principal estación de relevo de los baro y quimiorreceptores, estimulando los núcleos ambiguo y dorsal motor del vago e inhibiendo los centros vasomotores del tronco cerebral. La consecuencia es el incremento de la resistencia vascular periférica, la frecuencia cardiaca y el volumen minuto, restaurando la presión arterial a valores normales. ⁽⁷⁾ Un mecanismo inverso ocurre durante elevaciones transitorias de la presión arterial. De esta manera el SNA mantiene un adecuado equilibrio en los tejidos, adaptándose constantemente a la variación de las circunstancias que ocurren en la vida diaria.

1.1 NEUROPATÍA AUTONÓMICA DIABÉTICA

La neuropatía autonómica (NA) es un síndrome caracterizado por el daño selectivo de fibras nerviosas autonómicas pequeñas, ligeramente mielinizadas o desmielinizadas que inervan el corazón, los vasos sanguíneos y los sistemas gastrointestinal, urogenital, secretomotor y pupilar.⁽¹⁾

La diabetes mellitus es la causa más común de neuropatía autonómica en países desarrollados. ^(1,8) Se presenta en el curso de la diabetes mellitus acompañado de otras polineuropatías sensitivas o motoras dístales. Por el compromiso del nervio vago, se aumenta la frecuencia cardiaca en reposo. Adicionalmente, si los otros tipos de fibras están comprometidas, la frecuencia cardiaca no cambia con los cambios fisiológicos de la presión arterial. ⁽⁸⁾ Los cambios mas incipientes de la neuropatía autonómica diabética NAD están relacionados con el sistema cardiovascular, pero debido a que varios órganos están inervados por fibras simpáticas y parasimpáticas del SNA las manifestaciones pueden afectar diversos órganos.^(1,8) La NAD puede cursar de manera subclínica con alteraciones en las pruebas de función autonómica dentro de los primeros dos años del diagnóstico en los pacientes diabéticos tipo 1 y al año en los diabéticos tipo 2. ⁽¹⁾ Los síntomas clínicos aparecen luego de una larga evolución de la diabetes mellitus y se considera que la cantidad de síntomas sugestivos de disfunción autonómica generalmente son ocasionados por otras causas, pero no existe un respaldo objetivo para esta afirmación.⁽¹⁾

1.2 NEUROPATÍA AUTONÓMICA CARDIOVASCULAR (NAC)

La NAC es el resultado del daño de las fibras autonómicas que inervan el corazón y los vasos sanguíneos, alterando el control de la frecuencia cardíaca y la dinámica vascular. Es la que tiene mayor importancia por su asociación con la mortalidad cardiovascular,^(1,2) la labilidad cardiovascular en cirugía^(1,2,8) y la isquemia miocárdica silenciosa^(1,8).

Maser y cols. Evaluaron en un metanálisis, que incluye estudios de cohorte, la relación entre NAC y el riesgo de muerte en población diabética, encontrando un riesgo mayor para los participantes con la presencia de dos o más anomalías (OR 3.45, IC95% 2.66-4.47).

Este riesgo se mantiene incluso en los participantes con una sola medición anormal (OR1.2, IC95% 1.02-1.41).⁽²⁾ Aunque existe esta evidencia, algunos autores argumentan que posiblemente la falla renal es una causa de muerte que puede confundir esta asociación. Sin embargo, en un estudio con pacientes diabéticos sin complicaciones en la línea de base se encontró una mortalidad del 23% a los 8 años de seguimiento en pacientes con NAC comparado con un 3% en el grupo con función autonómica normal ($p < 0.05$).⁽⁹⁾

Burgos y cols, informaron sobre la necesidad de mayor cantidad de vasopresores en cirugía y mayor riesgo de hipotermia en pacientes diabéticos que presentan NAC.⁽¹⁰⁾

Vinik y cols, revisaron doce estudios observacionales de corte transversal, donde encuentran un mayor riesgo de isquemia silenciosa en pacientes diabéticos con NAC comparados con pacientes diabéticos sin NAC. Razón de Prevalencia (RP 1.96, IC95% 1.53-2.51).⁽¹⁾

La interrupción del dolor por daño de las fibras eferentes sensoriales del miocardio, que bloquea la transmisión del dolor, es la explicación fisiológica más aceptada de la ausencia de angina a pesar de existir un infradesnivel del intervalo ST en el electrocardiograma.⁽¹⁾ Debido a la característica de los estudios evaluados, la relación causal es debatida pues la temporalidad de la relación neuropatía autonómica e isquemia cardíaca no ha sido evaluada en estudios de cohorte concurrente.⁽¹⁾

Así, la evidencia es escasa hasta el momento para evaluar la relación entre los eventos cardiovasculares mayores y la muerte súbita con la NAC.⁽¹⁾

1.3 PREVALENCIA DE LA NAC

La prevalencia de NAC varía con respecto a la población evaluada y el tipo de pruebas realizadas. Teniendo en cuenta que hasta el momento no existe una definición que permita comparar las diferentes poblaciones, en el Consenso de San Antonio se recomendó a los investigadores estandarizar su técnica y publicar sus valores de referencia. ⁽⁴⁾

Sin embargo, en este mismo consenso se recomendó el uso de la prueba de Inspiración /Espiración para definir el diagnóstico y la maniobra de Valsalva debido a la mayor reproducibilidad de estos indicadores. Sin embargo, en este consenso y en la literatura revisada no se reportan índices objetivos de reproducibilidad que permitan apoyar esta decisión.

Los artículos publicados, utilizan diferentes criterios de definición del diagnóstico, basados en diversos índices de función autonómica que hacen variar grandemente la prevalencia en las poblaciones, incluso con prevalencias tan altas como del 80%⁽¹¹⁾, hasta prevalencias tan bajas como la encontrada en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de reciente diagnóstico(2.1%)⁽¹²⁾. La prevalencia de NAC, debido a la gran variabilidad encontrada en los estudios, se determinó con base en la prueba de respuesta de la frecuencia cardiaca a la respiración profunda (prueba E/I), en este estudio los diabéticos tipo 2 presentaron una prevalencia entre el 12% y el 22% dependiendo del índice utilizado para su definición.⁽¹³⁾ O' Brien ⁽¹⁴⁾ y Ziegler ⁽¹⁵⁾ encontraron con una batería de indicadores similar a la anterior una prevalencia del 26% y del 34% respectivamente. Aunque se incluye dentro de la definición del diagnóstico en estos estudios la presencia de cualquiera de las mediciones alteradas, no existe fundamentación para este criterio, desde el punto de vista objetivo, determinando una gran variación que hace difícil la comparación de resultados.^(16,17,18,19,20) (Véase el Anexo A).

1.4 FISIOPATOLOGÍA DE LA NAC

La hiperglicemia que acompaña la diabetes mellitus genera una cascada de eventos que activan sustancias bioquímicas (sorbitol) que modifica la razón de NAD/NADH, activando la proteína C y llevando a un daño neuronal por reducción del flujo sanguíneo del nervio, con la consecuente lesión del endotelio vascular y la reducción de la producción de óxido nítrico, lo que lleva a la producción de peroxinitrito y a daño endotelial. Este estrés oxidativo actúa por varias vías que llevan a tres mecanismos diferentes de lesión neuronal: reducción de los factores de crecimiento neurotróficos, déficit de los ácidos grasos y glicosilación. ⁽¹⁾

1.5 OTRAS NEUROPATÍAS AUTONÓMICAS

El compromiso de otros sistemas orgánicos, cómo los digestivo, urogenital, secretomotor o pupilar, ha sido estudiado con menos frecuencia. Los síntomas gastrointestinales son diversos y corresponden a la alteración del funcionamiento parasimpático, también mediado en el 75% por el nervio vago ⁽¹⁾ Previamente se ha encontrado que el 50% de los pacientes con diabetes de larga evolución, tienen síntomas de vaciamiento gástrico retardado (gastroparesia) generando un círculo vicioso entre el adecuado control glicémico y la motilidad intestinal. ⁽²¹⁾ Adicionalmente, la diarrea está presente en el 20% de los pacientes con diagnóstico de NAD, mientras que la constipación se encuentra en el 50%. ⁽⁸⁾

En una revisión de la literatura, se informó que la disfunción eréctil está presente en el 30-75% de los hombres diabéticos y es uno de los síntomas más tempranos de la neuropatía autonómica y puede cursar con eyaculación retrograda; en mujeres el tema ha sido poco estudiado, pero el síntoma más común es la reducción de la lubricación vaginal. ⁽⁸⁾

2. EVALUACIÓN CLÍNICA DE LA NEUROPATÍA AUTONÓMICA CARDIOVASCULAR

Para comprender mejor lo que intentamos evaluar con cada una de las pruebas de función autonómica es necesario recordar la definición de ciclo cardíaco: "Cada latido del corazón desencadena una secuencia de eventos llamados ciclo cardíaco, que consiste en tres etapas: sístole auricular, sístole ventricular y diástole. Durante la sístole auricular, las aurículas se contraen y proyectan la sangre hacia los ventrículos. Una vez que la sangre ha sido expulsada de las aurículas, las válvulas auriculoventriculares se cierran. Esto evita el reflujo de sangre hacia las aurículas. El cierre de estas válvulas produce el sonido familiar del latido del corazón." ⁽²²⁾ Esta definición tomada textualmente nos permite entender lo que sucede en el ciclo cardíaco y su relación con el funcionamiento eléctrico del corazón y el funcionamiento del SNA.

Cada uno de los estímulos aplicados en la evaluación del laboratorio de función autonómica (V. gr. respiración forzada a 6 ciclos por minuto) quiere estimular la variación de ese ciclo de tal manera que se reduzca su duración en corazones sanos. Este proceso fisiológico se produce en respuesta refleja al estímulo de los baroreceptores que informan al SNA acerca de los cambios ocurridos.

Estos cambios se monitorizan mediante la toma de registros electrocardiográficos continuos.⁽²³⁾ La principal característica del deterioro del SNA en pacientes diabéticos es el aumento de la frecuencia cardíaca en reposo que posteriormente, debido a el compromiso de las fibras simpáticas y parasimpáticas da como resultado una frecuencia cardíaca fija con una capacidad inadecuada de aumentar o reducir su duración en respuesta a las demandas fisiológicas.⁽⁸⁾ Las pruebas utilizadas en la valoración del SNA se pueden agrupar en tres grupos básicos; las pruebas clásicas de Ewing, las medidas de variabilidad de la frecuencia cardíaca (HRV) y las medidas obtenidas de la prueba de sensibilidad barorefleja. La comprensión de estos arcos reflejos se deriva de estudios en modelos animales con condiciones controladas estrictas y extrapolados a los humanos.⁽³⁾ Estas mediciones del reflejo baroreceptor están afectadas por el tipo de estímulo, la integridad de todas las partes del arco reflejo y del órgano efector.^(3,24) Como con cualquier prueba de diagnóstico el protocolo a realizar ya se ha definido claramente para optimizar la comparabilidad y validez de los referentes ⁽²⁵⁾. La colaboración del paciente, las instrucciones del evaluador y la familiarización con el test son necesarios para disponer de un estímulo estandarizado.^(3,14,26) Otras actividades como fumar, comer, ingerir café, la posición de pie prolongada, medicamentos y ejercicio pueden afectar la respuesta del arco reflejo por lo que se recomienda que el paciente se abstenga de esto al menos dos horas antes de la realización de las pruebas.^(3, 26) Idealmente, los estudios de la función autonómica se realizan después de un período de descanso de 12 horas, con un ambiente silencioso y relajado después de una cuidadosa explicación al individuo de las

características de la prueba, para garantizar que puedan ser utilizados para propósitos clínicos y epidemiológicos. ⁽²⁶⁾

2.1 PRUEBAS DE EWING

Este grupo de pruebas fueron las primeras en tener uso en la práctica clínica, son recomendados para el diagnóstico de NAC de acuerdo con el consenso de los expertos y su reproducibilidad. ^(1,4) las pruebas más ampliamente usadas y mejor conocidas en sus bases fisiológicas son la variación de la frecuencia cardíaca en inspiración profunda y la prueba acostado y de pie, en este grupo también están la maniobra de Valsalva, el test de manipulación mantenida (Handgrip test) y otros similares. ^(3,14)

La prueba de inspiración profunda se realiza pidiendo al participante que respire profundamente a una razón de 6 respiraciones por minuto, (esto induce una variación máxima en la frecuencia cardíaca); mientras tanto, el monitor registra la diferencia entre la frecuencia cardíaca máxima y mínima. De estos registros se obtienen dos mediciones, la razón espiración/inspiración E/I y el delta E-I. ^(1,3)

La prueba acostado y de pie evalúa la respuesta cardiovascular debida al cambio de la posición horizontal a la vertical. En personas saludables el levantarse genera un aumento de la frecuencia cardíaca, que es máxima en el latido 15 luego de tomar la posición de bipedestación. Esto es seguido por una bradicardia relativa que es máxima en el latido 30 luego de levantarse. De este registro se obtiene la razón 30:15, calculada del intervalo R-R más largo que ocurre aproximadamente en el latido 30 y el intervalo R-R más corto que ocurre en el latido 15.

En estas pruebas el desarrollo de sistemas asistidos por computador ha permitido realizar los procedimientos más fácilmente, con mejor estandarización y mayor precisión en el cálculo de los resultados. ^(1, 3, 4,26)

Los puntos de corte sugeridos por Ewing han sido debatidos debido a la variación que se presenta con la edad, ya que es posible diagnosticar resultados falsos negativos en jóvenes y falsos positivos en pacientes ancianos. ⁽²⁶⁾ A pesar de esto, los puntos de corte propuestos por Ewing se mantienen para la interpretación de las pruebas debido a que generalmente son aplicables en las edades en las que usualmente se recomiendan. ⁽²⁶⁾

Para mejorar la sensibilidad del diagnóstico se ha propuesto realizar más de un índice y si cualquiera de ellos está fuera de los puntos de corte recomendados, se considera la presencia de NAC. Sin embargo, esta conducta no está sustentada por estudios de validez o reproducibilidad. ⁽²⁶⁾

Tank y cols, evaluaron la necesidad de adicionar a los test de Ewing otras mediciones, (V gr. sensibilidad barorefleja) pero encuentran que esta adición de mediciones no mejora su capacidad discriminativa. A este respecto existe incertidumbre por que no se han evaluado los diferentes índices con un estándar de referencia de función autonómica, ni mediante análisis que evalúen capacidad discriminativa (Vgr. Curva ROC) ⁽²⁷⁾

2.2 VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA.

El estudio de la variabilidad de la frecuencia cardiaca (variación en cada ciclo cardíaco) se realiza analizando el registro electrocardiográfico de los intervalos R-R en dos formas: realizando operaciones estadísticas con los intervalos R-R (análisis en el dominio de tiempo) o por análisis espectral de una serie de intervalos RR sucesivos (análisis del dominio de frecuencia). Ambos análisis pueden ser realizados en secuencias cortas del intervalo RR (5 minutos) o registros continuos de 24 horas. ⁽²⁸⁾

Los índices obtenidos de los análisis de dominio de tiempo son la media, la desviación estandard y el coeficiente de variación para una secuencia de intervalos RR, que es el cálculo más sencillo. Otra aproximación se basa en secuencias de diferencias en intervalos RR que incluye desviación estándar, coeficientes de variación para esas diferencias y la raíz cuadrada de las suma del promedio de las diferencias al cuadrado entre los intervalos R-R adyacentes (RMSSD). Adicionalmente, se calcula el Pnn50, que es el porcentaje del número de pares de intervalos RR adyacentes que difieren más de 50 milisegundos durante el tiempo seleccionado (conteo NN50). ⁽²⁸⁾

De otro lado, las mediciones del dominio de frecuencia evalúan la dinámica del ritmo cardíaco; se afirma que aportan un conocimiento más profundo en la dinámica de los componentes de la variabilidad de la frecuencia cardiaca. La señal se descompone para análisis de poder espectral. Este análisis cuantifica la intensidad del poder del espectro en función de la frecuencia cardiaca y se puede dar por dos métodos: la transformación de fourier no paramétrica y un modelo paramétrico de auto regresión que modela directamente en series de tiempo latido a latido o muestreando los datos. ⁽¹⁸⁾. Dentro de este grupo de mediciones se encuentra el poder total, que es la varianza de los intervalos RR sobre el intervalo de tiempo seleccionado, el poder del componente de muy baja frecuencia (poder VLF), el poder de baja frecuencia (LF), el poder de alta frecuencia (HF) y la razón del poder de baja frecuencia y alta frecuencia (índice LF/HF). ⁽¹⁸⁾ Todas estas mediciones aunque fáciles de calcular, no tienen un significado biológico claro.

2.3 SENSIBILIDAD BAROREFLEJA.

Esta prueba es más invasiva y evalúa el aumento de la presión arterial inducido por un estimulante adreno-receptor. Este tipo de medicamentos genera una bradicardia refleja y el aumento en presión arterial sistólica.⁽²⁹⁾ Debido a que el cambio en la longitud del intervalo RR y la presión arterial sistólica están relacionados linealmente, mediante una regresión se calcula un coeficiente de correlación de Pearson y una pendiente (beta) que es tomada como un indicador de la sensibilidad barorefleja.

La prueba se puede evaluar de manera espontánea; es decir, sin estímulo farmacológico o induciendo un estímulo con fenilefrina o nitroprusiato. El método más utilizado para el estudio de control baroreflejo es el método de Oxford, este estudia la respuesta de la frecuencia cardiaca refleja a la activación o desactivación fisiológica de los baroreceptores, secundario a los cambios inducidos por el medicamento en la presión arterial. El procedimiento se realiza con fenilefrina, un estimulante de receptores alfa adrenérgicos, son usados 25-100 mcg en bolo hasta obtener el aumento en la presión sanguínea requerida o hasta obtener un aumento obvio en el intervalo RR cuando la presión no aumente hasta los niveles requeridos.⁽²⁹⁾ Se intenta aumentar en 20-40 mm de Hg. para activar los baroreceptores. La prolongación de los intervalos RR sucesivos con respecto a los valores basales se grafican como una función de la tensión arterial obteniéndose una pendiente de regresión en una línea ajustada en puntos seleccionados (milisegundos / mm Hg).

Se interpreta como el incremento absoluto en el intervalo de pulso producido por el aumento de 1 mm de Hg. en la presión arterial sistólica. El ajuste de esta relación se evalúa con el coeficiente de correlación de Pearson. Si el coeficiente de correlación no es estadísticamente significativo el resultado del test se descarta considerándose cómo una prueba inválida.⁽²⁹⁾ La confiabilidad de esta prueba es incierta, debido a que la significancia del coeficiente de correlación depende del tamaño de la muestra, que en este caso corresponde a una serie de intervalos R-R que introducen variaciones individuales que pueden afectar la reproducibilidad test-retest.

Adicionalmente, se limita el uso de esta prueba por la necesidad de utilizar un medicamento y disponer de un equipo de monitoreo continuo de la presión arterial, el cuál funciona cómo un dispositivo adicional a la evaluación del intervalo R-R, aumentando el costo.

3. IMPLICACIONES DEL DIAGNÓSTICO DE NEUROPATÍA AUTONÓMICA EN EL MANEJO DE LA DIABETES MELLITUS.

Desde el punto de vista clínico, el diagnóstico de NAC en un paciente diabético implica un aumento en el riesgo individual y requiere de un manejo efectivo. Frecuentemente, los médicos pueden pensar que el tamizaje no es valioso por que las opciones de tratamiento son limitadas⁽¹⁾, pero la evaluación de la NAC es útil para el restablecimiento o establecimiento de medidas de control glicémico, ya que el tratamiento efectivo ha mostrado que en pocos días o semanas el control autonómico puede modificarse⁽¹⁾.

A este respecto un subanálisis del estudio DCCT muestra cómo en pacientes con diabetes tipo 1 el tratamiento intensivo reduce la prevalencia de cualquier anormalidad del SNA esta reducción de la prevalencia en prevención primaria fue del 35% y en un 40% en prevención secundaria a los 6 años de seguimiento⁽³⁰⁾.

La variedad de medicamentos evaluados para el control de la NAC es marcada aunque algunos de ellos son usados regularmente en el tratamiento de los pacientes con diabetes: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, aspirina, hipolipemiantes y medidas no farmacológicas como la dieta. Recientemente, el uso de antioxidantes ha mostrado un efecto débil al revertir o reducir la progresión de la neuropatía autonómica pero los ensayos clínicos son muy escasos y son necesarios estudios adicionales.⁽¹⁾ Las intervenciones no farmacológicas con dieta o actividad física no han sido evaluadas metodológicamente y su eficacia no ha sido probada.⁽¹⁾

3.1 IMPORTANCIA DEL ESTUDIO DE LA NAC EN EL CONTEXTO DE LAS COMPLICACIONES SECUNDARIAS A LA DIABETES MELLITUS.

La historia natural de la NAC y su fase preclínica no han sido completamente estudiadas, especialmente la relación de los síntomas autonómicos con las alteraciones de las mediciones obtenidas del estándar de referencia. Sin embargo, si aceptamos con la descripción clásica de la historia natural de la enfermedad, que la presencia de síntomas clínicos está precedida de alteraciones detectables objetivamente,⁽³¹⁾ no existe una explicación fisiopatológica para la baja frecuencia de síntomas, incluso de la ausencia de ellos en personas con alteraciones severas del SNA.⁽¹⁾

Para determinar la importancia de estudiar la neuropatía periférica y autonómica se debe valorar en el contexto de las otras complicaciones. La enfermedad

coronaria junto con la retinopatía y la nefropatía son las que presentan mayor impacto en esta población ⁽³²⁾. Sin embargo, la NAC en un estudio prospectivo con 12 años de seguimiento, mostró una incidencia similar a la de falla renal (0.78 casos por cada 100 personas /año vs 0.63 casos por cada 100 personas año respectivamente), e incluso mayor a la de enfermedad coronaria (0.36 casos por cada 100 personas/año).^(32) Estos resultados sugieren que el estudio de la NAC puede aportar en beneficio de la salud y el mejor control de la diabetes mellitus. Adicionalmente, en el contexto global y nacional, existe desconocimiento acerca del impacto de la NAC y su relación temporal con las otras complicaciones. Por lo tanto, la evaluación de las pruebas utilizadas para establecer este diagnóstico facilita la ejecución de estudios que profundicen y respondan las preguntas que se generan en este contexto.

4. REPRODUCIBILIDAD DE LAS PRUEBAS DE EWING

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura que incluyó estudios originales en humanos publicados entre 1981 y 2005 disponibles en Medline y la Biblioteca Cochrane; (Base de datos Health technology assessment database y Review database (sección tópicos). Se utilizaron los términos “autonomic function” y “reliability” “validity”, “Ewing test” “heart rate variability”. Fueron incluidas inicialmente las referencias que en su título o abstract informaran sobre el análisis de reproducibilidad de las pruebas de función autonómica, especialmente referidas a pruebas incluidas en el grupo de las pruebas de Ewing. Se revisó el texto completo de los artículos identificados. Los resúmenes de congresos y artículos de manejo interno de los laboratorios de función autonómica no fueron incluidos.

Finalmente, con estos criterios de búsqueda no encontramos ningún artículo o revisión en la Biblioteca Cochrane; en Medline localizamos veinte títulos, de los cuáles seleccionamos nueve. De estos artículos se revisó la lista de referencias bibliográficas, para finalmente en total revisar treinta y nueve artículos en texto completo. Luego de evaluar la calidad y la pertinencia de los mismos, seleccionamos nueve que evalúan la reproducibilidad de las pruebas clásicas de Ewing. Los otros treinta fueron excluidos por evaluar mediciones de la variabilidad de la frecuencia cardiaca y sensibilidad barorefleja. En cada uno de ellos se extrajo información acerca de la población a estudio, el número de mediciones evaluadas, el tamaño de la muestra, las estimaciones de reproducibilidad y se agregó una columna adicional para estudios en los que se calculó el coeficiente de correlación intraclase si se disponía de la información para su cálculo de acuerdo con la fórmula sugerida por Fleiss ($CCI = \text{Varianza entre sujetos} / (\text{varianza entre sujetos} + (K-1) * \text{varianza intrasujeto})$).⁽³³⁾

En el Anexo B se muestra el resultado de la revisión. En su mayoría, los estudios han sido realizados en población sana.^(5,34,35,36) La principal limitación de estos resultados es que las personas normales tienen un riesgo mucho más bajo de tener NAC que los posibles sospechosos del diagnóstico, y no se les aplicarían estas pruebas en condiciones usuales. Adicionalmente, por la necesidad de colaboración de los participantes, la reproducibilidad en jóvenes y sanos puede ser mayor que en participantes mayores o con alguna enfermedad de base.⁽²⁵⁾ Tres estudios fueron realizados en pacientes diabéticos exclusivamente o incluyeron sanos y diabéticos.^(37,38,39) El enmascaramiento de los evaluadores a los resultados de las mediciones garantiza la independencia de las lecturas y permite la evaluación, evitando sesgos en la estimación de la reproducibilidad de cada prueba.⁽²⁵⁾ En esta revisión sólo uno de los artículos evaluados menciona explícitamente el enmascaramiento de los evaluadores con respecto a los resultados de las otras pruebas y la condición clínica del paciente.⁽⁴⁰⁾

En ningún artículo se menciona que procedimiento se sigue con los resultados sin interpretación o las pérdidas, participantes que deben ser tenidos en cuenta para los cálculos de los indicadores de confiabilidad y validez.⁽²⁵⁾ Adicionalmente, no se especifica el cálculo del tamaño de muestra en la metodología y las mediciones se realizan en menos de 40 participantes.⁽⁴¹⁾ Todos los estudios muestran una descripción cuidadosa del protocolo de ejecución de las pruebas.^(5,36-41) Otra dificultad para analizar los resultados de las mediciones de reproducibilidad se debe a la diversidad de indicadores utilizados para su estimación (V gr. Coeficientes de variación) que limitan la comparación. A pesar de la escasa calidad metodológica de los estudios, se describen aquellas mediciones que tienen de acuerdo con el indicador reportado, los mejores índices de confiabilidad. La mejor reproducibilidad reportada de las mediciones obtenidas, medidas con el coeficiente de variación fue la de la razón de valsalva (CV=6%), seguido por la Razón E/I (CV=6%) y el delta E-I (CV=9%)^(34,36) La mejor reproducibilidad medida con el coeficiente de correlación intraclass fue la de la Razón de valsalva (CCI=0.95) y el delta E-I (CCI =0.89).⁽³⁹⁾

5. CUESTIONARIO DE PERFIL DE SÍNTOMAS AUTONÓMICOS (PSA)

Este cuestionario permite evaluar la frecuencia de síntomas de disfunción autonómica y puede ser una alternativa que permita realizar un primer acercamiento a la detección de las alteraciones que ocurren en las medidas objetivas mencionadas anteriormente. Véase el anexo D. ⁽⁶⁾

Este instrumento fue diseñado para evaluar los síntomas característicos de diferentes sistemas que pueden afectarse por la NAD. Evalúa nueve componentes de la función autonómica en diferentes sistemas funcionales (V gr. cardiovascular, gastrointestinal, función eréctil).

El instrumento fue desarrollado en dos etapas. La primera versión consta de ciento sesenta y nueve preguntas, incluyendo las demográficas, que se generaron de acuerdo con las utilizadas en la práctica clínica, discutiendo con algunos clínicos especialistas en síndromes autonómicos, revisando otros cuestionarios y realizando entrevistas estructuradas y no estructuradas. De este grupo de preguntas fueron seleccionadas setenta y tres que fueron las más frecuentemente referidas por los participantes y las más importantes de acuerdo con los clínicos. Las setenta y tres preguntas se dividen en nueve dominios: síntomas de ortostatismo (nueve preguntas), síntomas de alteración de la función secreta motora (ocho preguntas), disfunción sexual en hombres (ocho preguntas), disfunción sexual en mujeres (ocho preguntas), síntomas urinarios (tres preguntas), síntomas gastrointestinales (catorce preguntas), síntomas relacionados con alteraciones del reflejo pupilomotor (siete preguntas), síntomas vasomotores (once preguntas), síncope (cinco preguntas) y función del sueño (ocho preguntas). Todas las preguntas evalúan los síntomas en términos de presencia, intensidad y duración; fueron agrupadas en áreas con puntajes de acuerdo con cada dominio. Basados en el juicio clínico los autores asignaron un punto por cada respuesta positiva, pero las respuestas con mayor predicción de daño reciben un puntaje de 2 ó 3; de acuerdo con la percepción de la importancia de los síntomas se asignó una ponderación a cada dominio en el puntaje total.

El puntaje ponderado máximo por dominio es: ortostatismo cuarenta puntos, síntomas secretomotores veinte, disfunción sexual en hombres treinta, urinario veinte, gastrointestinal cuarenta, pupilo motor cinco, vasomotor diez, síncope veinte y función del sueño quince. Debido a esta asignación el puntaje máximo para mujeres es 170 y para hombres de 200.

La validez facial y de contenido fue evaluada con el grupo de clínicos y la validez de criterio comparando el puntaje obtenido en la prueba con respecto a un estándar de referencia, la escala compuesta de función autonómica CASS una

batería de pruebas que incluye la prueba de función sudomotora, presión sanguínea y frecuencia cardíaca obtenida con la mesa basculante, la respuesta de la frecuencia cardíaca a la inspiración profunda, la razón de la maniobra de Valsalva y la medición latido a latido de la presión sanguínea durante la maniobra de Valsalva. Estas mediciones se llevan a una escala de 10 puntos ajustados por edad y género. Los puntajes van desde 0 (no déficit) a 10 (máxima deficiencia).

En el estudio de validación original el dominio de síntomas ortostáticos permite discriminar los tres grupos clínicos evaluados; el puntaje promedio de los participantes con síndromes autonómicos es significativamente mayor al obtenido por los controles sanos y con otras neuropatías periféricas 21.6, 8.4 y 3.6 respectivamente ($p < 0.001$). Adicionalmente, los dominios que evalúa síntomas de ortostatismo y secretomotores tienen una correlación aceptable con el estándar de referencia, $r_{\text{spearman}} = 0.58$ y 0.64 respectivamente. La posible extrapolación de este análisis y su utilidad se ve limitada por que los diabéticos incluidos en este estudio son pacientes con un diagnóstico previo de NAC y por las diferencias socio-culturales en la estructura de las preguntas. Por lo tanto, si se quiere aplicar el instrumento en su versión al español, en estudios epidemiológicos locales, es necesario evaluar sus propiedades psicométricas antes de su utilización.

6. OBJETIVOS

6.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar la validez y la reproducibilidad del cuestionario “perfil de síntomas autonómicos” COMPASS SCORE en pacientes con diabetes mellitus entre los 15 y los 65 años de edad.

6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Establecer la reproducibilidad test- retest del cuestionario perfil de síntomas autonómicos COMPASS SCORE.
- Establecer la reproducibilidad test-retest de las mediciones obtenidas durante las pruebas de variabilidad de Frecuencia cardiaca, Prueba de Espiración /Inspiración y la prueba 30/15.
- Determinar la consistencia interna de cada uno de los dominios del cuestionario.
- Determinar la sensibilidad, especificidad y valores predictivos del cuestionario perfil de síntomas autonómicos para la detección de las anormalidades del funcionamiento del SNA.

7. MÉTODOS

7.1 TIPO DE ESTUDIO

Evaluación de una prueba de diagnóstico.

7.2 TIPO DE MUESTREO

Muestreo Prospectivo ⁽²⁵⁾

7.3 POBLACIÓN

Fueron elegibles aquellos pacientes entre los 15 y 65 años de edad con diagnóstico de Diabetes Mellitus, residentes en el área metropolitana de Bucaramanga e inscritos en un programa de atención a pacientes diabéticos de una IPS que presta servicios a varias EPS locales. El único criterio de exclusión fue tener limitación física o auditiva severa, para responder las preguntas de la prueba o asistir a la ejecución del estándar de referencia. Todos los participantes dieron su consentimiento informado para participar en el estudio. El Comité de Ética en investigación de la Universidad Industrial de Santander aprobó el protocolo de investigación considerándolo, como un estudio de riesgo mínimo.

7.4 TRADUCCIÓN Y RETROTRADUCCIÓN DE LA VERSIÓN EN INGLÉS AL ESPAÑOL

El cuestionario fue traducido del inglés por dos traductores de manera independiente, luego de tener el cuestionario traducido al español se realizó una retro-traducción al inglés por parte de un docente del Instituto de lenguas de la UIS. El instrumento retro-traducido mostró algunas diferencias con el instrumento original, pero se determinó que estas diferencias corresponden a expresiones que tienen el mismo significado. Por consenso de los traductores, el investigador y un médico sin funciones en la investigación se redactaron las preguntas del instrumento versión en español.

7.5 PRUEBA PILOTO

Se realizó una prueba piloto en diez pacientes asistentes a una sesión de educación dentro del programa para pacientes diabéticos. Se les aplicó el cuestionario completo de setenta y tres preguntas (excluyendo las de identificación y clínicas), encontrándose una comprensión aceptable de las preguntas. La baja capacidad de lectura de los participantes, limitó la implementación del formulario de forma auto-administrada.

Las preguntas 1, 2 y 18 fueron redactadas nuevamente debido a que los participantes no las entendían satisfactoriamente. Posterior a esta prueba se realizó una nueva aplicación en cinco pacientes, utilizando un entrevistador, esta estrategia mejoró el desempeño en términos de tiempo de ejecución, comprensión y atención hasta el final del cuestionario.

Los ítems que se evaluaron no se modificaron para evitar perder la estructura original del cuestionario de acuerdo con la propuesta de los autores del instrumento.

7.6 RECLUTAMIENTO

Inicialmente, en el primer mes del reclutamiento, se contactaron los pacientes que asistían a consulta de control para la diabetes. Posteriormente, se tuvo acceso a un listado de pacientes con el diagnóstico pertenecientes a todas las EPS atendidas en el programa, de estos participantes se obtuvieron los datos de personales (V gr. Teléfono, dirección, edad confirmada) y fueron contactados por vía telefónica.

Se realizó una llamada telefónica por paciente; se repitió en caso de que viviera en esa dirección y no se hubiera podido contactar directamente para invitarlos a participar en la investigación. En esa llamada se les indicó que se trataba de una investigación y a aquellos que aceptaron asistir se les dio una cita y las especificaciones para asistir a las pruebas.

7.7 RECOLECCIÓN DE LAS VARIABLES

7.7.1 Variables socio- demográficas y clínicas.

Mediante la entrevista se recogieron las siguientes variables: edad en años cumplidos, género (hombre, mujer), para la identificación se recogió el dato del número de la cedula de ciudadanía y la ciudad de expedición de la misma, la

dirección de la residencia, teléfono y un teléfono de un familiar, estrato socioeconómico (ordinales 1-6), el tiempo del diagnóstico en años y los antecedentes patológicos especificando seis categorías de importancia (Hipertensión arterial, dislipidemia, hipotiroidismo, infarto agudo de miocardio y otras).

Del último control realizado por el paciente, inmediatamente saliera del consultorio, en la historia clínica se recogieron las variables del examen físico; el peso en Kgs, la talla en metros, la frecuencia cardiaca, la presión arterial sistólica y diastólica en mm.de Hg, el tipo de diabetes (tipo 1 y 2), la glicemia en ayunas en mg/dl y el índice de masa corporal fue calculado a partir de los datos de peso y talla obtenidos y de acuerdo con la fórmula recomendada por la WHO, $IMC = \text{Peso (kg)} / \text{talla}^2$ (mts). Adicionalmente, en los participantes citados para la ejecución del estándar de referencia se tomaron nuevamente estas mediciones (n=52).

El tipo de tratamiento que recibe para la diabetes, fue recogido mediante entrevista, por la historia clínica o la última fórmula médica. Se clasificó en cuatro categorías (Insulina, medicamentos orales, dieta o ninguno; se registró el nombre genérico la dosis y vía de administración).

7.7.2 Preguntas del cuestionario.

Cada una de las preguntas del PSA (versión en español) fue recogida mediante entrevista. Cada pregunta fue enunciada completamente por el encuestador con sus opciones de respuesta y el participante eligió la que se ajustara de acuerdo con su percepción a su condición actual. La segunda medición se realizó mediante una llamada telefónica utilizando la misma metodología.

7.7.3 Protocolo de ejecución del cuestionario.

La primera evaluación mediante entrevista la realizó un auxiliar de enfermería entrenado previamente y de manera estándar a todos los participantes. La segunda medición, se realizó mediante una llamada telefónica. La calificación del cuestionario se realizó de acuerdo con la escala sugerida por los autores, con estas indicaciones se construyó un programa utilizando el software STATA versión 8.0 que calificó cada uno de los instrumentos en las dos mediciones.⁽⁴²⁾

Los puntajes obtenidos en el dominio de ortostatismo, síncope, disfunción eréctil, trastornos del vaciamiento vesical, trastornos del sueño, síntomas vasomotores, secretomotores, síntomas de alteración del reflejo pupilar y los síntomas relacionados con la motilidad intestinal y gástrica forman el puntaje total. Debido a que solo los hombres responden las preguntas relacionadas con función sexual, a las mujeres se les asigna un puntaje de cero en este dominio. La sub-escala de

validez constituida por los dominios de síntomas psicósomáticos y una estimación del sobrepuntaje no forma parte del puntaje total sino que se calcula y se informa de manera independiente.

7.7.3 Mediciones obtenidas del estándar de referencia.

Mediante un registro electrocardiográfico de un canal, se obtuvo una señal por cada paciente en quienes, utilizando el software. Wincprs. Versión.1.159⁽⁴³⁾ se obtuvieron las siguientes mediciones: La Razón 30/15 es calculada ubicando los puntos 15 y 30 de la línea del QRS de acuerdo con la técnica de análisis estandarizada dividiendo el máximo intervalo RR entre el segundo 30 luego de levantarse, con el intervalo RR mínimo en el segundo 15 posterior a la toma de la posición de pie, no tiene unidades.

La Razón espiración / inspiración se obtiene de la razón de los intervalos RR durante la espiración e inspiración a 6 ciclos por minuto. Este promedio de los R-R en inspiración y espiración da origen al delta de la espiración-inspiración (E-I), que se obtiene de la diferencia entre la frecuencia máxima durante la espiración y mínima en la inspiración.

Durante los tres minutos de la fase estacionaria de la prueba de espiración e inspiración se calcularon: el promedio de los intervalos RR, que corresponde al promedio de todo el ritmo sinusal (R-R); el mínimo, que corresponde al promedio de los intervalos RR más cortos; el máximo, que corresponde al promedio de los intervalos RR más largos; el coeficiente de variación, corresponde al valor del coeficiente de variación de los intervalos R-R; la RMSSD, que corresponde a la Raíz cuadrada de la suma del promedio de las diferencias al cuadrado entre los intervalos R-R.. Estos se expresan en milisegundos. Finalmente, se estimó el Pnn50 del cálculo de los pares de intervalos RR adyacentes que difieren más de 50 milisegundos; es decir, del total de intervalos RR se estima el porcentaje que difieren más de 50 milisegundos.

Protocolo de ejecución de las pruebas de función autonómica. Las pruebas fueron realizadas entre las 10 a.m y las 4 p.m. Los participantes fueron evaluados en un cuarto aislado con una temperatura de 22 C. No se suspendió ningún medicamento antihipertensivo, ni hipoglucemiante debido a que esta es la condición usual de los pacientes.

La duración del ciclo cardiaco (intervalo RR) fue medida bajo tres condiciones: 1. respiración espontánea 2. seis respiraciones profundas en un minuto 3. Cambio de posición activo de acostado a de pie.

La frecuencia correcta de seis respiraciones por minuto fue controlada por medio de un temporizador visual, incluido en el programa de adquisición de datos, que permite un entrenamiento de 1 minuto antes del inicio del registro definitivo, esto le permite al participante alcanzar el ciclo de seis respiraciones por minuto.

Se tomó un registro continuo en un sistema de adquisición de datos registrado en un computador. El intervalo del RR fue obtenido de una derivación electrocardiográfica bipolar mediante un hardware que detecta el QRS con una precisión de un milisegundo. Win-CPRS vers.1.159 (absolute aliens ®).⁽³⁰⁾

El intervalo R-R máximo y mínimo durante cada respiración fueron medidos y se tomó el promedio de las diferencias durante 3 latidos sucesivos para calcular el índice de espiración / inspiración (razón E/I). Posteriormente, se realizó la prueba 30:15, con el paciente en posición supina. El promedio de los RR fue calculado del registro de base de la prueba E/I durante la fase estacionaria previo al inicio del estímulo en posición supina.

Las señales quedan registradas y marcadas con los datos personales de cada uno de los participantes en una carpeta que permiten su posterior lectura y análisis. Se derivaron los parámetros de función autonómica cardíaca previamente planeados durante los diferentes estímulos.

La toma de las pruebas fue realizada por una auxiliar de enfermería con 5 años de experiencia en la toma de las mismas.

La primera lectura y análisis de las pruebas fue realizada por un médico general con 2 años de experiencia en la lectura de las pruebas e interpretación. La segunda lectura fue realizada por otro médico general con entrenamiento previo y 2 meses de experiencia en la lectura e interpretación de las señales. Ambos lectores estaban enmascarados al puntaje obtenido en el cuestionario PSA y a los resultados obtenidos por el otro lector.

Para definir la presencia de NAC, se tomaron los puntos de corte de acuerdo con la revisión de la literatura; la prueba de E/I se consideró positiva si el puntaje de cada participante fue menor o igual a 1.25, la Razón 30/15 con un puntaje menor o igual de uno ⁽⁵⁾, el promedio de los RR se consideró positivo entre los 20 a 49 años si el puntaje fue menor de 796 milisegundos y menor de 719 milisegundos entre los 50 a 75 años. Finalmente, para el delta de E/I se tomaron diferentes puntos de acuerdo con la edad (20-24 años ≤ 136 , 25-29 años ≤ 127.4 , 30-34 años ≤ 119.4 , 35-39 años ≤ 111.9 , 40-44 años ≤ 104.8 , 45-44 años ≤ 98.2 , 50-54 años ≤ 86.2 , 56-60 años ≤ 80.8 , 61-65 años ≤ 75.7 milisegundos, respectivamente)^(37,38)

7.8 TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se calculó un tamaño de muestra de 102 participantes para detectar una prevalencia del 22% de NAC con un error en la estimación del 12%, el cálculo se realizó con un poder del 80% y una confianza del 95%. Debido al tipo de muestreo, se siguió la regla de Kraemer⁽²⁵⁾ tomando 50 participantes para la realización del estándar de referencia, de tal manera que con la prevalencia estimada del 22% al menos 10 participantes tuvieran el diagnóstico de NAC.

Para el estudio de reproducibilidad de la prueba y del estándar de referencia se calculó el tamaño de muestra para demostrar que la primera y segunda medición tenían un buen acuerdo, para ello consideramos un coeficiente de correlación intraclase mínimo de 0.6 y un máximo de 0.8 para rechazar la hipótesis nula de no correlación entre las dos mediciones. Este cálculo se realizó con un error alpha del 5% y un poder del 80%.

De acuerdo con el método recomendado por Kraemer⁽⁴⁴⁾ calculamos un delta con la siguiente fórmula: $\Delta = (0.6 - 0.8) / (1 - (0.6 * 0.8)) = 0.38$. El resultado obtenido de esta fórmula se lleva a la tabla maestra del libro y se selecciona de acuerdo con el poder y el error alpha elegido el tamaño de la muestra ($n = 41 + 1$).

7.9 CALIDAD DE LOS DATOS

Las variables fueron digitadas de manera duplicada en Excel 8.0 y se validó utilizando el subprograma VALIDATE de Epi-Info.⁽⁴⁵⁾ Las diferencias encontradas en la digitación se corrigieron de acuerdo con lo encontrado en los formatos de recolección.

8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

8.1 DESCRIPTIVO

El análisis descriptivo de todas las variables recogidas, se realizó utilizando porcentajes para las variables nominales, media y desviación estándar para las variables que se distribuyen normalmente o mediana y percentil 25 y 75 (p25-p75) para las que no tienen esta distribución.

Se realizó el análisis de normalidad de cada una de las variables utilizando la prueba de Shapiro Wilk, rechazando la hipótesis nula con un error alpha del 5%. Adicionalmente, se graficaron los puntajes de cada uno de los test evaluados en su primera y segunda medición.

Debido a que se realizó un muestreo prospectivo se comparó cada una de las variables recogidas en la población encuestada con los asistentes a la toma del estándar de referencia. Las pruebas estadísticas utilizadas para la comparación de variables fueron: el test de la t para comparar variables continuas (distribución normal), el test de rangos de Wilcoxon para comparar variables continuas (no distribución normal) y X^2 para las nominales.

Todas las pruebas se realizaron aceptando un error alpha del 5%, con hipótesis de dos colas. Adicionalmente, se exploró la correlación del puntaje total y cada uno de los dominios del cuestionario con las medidas obtenidas del estándar de referencia utilizando el coeficiente de Spearman (ρ).⁽⁴⁶⁾

8.2 CONSISTENCIA INTERNA DEL CUESTIONARIO

Se realizó la evaluación de la homogeneidad de las diferentes preguntas del cuestionario mediante el cálculo de la consistencia interna de cada uno de los dominios.

Se utilizó para este fin el alpha de Cronbach. Adicionalmente, se excluyeron los ítems que mejoraban el indicador de cada dominio y se retuvieron las preguntas que mejoraban ó mantenían la consistencia interna del dominio entre 0.7 y 0.9.^(47,48)

8.3 REPRODUCIBILIDAD

El análisis de reproducibilidad, en los participantes con dos mediciones del cuestionario y del estándar de referencia se realizó calculando los coeficientes de correlación intraclase ⁽⁴⁹⁾ con sus intervalos de confianza del 95%, el coeficiente de Lin con sus intervalos de confianza del 95%, ⁽⁵⁰⁾ y los límites de acuerdo de Bland y Altman para cada uno de los indicadores de función autonómica y para el cuestionario.⁽⁵¹⁾ En el análisis de Bland y Altman se evaluó el acuerdo de las mediciones y gráficamente se determinó la presencia de sesgos sistemáticos que alejan la diferencia media de las dos mediciones de la diferencia media de cero, en estos casos se realizó una transformación logarítmica de las dos escalas antes de evaluar la concordancia. Esto debido a un aumento en la variabilidad de las diferencias en la medida que la magnitud de la escala aumenta, esta situación determina que el promedio de las diferencias y la desviación estándar no sean el mismo en todo el rango de la medida, la transformación permite tener datos independientes del promedio y mejorar la normalidad de las diferencias.⁽⁵²⁾ Posteriormente, se corrigió el sesgo en una de las mediciones (multiplicando la variable transformada por el sesgo encontrado) y realizando nuevamente el análisis para examinar la normalidad de las diferencias. Se obtuvo un promedio de las dos mediciones obtenidas en el estándar de referencia para los análisis de validez de criterio y la correlación.

8.4 VALIDEZ DE CRITERIO

La evaluación de validez de criterio se realizó comparando el puntaje total del cuestionario con tres mediciones obtenidas del estándar de referencia; las tres mediciones fueron seleccionadas de acuerdo con la mejor reproducibilidad (CCI) encontrada en el estudio y la existencia de puntos de corte. Se evaluó la concordancia de las tres mediciones obtenidas del estándar de referencia con mayor reproducibilidad utilizando la Kappa ponderada al cuadrado.⁽⁵³⁾

El análisis de validez de criterio se realizó utilizando el método sugerido para el tipo de muestreo prospectivo: inicialmente se calculó el Nivel de la prueba (Q), Valor Predictivo positivo (VPP) y Valor Predictivo negativo (VPN) de manera directa. Utilizando la probabilidad condicional se calcularon la sensibilidad (S) y la especificidad (S).⁽²⁵⁾ Por el tipo de muestreo, solo se informan los intervalos de confianza del 95% de los indicadores que se obtienen de manera directa (Q, VPP y VPN).

Debido a que los autores no sugieren un punto de corte en el cuestionario, para definir este aspecto se tomó un punto por cada diez de la escala total del cuestionario y se calcularon los indicadores de validez para cada uno de ellos. Finalmente, seleccionamos de acuerdo con los índices de calidad de la

sensibilidad (K1,0) y de calidad de la especificidad (k0,0) ,un punto de corte con la mejor sensibilidad, uno con la mejor especificidad y el de mejor eficiencia para evaluar la validez de cada uno de ellos con el estándar de referencia.⁽²⁵⁾ Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el software STATA versión 8.0.⁽⁴²⁾

9. RESULTADOS

9.1 CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN

Durante junio a diciembre de 2005, 103 personas fueron incluidas en el estudio. La mediana de edad fue de 57 años p25-p75 (52-62), el 38% fueron hombres.

El 60% estaba casado y provenía de un estrato socioeconómico medio, mediana 3 p25-p75 (2-3).

El 69% fue diabético tipo 2, la mayoría recibían medicamentos orales (75%) y al menos la mitad tenía más de 6 años con el diagnóstico p25-p75 (6-10 años).

De los 78 participantes en quienes se tuvo información de la glicemia en ayunas, al menos el 50% tuvo hasta 141 mg/dl p25-p75 (113-180 mg/dl).

El promedio del peso fue de 69 kgs. (DE13); el de la talla fue de un metro con sesenta centímetros (DE0.08), el IMC fue en promedio de 27 kg./m² (DE4.37). Las frecuencia cardiaca, presión arterial sistólica y diastólica estuvieron en promedio dentro de límites normales. Véase la Tabla 1.

El 37% refirió tener como diagnóstico adicional hipertensión (IC 95% 30-50), el 31% dislipidemia (IC95% 22-41), el 4% hipotiroidismo (IC95% 1-9) y el 1% ya había sufrido un infarto de miocardio ó una enfermedad cerebrovascular (IC95% 0.2-5) Véase la Tabla 1.

Tabla 1. Características de la Población a estudio

Variable	Participantes incluidos N=103	
Edad años, p50(p25-p75)	57	(52-62)
Género, (masculino) n (%)	39	(38)
Estado civil		
Casado, n (%)	66	(64)
Soltero, n (%)	12	(12)
Otro	25	(25)
Estrato socioeconómico		
Bajo 0-2, n (%)	46	(45)
Medio / alto 3-6, n (%)	56	(55)
Tipo de Diabetes		
Tipo 1, n (%)	20	(19)
Tipo 2, n (%)	71	(69)
No sabe/ no clasificado, n (%)	12	(12)
Tiempo del diagnóstico años, p50(p25-p75)	6	(6-10)
Glicemia en ayunas mg/dl , p50(p25-p75)	141	(113-180)
Tipo de tratamiento recibido		
Insulina, n (%)	23	(22)
Medicamentos orales, n (%)	76	(74)
Dieta exclusivamente/ ninguno	4	(4)
Enfermedades asociadas a la diabetes		
Hipertensión arterial, n (%)	40	(39)
Dislipidemia, n (%)	31	(30)
Hipotiroidismo, n (%)	4	(4)
Enfermedad cerebrovascular previa, n(%)	1	(1)
Infarto agudo de miocardio, n(%)	1	(1)
Ninguna, n (%)	26	(25)
Datos del Examen Físico		
Peso kg. , media (DE)	69	(13.0)
Talla mts. , media (DE)	1.6	(0.08)
Índice Masa Corporal , media (DE)	27	(4.37)
Frecuencia Cardíaca , media (DE)	73	(10)
Tensión arterial Sistólica (mm de HG) , media (DE)	119	(14)
Tensión arterial Diastólica (mm de HG) , media (DE)	75	(11)

Abreviaturas:

Estándar de Referencia: (DE): Desviación estándar. p50: percentil 50 p25: percentil veinticinco, p75: percentil 75.

9.2 DESCRIPCIÓN DE LOS PUNTAJES OBTENIDOS EN EL CUESTIONARIO PERFIL DE SÍNTOMAS AUTONÓMICOS

La mediana del puntaje total del cuestionario COMPASS versión en español fue de 22 puntos p25-p75(8.75-33). El componente de síntomas secretomotores fue el que presentó el mayor puntaje 3 puntos p25-p75(1.5-6); seguido por el componente de síntomas de trastornos del sueño, 1.5 puntos p25-p75(0-2.3). En los 39 hombres participantes el 50% alcanzó un puntaje de ocho puntos p25-p75 (2-9) y cero puntos p25-p75 (0-0) en el dominio de síntomas relacionados con problemas de la erección y de la eyaculación respectivamente. Véase la Tabla 2.

Al considerar el porcentaje de participantes que obtuvo un puntaje mayor de cero en el puntaje total del cuestionario y en cada uno de los dominios, vemos que el 100% de los participantes refirió algún síntoma de los evaluados. El componente de síntomas vasomotores fue el que se reportó con mayor frecuencia (99%), seguido por el componente de síntomas relacionados con trastornos del sueño (75%) y alteraciones del reflejo pupilar (65%). Las dos sub-escalas de validez fueron evaluadas y se encontró que la mitad de los participantes no tuvo puntaje en la escala que interroga acerca de síntomas psicósomáticos. Por el contrario, en la escala de ajuste del puntaje por haber sufrido síntomas permanentes relacionados con problemas de concentración, náuseas, diarrea, pérdida del apetito o dolor en el epigastrio el puntaje obtenido fue de 8.3 puntos p25-p75 (8.9-8.3). Véase la Tabla 2.

En el análisis gráfico del puntaje total obtenido en el cuestionario se observa una distribución asimétrica con un amplio porcentaje de la curva hacia la izquierda y comparado con la segunda medición los puntajes son mayores. Véase la Figura 1, Anexo C. El puntaje obtenido en los diferentes dominios del cuestionario muestra una distribución asimétrica en su primera y segunda medición. Véanse las Figuras 2-15, Anexo C.

Tabla 2. Características de los puntajes obtenidos en el Cuestionario Perfil de Síntomas Autonómicos. (COMPASS) n=100

Variable	P50 (p25- p75)	% (IC95%)	>0	alpha cronbach
Puntaje total	22.1 (8.75-33)	100 (42-63)	---	
Ortostatismo	1.3 (0-20)	52 (42-62)		0.85
Sincope	0 (0-0)	12 (6-19)		0.79‡
Vasomotor	0 (0-0)	19 (12-28)		0.79
Secretomotor	3 (1.5-6.0)	99 (94-99)		0.76
Gastroparesis	0 (0.0-1.7)	32 (23-42)		0.42
Diarrea	0 (0-0)	21 (14-30)		0.73‡
Estreñimiento	0 (0-1.5)	39 (29-49)		0.72
Vaciamiento vesical retardado	0 (0.0-2.0)	39 (29-49)		0.49
Alteración del reflejo pupilar	0.5 (0.0-1.5)	65 (55-74)		0.73
Trastornos del sueño	1.5 (0.0-2.3)	75 (65-83)		0.23
Disfunción Eréctil	8 (2-9)*	27 (19-37)		0.67
Problemas con la eyaculación	0 (0-0)*	5 (2-10)		0.63
Escala de validez				
Psicosomático	0 (0.0-0.0)	11 (5-18)		0.52
Ajuste del puntaje	8.3 (4.9-8.3)	98 (93-99)		0.67

Abreviaturas: % >0= Porcentaje de personas con un puntaje mayor de cero. † El puntaje total de 0-200 hombres y para mujeres de 0-170.*Sólo hombres. ‡ sólo preguntas 10 y 11. † excluido el ítem 47

9.3 DESCRIPCIÓN DE LOS INDICADORES OBTENIDOS DEL ESTÁNDAR DE REFERENCIA

En los 52 participantes que asistieron a la ejecución del estándar de referencia, se obtuvieron nueve medidas de función autonómica. El promedio de los intervalos R-R en el 50% de ellos fue mayor de 800 milisegundos p25-p75(733-846), el promedio de los intervalos R-R mínimos en el 50% de los participantes fue mayor de 715 milisegundos p25-p75 (655-767), el del promedio de los intervalos R-R máximos en el 50% de los participantes fue mayor de 883 milisegundos p25-p75

(808-938), el coeficiente de variación tuvo una mediana de 2.1 milisegundos p25-p75 (1.3-2.9), la RMSSD fue de 15.5 milisegundos p25-p75 (10-24) y el Pnn50 fue de 0.4 milisegundos p25-p75 (0-2.1). En los test clásicos de Ewing, los indicadores mostraron una baja variabilidad ante los estímulos, el 50% de los participantes tuvo una razón de Espiración / inspiración menor a 1.16 p25-p75 (1.1-1.2), el delta de Espiración / inspiración menor de 116 ms. P25-p75 (65-163) y la razón 30/15 menor de 1.05 p25-p75 (0.9-1.1). Véase la Tabla 3.

Tabla 3. Características de los indicadores obtenidos del Estándar de Referencia

Estándar de Referencia N=52	p50/ (p25-p75)
Media R-R, ms	800 (733-846)
Prueba 30/15	1.05 (0.9-1.1)
Prueba E/I †	1.16 (1.1-1.2)
Delta E-I, ms †	116 (65-163)
Mínimo, ms	715 (655-767)
Máximo, ms	883 (808-938)
CV	2.1 (1.3-2.9)
RMSSD	15.5 (10-24)
Pnn 50, ms	0.4 (0.0-2.1)

Abreviaturas: p50:percentil 50, p25: percentil 25, p75:percentil 75. Media R-R: Promedio de los intervalos R-R., 30/15: Razón 30:15, E/I: Razón Espiración /Inspiración., Delta E-I: diferencia de los intervalos R-R en Espiración e inspiración., Mínimo: promedio de los intervalos R-R mínimos. Máximo: Promedio de los intervalos R-R máximos. CV: coeficiente de variación de los Intervalos R-R, RMSSD: la Raíz cuadrada de la suma del promedio de las diferencias al cuadrado entre los intervalos R-R. Pnn 50: porcentaje de intervalos RR que difieren más de 50 milisegundos. Ms: milisegundos. † n=50 (2 señales no interpretables)

Cada una de las medidas obtenidas fue graficada en la primera y segunda medición comparando su distribución; encontramos en el análisis gráfico y estadístico que el promedio de los intervalos R-R, el promedio de los intervalos R-R mínimos y máximos, el indicador obtenido de la diferencia del promedio de los intervalos R-R de la Espiración e inspiración (delta E-I) se distribuyen normalmente lo cuál es confirmado por la prueba de Shapiro Wilk, valor de p (>0.5). Véanse las Figuras 16-18, Anexo C. La primera y segunda medición del coeficiente de variación, el RMSSD, el Pnn50, la razón 30/15 y la razón Espiración / Inspiración ni gráfica ni estadísticamente se distribuyen normalmente, p (<0.05). Véanse las Figuras 19- 24, Anexo C.

9.4 EVALUACIÓN COMPARATIVA DE LA POBLACIÓN ASISTENTE AL ESTÁNDAR DE REFERENCIA Y EL CUESTIONARIO

Debido a que los participantes fueron invitados de manera consecutiva para completar las 52 pruebas de función autonómica y el tipo de muestreo prospectivo, se realizó un análisis bivariado para evaluar la comparabilidad de las dos poblaciones en términos de las variables de importancia. De acuerdo con los resultados se encuentran diferencias en la población que asistió a la ejecución del estándar de referencia comparado con los que únicamente diligenciaron el cuestionario en el promedio de edad, asistieron más hombres a la cita aunque estas diferencias son estadísticamente significativas ($p < 0.05$) no lo son clínicamente. Véase la Tabla 4.

Las variables que tienen que ver con la prueba aplicada se analizaron de la misma manera y se encontró que el puntaje total del cuestionario entre los asistentes a la toma del estándar de referencia fue significativamente menor comparado con los que solamente diligenciaron el cuestionario ($p = 0.0458$). Esta diferencia se dio básicamente por el dominio de hipotensión ortostática, los asistentes a la ejecución del estándar tuvieron un puntaje significativamente menor en este dominio ($p = 0.0029$). Véase la Tabla 5.

Tabla 4. Características socio-demográficas de los participantes incluidos y los asistentes al estándar de referencia.

Variable	Incluidos * N=51	Asistentes ‡ N=52
Edad años, p50(p25-p75)	58 (55-64)	55 (50-60) †
Género, (masculino) n (%)	14 (28)	25 (49) †
Estado civil		
Casado, n (%)	29 (60)	33 (67)
Soltero, n (%)	8 (17)	4 (8.0)
Otro, n (%)	11 (22)	12 (24)
Estrato socioeconómico, media (DE)	3 (0.74)	3 (0.72)
Tipo de Diabetes		
Tipo 1, n (%)	14 (25)	6 (11)
Tipo 2, n (%)	33 (58)	38 (73)
No sabe (0), n (%)	9 (16)	8 (15)
Tiempo del diagnóstico años, p50(p25-p75)	7 (4-12)	5 (3-10)
Glicemia en ayunas mg/dl , p50(p25-p75)	151 (120-200)	135 (110-160)
Insulina , n (%)	13 (23)	10 (19)
Medicamentos orales , n (%)	40 (78)	35 (69)
Dx previo HTA, n (%)	17 (35)	20 (39)
Dx previo de dislipidemia, n (%)	6 (12)	25 (48)†
Dx hipotiroidismo, n (%)	4 (4)	2 (4)
Dx ECV, n (%)	1 (1)	0 (0)
DX Infarto agudo de miocardio, n (%)	1 (1)	1 (1.9)
Peso kg. , media (DE)	69 (13.0)	68 (12)
Talla mts. , media (DE)	1.6 (0.08)	1.6 (0.09)
Índice Masa Corporal , media (DE)	27 (5)	26 (4)
Frecuencia Cardíaca , media (DE)	71 (8)	77 (12)†
Tensión arterial Sistólica (mm de HG) , media (DE)	117 (14)	122 (17)
Tensión arterial Diastólica (mm de HG) , media (DE)	74 (8)	74 (8)

Abreviaturas: * incluidos con datos socio-demográficos ‡ estándar de referencia y cuestionario completo.

† p<0.05

Tabla 5. Análisis comparativo de los puntajes obtenidos en el Perfil de síntomas autonómicos entre los asistentes al Estándar de Referencia.

Variable	N=50 Cuestionario	N=50 Estándar y cuestionario	Valor de p
Puntaje total , p50/(p25-p75)	25 (13-42)	16 (7-28)	0.0458
Ortostatismo, p50/(p25-p75)	11 (0-22)	0 (0-16)	0.0029
Sincope, p50/(p25-p75)	0 (0-4)	0 (0-0)	0.05
Vasomotor, p50/(p25-p75)	0 (0-0)	0 (0-0)	0.48
Secretomotor, p50/(p25-p75)	5 (3-6)	3 (2-5)	0.12
Gastroparesis, p50/(p25-p75)	0 (0-2)	0 (0-1)	0.53
Diarrea, p50/(p25-p75)	0 (0-0)	0 (0-0)	0.52
Estreñimiento, p50/(p25-p75)	0 (0-2)	0 (0-2)	0.89
Vaciamiento vesical retardado, p50/(p25-p75)	0 (0-2)	0 (0-2)	0.16
Alteración del reflejo pupilar, p50/(p25-p75)	0 (1-2)	0 (0-1)	0.07
Trastornos del sueño, p50/(p25-p75)	2 (1-3)	2 (0-3)	0.53
Disfunción Eréctil, p50/(p25-p75)	0 (0-0)	0 (0-6)	0.12
Problemas con la eyaculación, p50/(p25-p75)	0 (0-0)	0 (0-0)	0.19
Escala de validez			
Psicosomático, p50/(p25-p75)	0 (0-0)	0 (0-0)	0.93
Ajuste del puntaje, p50/(p25-p75)	7 (3-8)	8 (7-10)	0.00

Abreviaturas: Cuestionario: Perfil de Síntomas Autonómicos, versión español. Estándar de Referencia: Pruebas objetivas de función autonómica. P50:Mediana, p25: cuartil inferior, p75: cuartil superior.

9.5 CONSISTENCIA INTERNA DEL CUESTIONARIO

La consistencia interna del dominio que evalúa síntomas de intolerancia ortostática tuvo una consistencia interna casi perfecta ($\alpha=0.85$). El dominio de síntomas asociados con síncope fue débil ($\alpha=0.34$), se excluyeron las preguntas 12 y 13, por no mostrar variación y adicionalmente las preguntas que al ser excluidas mejoraron el indicador. Al retener solo las preguntas 10 y 11 la consistencia subió considerablemente ($\alpha=0.79$). En el dominio de síntomas vasomotores mostró una consistencia interna sustancial ($\alpha=0.79$). Al extraer las preguntas que reducen la homogeneidad, nos quedamos con una mejor consistencia interna ($\alpha=0.83$) reteniendo los ítems 19, 20, 23, 24, 27 y 28. El dominio de síntomas relacionados con la función secretomotora mostró una consistencia interna sustancial ($\alpha=0.76$). El de síntomas gastrointestinales mostró una consistencia interna débil ($\alpha=0.42$). El dominio relacionado con síntomas de diarrea autonómica presentó una consistencia interna moderada ($\alpha=0.54$), se excluyó la pregunta 47 y mejoró la consistencia interna ($\alpha=0.73$). Se retienen para este dominio las preguntas 44, 45 y 46. El dominio que evalúa síntomas de estreñimiento mostró una consistencia interna moderada ($\alpha=0.58$). Manteniendo las preguntas 48 y 50 la consistencia interna mejoró considerablemente ($\alpha=0.72$).

El dominio que evalúa síntomas de disfunción eréctil mostró una consistencia interna moderada ($\alpha=0.67$), la sustracción de las preguntas 65 y 63 mejoró esta característica ($\alpha=0.72$). Las preguntas que evalúan los síntomas relacionados con la eyaculación y con síntomas de retención urinaria mostraron una consistencia interna moderada ($\alpha=0.49$ y 0.63). Las preguntas que evalúan el reflejo pupilar mostraron una consistencia interna sustancial ($\alpha=0.73$), el dominio de trastornos del sueño mostró una consistencia interna pobre. ($\alpha=0.23$). Los dominios de la sub-escala de validez mostraron una consistencia interna baja, psicossomático ($\alpha=0.52$) y sobrepuntaje ($\alpha=0.67$) respectivamente. Véase la Tabla 2. Sin embargo, estas modificaciones de los ítems del cuestionario no mejoraron la reproducibilidad ni la validez calculada posteriormente.

9.6 CORRELACIÓN ENTRE EL PUNTAJE DEL CUESTIONARIO Y LAS MEDICIONES DEL ESTÁNDAR DE REFERENCIA

La correlación entre el cuestionario y cada una de las mediciones obtenidas del estándar de referencia se realizó con las variables en la escala de medición original debido a que ninguna transformación normalizó la distribución. El componente de síntomas vasomotores fue el dominio que con una baja correlación ($\rho=0.34$), se asoció significativamente con el delta E-I, la razón E/I y el coeficiente de variación ($p<0.05$).

Los otros dominios de la escala del cuestionario que se asociaron con algún indicador del estándar de referencia, fueron los síntomas relacionados con las alteraciones del reflejo pupilar y el promedio de los intervalos R-R mínimos ($\rho=0.2$) y los síntomas relacionados con trastornos del sueño y el promedio de los intervalos R-R mínimos y máximos. El dominio de síntomas psicósomáticos se asoció con el promedio de los intervalos R-R, la razón 30/15, el promedio de los intervalos R-R máximos y el RMSSD. El dominio de ajuste del puntaje se asoció con el promedio de los intervalos R-R máximos, el Pnn50, el delta E-I y la razón E/I. Véase la Tabla 6.

Tabla 6. Correlación* de las mediciones obtenidas del Estándar de Referencia con el puntaje obtenido en el Cuestionario de Síntomas Autonómicos.

Cuestionario Perfil de Síntomas Autonómicos.	Media R-R,ms	Razón 30/15	Razón E/I	Delta E- I, ms	Mínimo, ms	Máximo, ms	CV	RMSSD	Pnn 50, ms
Puntaje total	-0.075	-0.003	-0.056	-0.071	0.033	-0.097	-0.167	-0.156	-0.143
Ortostatismo	-0.094	-0.050	0.108	0.108	-0.092	-0.018	0.148	0.140	0.170
Sincope	-0.194	0.039	0.081	0.048	-0.184	-0.163	0.089	0.015	-0.157
Vasomotor	-0.135	-0.287	-0.311†	-0.335†	0.072	-0.196	- 0.293†	-0.276	-0.128
Secretomotor	0.162	0.080	0.011	0.046	0.169	0.106	-0.046	0.000	-0.085
Gastroparesis	-0.017	-0.060	-0.014	-0.022	0.001	-0.003	-0.013	0.015	0.077
Diarrea	0.050	0.110	0.052	0.044	-0.012	0.077	0.091	0.110	0.106
Estreñimiento	0.061	0.064	-0.056	-0.038	0.061	-0.000	-0.085	-0.054	-0.123
Vejiga	0.004	0.087	-0.073	-0.114	-0.018	-0.063	-0.085	-0.095	0.102
Alt. reflejo pupilar	0.140	0.086	-0.043	-0.037	0.201	0.125	0.021	0.068	0.032
Trast. Del sueño	0.180	-0.191	0.139	0.183	0.206	0.211	-0.015	0.029	-0.095
Psicosomático	-0.219	-0.201	-0.010	-0.066	-0.115	-0.262	-0.135	-0.203	-0.153
Ajuste del puntaje	-0.158	0.002	-0.212	-0.235	-0.144	-0.210	-0.109	-0.170	-0.238

Abreviaturas :Media R-R: Promedio de los intervalos R-R., 30/15: Razón 30:15, E/I: Razón Espiración /Inspiración., Delta E-I: diferencia de los intervalos R-R en Espiración e inspiración., Mínimo: promedio de los intervalos R-R mínimos. Máximo: Promedio de los intervalos R-R máximos. CV: coeficiente de variación de los Intervalos R-R, RMSSD: la Raíz cuadrada de la suma del promedio de las diferencias al cuadrado entre los intervalos R-R. Pnn 50: porcentaje de intervalos RR que difieren más de 50 milisegundos. *Correlación de Spearman entre el puntaje de cada uno de los dominios del cuestionario y cada uno de los indicadores de función autonómica. † p<0.05.

9.7 ANÁLISIS DE REPRODUCIBILIDAD DEL ESTÁNDAR DE REFERENCIA

De las mediciones obtenidas del análisis de la variabilidad del R-R, la mejor reproducibilidad fue la del Pnn50 (CCI=0.98 IC 95% 0.97-0.99), seguido por el promedio de los intervalos R-R (CCI=0.97 IC 95% 0.95-0.98). Las mediciones del RMSSD, Coeficiente de variación, y el promedio de los R-R mínimos y máximos, tuvieron una buena reproducibilidad (CCI \geq 0.7). En todos los indicadores obtenidos la precisión de la estimación fue alta. Los resultados del coeficiente de Lin y el coeficiente de correlación de Pearson, fueron similares a los obtenidos con el coeficiente de correlación intraclase. Con respecto a las mediciones obtenidas de los test de Ewing, el Delta E-I tuvo la mejor reproducibilidad con un CCI de 0.98 (IC 95% 0.97-0.99), seguido por la Razón E/I (CCI 0.97 IC 95% 0.95-0.98), la razón 30/15 tuvo una reproducibilidad baja (CCI= 0.63 IC 95% 0.42-0.77). Véase la Tabla 7.

Utilizando el análisis realizado con el método propuesto por Bland y Altman ⁽⁵¹⁾ se encontró que para el Pnn50 dada una diferencia media de 0.006 milisegundos (DE=1.17), fue la medida que mostró el mejor acuerdo dado por una diferencia media de cero (límite 95% -2.3, 2.29). La media de los intervalos R-R dada una diferencia media entre las dos mediciones de 0.7 milisegundos (DS=21.5), no mostró desviaciones clínicamente significativas del acuerdo dado por una diferencia media de cero (límite 95% -42.92, 41.49). Para el promedio de los intervalos R-R mínimos dada una diferencia media entre las dos mediciones de 1.49 milisegundos (DS=66.9), no se observó una desviación clínicamente significativa del acuerdo dado por una diferencia media de cero (límite 95% -129.78,132.76). El promedio de los intervalos R-R máximos dada una diferencia media entre las dos mediciones de 20.55 milisegundos (DE=42.79), mostró desviaciones significativas del acuerdo dado por una diferencia media de cero (límite 95% -104.43, 63.33).

Tabla 7. Reproducibilidad de las pruebas de función autonómica N=50.

Factor	Evaluador 1 Media (DE)	Evaluador 2 Media (DE)	Coeficiente de Lin	de CCI (IC 95%)	Promedio de las diferencias (limites de acuerdo del 95%)†
Media R-R, ms	788 (95.3)	791 (91.3)	0.97 (0.98)	(0.95- 0.97 (0.95 - 0.98)	-0.714 (-42.9, 41.4)
Prueba 30/15	1.07 (0.10)	1.08 (0.13)	0.62 (0.80)	(0.45- 0.63 (0.42 - 0.77)	0.010 (-0.19, 0.21)
Prueba E/I	1.15 (0.01)	1.16 (0.01)	0.97 (0.98)	(0.96- 0.97 (0.95 - 0.98)	0.009 (-0.03, 0.04)
Delta E-I, ms	118 (66.4)	122 (69.9)	0.98 (0.99)	(0.97- 0.98 (0.97 - 0.99)	5.469 (-15, 26)
Mínimo, ms	707 (79.5)	711 (98.3)	0.715 (0.84)	(0.58- 0.71 (0.55 - 0.83)	1.49 (-129, 132.)
Máximo, ms	880 (119)	864 (107)	0.91 (0.96)	(0.86- 0.91 (0.85 - 0.94)	-20.55 (-104 , 63)
CV	2.3 (1.07)	2.2 (1.19)	0.89 (0.95)	(0.84- 0.89 (0.83 - 0.94)	-0.039 (-1.04 , 0.96)
RMSSD	18 (9.9)	18 (11)	0.81 (0.96)	(0.87- 0.92 (0.86 - 0.95)	-0.306 (-8.71, 8.10)
Pnn 50, ms	2.8 (6.21)	2.8 (6.73)	0.98 (0.99)	(0.97- 0.98 (0.97 - 0.99)	-0.006 (-2.3, 2.2)

Abreviaturas:Media R-R: Promedio de los intervalos R-R., 30/15: Razón 30:15, E/I: Razón Espiración /Inspiración., Delta E-I: diferencia de los intervalos R-R en Espiración e inspiración., Mínimo: promedio de los intervalos R-R mínimos. Máximo: Promedio de los intervalos R-R máximos. CV: coeficiente de variación de los Intervalos R-R, RMSSD: la Raíz cuadrada de la suma del promedio de las diferencias al cuadrado entre los intervalos R-R. Pnn 50: porcentaje de intervalos RR que difieren más de 50 milisegundos. * r= correlación de pearson. CCI : Coeficiente de correlación intraclase. † Promedio de las diferencia y limites de acuerdo del 95% Bland y Altman.

El coeficiente de variación dada una diferencia media entre las dos mediciones de 0.04 milisegundos (DE=0.51), no mostró una desviación significativa del acuerdo dado por una diferencia media de cero (límite 95% 1.045, 0.968). El RMSSD dada una diferencia media entre las dos mediciones de 0.3 milisegundos (DE=4.29), no mostró desviaciones significativas del acuerdo dado por una diferencia media de cero (límite 95% -8.107, 8.719). De otro lado, dada una diferencia media entre las dos mediciones del 1% (DE=0.1) la razón 30/15, no mostró desviaciones significativas del acuerdo dado por una diferencia media de cero (límite 95% -0.192, 0.212). La razón de E/I dada una diferencia media entre las dos mediciones del 0.9% (DE=0.018), mostró desviaciones significativas del acuerdo dado por una diferencia media de cero (límite 95% -0.02, 0.044). Adicionalmente, el Delta E-I dada una diferencia media entre las dos mediciones de 5.4 milisegundos (DE=10.71), mostró desviaciones significativas del acuerdo dado por una diferencia media de cero (límite 95% -15.53, 26.46).

En el análisis gráfico se ve claramente que el promedio de los intervalos R-R máximos tiene una desviación del acuerdo, que ocurre con la separación del promedio esperado de las diferencias (cero) y el promedio de las diferencias obtenidas en las dos mediciones, este último con dirección negativa. Véase la Figura 36, Anexo C. Al realizar la transformación logarítmica de la primera y segunda lectura encontramos que el promedio de las diferencias es de -0.023 (DE=0.047) con unos límites de acuerdo del 95% de -0.115 a 0.069. Al realizar la transformación del logaritmo (10^x) tenemos que la diferencia de promedios entre las lecturas fue de 0.94 milisegundos (DE=1.11) y que no se evidencia una pérdida del acuerdo dado por una diferencia mínima de cero (límite 95% 0.76-1.17). Aplicando el factor de conversión, multiplicando el logaritmo de la primera lectura por 0.023, se normalizan las diferencias.⁽⁵²⁾ Véase la Figura 44, Anexo C. De la misma manera si se examina la gráfica de las mediciones de la razón E/I y delta E-I, se observa cómo existe un sesgo sistemático de las mediciones, hacia arriba de la diferencia media de cero. La razón E/I tiene un promedio de las diferencias (escala transformada) de 0.007 (DE= 0.014) con unos límites de acuerdo del 95% de -0.021, 0.035. Al realizar la transformación a la escala original tenemos que dado un promedio de las diferencias de 1.01 (DE=1.03) no encontramos una desviación significativa del acuerdo entre las dos mediciones (Límite 95% -1.049, 1.08). Al corregir por el sesgo, vemos que las diferencias se normalizan. Véanse las Figuras 39 y 45, Anexo C.

El delta E-I luego de la transformación tiene una diferencia media de 0.038 (DE=0.080) con unos límites de acuerdo del 95% entre 0.118 y 0.194. En la escala original tenemos que dado un promedio de las diferencias de 1.09 milisegundos (DE=1.02) no se encuentra una desviación significativa del acuerdo entre las dos mediciones (Límite 95% -1.31, 1.56). De la misma manera al corregir el sesgo, las diferencias entre los dos métodos se normalizan. Véase la Figura 46.

Para finalizar, dos pacientes que asistieron a la ejecución del estándar de referencia tuvieron señales que al momento del análisis fueron determinadas por los evaluadores en la categoría de no interpretable. Afortunadamente, los dos evaluadores tuvieron un acuerdo perfecto en esta categoría.

Esto quiere decir que los participantes clasificados por el primer evaluador “no interpretable” fueron los mismos reportados por el segundo. Las señales que no pudieron ser interpretadas fueron la prueba 30/15 y la razón E/I.

9.8 ANÁLISIS DE REPRODUCIBILIDAD DEL CUESTIONARIO

La reproducibilidad del cuestionario perfil de síntomas autonómicos en su puntaje total fue débil (CCI = 0.23). Aunque baja, la mejor reproducibilidad fue la del dominio de síntomas asociados con alteración del reflejo pupilar (CCI=0.51). Los resultados del coeficiente de Lin, fueron similares a los obtenidos con el coeficiente de correlación intraclase y el máximo valor posible obtenido no estuvo arriba de 0.7. Véase la Tabla 8.

Utilizando el método de análisis de límites de acuerdo, encontramos que el puntaje total dada una diferencia media de 0.68 puntos (DE=16.65), no mostró desviaciones significativas del acuerdo (lim95%-31.98, 33.34). Adicionalmente, en el dominio de síntomas de ortostatismo dada una diferencia media de 1.12 puntos (DE=12.39), no mostró desviaciones clínicamente significativas del acuerdo (lim95% -23.15, 25.4); el dominio de síncope dada una diferencia media de 0.1 puntos (DE=1.42), no mostró desviaciones clínicamente significativas del acuerdo (lim95% -2.7,2.9); el dominio de síntomas vasomotores dada una diferencia media de -0.55 (DE=2.02),no mostró desviaciones clínicamente significativas del acuerdo (lim95% -4.5, 3.4); el dominio de síntomas secretomotores dada una diferencia media de 0.41 puntos (DE=3.43), no mostró desviaciones significativas del acuerdo (lim 95% (-7.13, 6.3); el dominio de síntomas de gastroparesis dada una diferencia del acuerdo de -0.042 puntos (DE= 1.439) , no mostró desviaciones significativas del acuerdo (lim 95% -2.86, 2.78); el dominio de síntomas de diarrea autonómica dada una diferencia media de 0.2 (DE=4.61), no mostró desviaciones significativas del acuerdo (lim95% -8.84, 9.24); El dominio de estreñimiento dada una diferencia media de -0.338 (DE=2.55), no mostró desviaciones significativas del acuerdo (lim 95% -5.34, 4.66); el dominio de síntomas de vaciamiento vesical retardado dada una diferencia media de 0.45 (DE= 2.73), no mostró desviaciones significativas del acuerdo (lim95% -4.91, 5.81); el dominio de síntomas relacionados con alteraciones del reflejo pupilar dada una diferencia media de 0.4 (DE 0.92) , no mostró desviaciones significativas del acuerdo (lim95% -1.4, 2.2); el dominio relacionado con alteraciones del sueño dada una diferencia media de -0.6 (DE=1.67), no mostró desviaciones significativas del acuerdo (lim 95% -3.88, 2.68); el dominio de síntomas psicósomáticos dada una diferencia media de 0.046

(DE=0.28), no mostró desviaciones clínicamente significativas del acuerdo (lim 95% 0.51, 0.61) y el dominio de síntomas que aumentan el puntaje dada una diferencia media de 0.24 (DE=3.02), no mostró desviaciones significativas del acuerdo (lim 95% -5.64, 6.16). En el análisis gráfico del acuerdo no se observan sesgos y la distribución de las diferencias tienen una distribución aproximadamente normal. Véanse las Figuras 32-43, Anexo C.

9.9 VALIDEZ DE CRITERIO

El nivel de la prueba fue calculado de acuerdo con cada uno de los puntos de corte, tener más de 10 puntos en el cuestionario tuvo el mayor nivel de la prueba (72%), la prevalencia encontrada de NAC se calculó seleccionando el índice con mayor reproducibilidad y con puntos de corte aceptados. Con esta indicación la prevalencia calculada mediante el teorema bayesiano propuesto por Kraemer utilizando el delta E-I, fue del 40% (IC 95% 30-50). En general los indicadores de validez del cuestionario fueron de baja magnitud, el punto de corte del cuestionario con la mejor sensibilidad fue el de ≥ 10 puntos (S= 63%), el punto de la mejor especificidad y eficiencia fue el ≥ 50 puntos (E=91 %) y (Eff= 60%). Los puntos de corte con el mejor valor predictivo positivo y negativo fueron los de ≥ 40 puntos y ≥ 50 puntos respectivamente (VPP =45% y VPN=61%).

Tabla 8. Reproducibilidad del Perfil de Síntomas autonómicos y sus dominios n= 40.

Factor	Evaluador 1 Media (DE)	Evaluador 2 Media (DE)	Coeficiente de Lin	CCI	Promedio De las diferencias de acuerdo del 95%	De las (limites)
Puntaje total	21.06 (12).	21.74 (15)	0.284 (0.002 - 0.565)	0.36(0.06-0.6)	0.682	(-31.98,33.34)
Ortostatismo	7.13 (9.5)	8.25 (11)	0.279 (-0.009 - 0.567)	0.28 (0.01-0.54)	1.125	(-23.15, 25.40)
Sincope	0.3 (1.4)	0.4 (1.2)	0.405 (0.143 - 0.667)	0.41 (0.12-0.63)	0.100	(-2.70, 2.90)
Vasomotor	1.05 (2.3)	0.50 (1.53)	0.463 (0.244 - 0.682)	0.46 (0.18-0.67)	-0.551	(-4.51, 3.41)
Secretomotor	4.23 (2.42)	3.82 (2.92)	0.181 (-0.118 - 0.480)	0.18 (-0.12-0.46)	-0.412	(-7.13, 6.31)
Gastroparesis	0.62 (1.23)	0.58 (1.03)	0.205 (-0.094 - 0.505)	0.21 (-0.09-0.49)	-0.042	(-2.86, 2.78)
Diarrea	1.1 (3.00)	1.3 (4.18)	0.198 (-0.090 - 0.486)	0.26(-0.52-0.04)	0.200	(-8.84, 9.24)
Estreñimiento	0.97 (1.64)	.63 (2.71)	0.350 (0.109 - 0.591)	0.35 (0.05-0.59)	-0.338	(-5.34, 4.66)
Disfunción eréctil	1.91 (3.27)	1.8 (3.84)	0.75 (0.58-0.61)	0.75 (0.58-0.86)	-0.112	(-5.4 ,4.8)
Trastornos de eyacuación de Vejiga	0.12 (0.79)	0.12 (0.79)	-0.026 (-0.34- -0.33)	-0.1 (0.39)	0	(-2.2 , 2.19)
Alt. reflejo pupilar	1 (2.07)	1.45 (2.3)	0.235 (-0.058- 0.527)	0.23 (-0.07-0.5)	0.450	(-4.91, 5.81)
Trast. Del sueño	0.96 (1.1)	0.56 (.83)	0.522 (0.312 - 0.732)	0.51 (0.24-0.7)	0.400	(-1.40, 2.20)
	1.55 (1.48)	0.95 (1.17)	0.198 (-0.074 - 0.470)	0.17 (-0.14-0.45)	-0.600	(-3.88,2.68)

Psicosomático	0	(0)	0.04	(.287)	-			0 (-0,3-30)	0.046	(-	
									0.51,0.61)		
Ajuste del puntaje	7.30	(2.4)	7.55	(2.22)	0.147	(-0.161	-	0.15	(-0.15-	0.249	(-
					0.455)			0.44)	5.67,6.16)		

Los índices de calidad de la sensibilidad y de la especificidad fueron en general muy pobres ($K1,0$ y $k 0,0 < 0.5$). Adicionalmente, el punto de corte con el mejor índice de calidad de la eficiencia fue el de ≥ 20 puntos ($K0,5 = 0.42$). Véase la Tabla 9. El área bajo la curva ROC debido al tipo de muestreo no se puede calcular pero se muestra una gráfica de los puntos de corte en una gráfica ROC en los que claramente se observa que con cualquiera de los estándares de referencia el cuestionario no tiene capacidad discriminativa y los diferentes puntos de corte están debajo de la línea del azar⁽²⁵⁾. (Área < 0.5) Véanse las Figuras 47-50, Anexo C.

Para definir el punto de corte con mayor eficiencia analizamos una curva QROC de calidad de la eficiencia en donde vemos que el punto de corte de 30 puntos comparado con el delta E/I es el que tiene mayor eficiencia. Véase la Figura 51, Anexo C.

Adicionalmente, la curva ROC en donde relacionamos la sensibilidad y la especificidad muestra que con las diferentes mediciones del estándar de referencia, no se obtiene una mayor capacidad discriminativa. Véanse las Figuras 52-54, Anexo C.

Para evaluar los otros índices, calculamos la prevalencia en las siguientes dos mediciones con mayor reproducibilidad obtenidas del estándar de referencia y fueron del 29% (IC95% 20-38) para el promedio de los intervalos R-R y del 81% (IC95% 72-88) para la Razón E/I.

Los participantes clasificados en cada una de las tres pruebas de acuerdo con las tres mediciones y el punto de corte de más de 20 puntos se muestran en la tabla junto con los indicadores de validez de cada uno de ellos. Excepto por los resultados del valor predictivo positivo del puntaje del cuestionario con la Razón E/I (81%), los demás indicadores de validez son bajos. Véase la Tabla 10.

Tabla 9. Validez de criterio del Cuestionario Perfil de Síntomas Autonómicos y el delta de E/I. n=50

Indicadores validez %	Delta E/I					
	de	Puntos de corte Cuestionario				
		≥10	≥20	≥30	≥40	≥50
P		43	43	43	43	43
Q		72 (63-81)	53 (43-63)	29 (20-38)	20 (12-28)	10 (4-16)
S		63	57	26	22	12
E		21	50	68	81	91
VPP		34 (23- 45)	44 (31-57)	36 (18-53)	45 (24-68)	45 (23-67)
VPN		47 (28-65)	63 (49-67)	57 (46-70)	61 (50-72)	61 (51-72)
K(1,0)		-.34	.13	-.04	.03	.02
K(0,0)		-.08	.008	-.07	.08	.16
Eff		.39	.53	.51	.58	.60
K(0,5)		.056	.10	.116	.164	.100

Abreviaturas: P: Prevalencia; Q: nivel de la prueba; S: sensibilidad; E: Especificidad; VPP: valor predictivo positivo;VPN:Valor predictivo negativo; K(1,0): Kapa de la S, K(0,0) :Kappa de la E.

Tabla 10. Frecuencia de resultados anormales en las tres mediciones obtenidas del estándar de Referencia con mayor reproducibilidad.

Cuestionario	Perfil de	Delta E/I		Media R-R		Razón E/I	
		Pos	Neg	Pos	Neg	Pos	Neg
	Síntomas Autonómicos						
	Positivo \geq 20 puntos	11	12	6	16	20	2
	Negativo < 20 puntos	10	17	8	20	22	6
	Total	21	29	14	36	42	8
	P (%)	43		28		85	
	Q (%)	53 (43-63)		53 (43-63)		53 (43-63)	
	S (%)	59		52		56	
	E (%)	51		47		56	
	VPP (%)	44 (31-57)		25 (16-41)		84 (74-94)	
	VPN (%)	63 (49-67)		70 (57-84)		22 (10-34)	
	K(1,0)	.13		-0.02		0.076	
	K(0,0)	.008		-.008			.39
	Eff	.53		.47		.55	
	K(0,5)	.10		-0.13		.12	

Abreviaturas:Media R-R: Promedio de los intervalos R-R. E/I: Espiración /Inspiración., Delta E-I: diferencia de los intervalos R-R en Espiración e inspiración. P:Prevalencia; Q: nivel de la prueba; S: sensibilidad; E: Especificidad; VPP: valor predictivo positivo;VPN:Valor predictivo negativo; K(1,0): Kapa de la S, K(0,0) :Kappa de la E, (IC 95%) ‡ porcentaje.

La concordancia ponderada corregida por el azar del promedio de las dos mediciones del Delta E-I con el promedio de los intervalos R-R y con la razón E/I fue pobre 0.13 (IC95% 0.17-0.93) y 0.06 (IC95%-0.3-0.45) respectivamente. No se presentó ningún efecto adverso en la aplicación del test ni del estándar de referencia.

10. DISCUSIÓN

Este estudio muestra datos de la reproducibilidad de algunas medidas utilizadas en la detección de desórdenes del Sistema nervioso autónomo y de la validez del perfil de síntomas autonómicos, en personas con diabetes mellitus entre los 15 y 65 años de edad.

La población incluida en el estudio fue conformada en su mayoría por pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y una enfermedad de larga evolución en quienes la probabilidad de presentar NAC y síntomas relacionados es mayor⁽¹⁾ Esta situación facilita la evaluación de las pruebas propuestas por la alta prevalencia, que coincide con la reportada en otros estudios realizados en poblaciones similares.⁽¹⁵⁻¹⁷⁾ Por el contrario, el tipo de enfermedad que padecen los participantes (crónica), la edad (adultos mayores) y el estrato socio-económico son variables que limitan la aplicación de cuestionarios⁽⁴⁸⁾.

Por estas características se redujo la eficiencia en el tiempo de ejecución y el método de aplicación cambió con respecto al utilizado por los autores del cuestionario (auto-administrado). Sin embargo, esta modificación del método de administración de la prueba (entrevista) tiene ventajas reconocidas en cuanto a la validez de los datos obtenidos, debido a que en la entrevista se está seguro de quien es el que responde cada uno de los ítems y lo contrario puede ocurrir en los cuestionarios autoadministrados o enviados por correo, debido a que cualquier persona que vive en la casa o acompañante puede dar una segunda opinión y manipular las respuestas dadas. La entrevista también reduce los ítems omitidos y permite determinar si la persona tiene alguna dificultad para la comprensión de cada uno de ellos. La principal desventaja es el costo asociado en tiempo y dinero.⁽⁴⁸⁾

A pesar de que sólo en el 80% de los participantes tuvimos el dato de la glicemia en ayunas, menos del 25% de ellos tenía el control glicémico recomendado, y aunque no medimos los niveles de hemoglobina glicosilada de acuerdo con los datos podemos inferir que de estos participantes el 75% se encontraban arriba de 7.5%.⁽⁵⁴⁾ Esta situación también está asociada con la presencia de alteraciones de la función autonómica^(55, 56) aunque no se ha demostrado su asociación con la presencia de síntomas.⁽¹⁾

De otro lado, los participantes presentaban enfermedades relacionadas a su condición de diabéticos, tales como hipertensión o dislipidemia, que podrían limitar la confiabilidad de las pruebas aplicadas, por la enfermedad en si misma o por el uso de medicamentos que modifiquen el SNA.⁽²⁶⁾ Sin embargo, en el Segundo Estudio Nacional de Factores de Riesgo de Enfermedades Crónicas- ENFREC II⁽⁵⁷⁾ se informa que los pacientes con diabetes mellitus ostentan una mayor

prevalencia de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia que los adultos con glicemia normal: 13.6% (IC95% 8.4-18.8) y 27.9% (IC95% 20.9-34.9) respectivamente. Con estos datos podemos inferir que en población general entre 18 y 69 años, la prevalencia de hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia en pacientes diabéticos es aproximadamente del 41% (IC95% 28-52), estimación que incluye el dato encontrado en la población incluida en el estudio y que confirma que es en este tipo de población en quienes aplicaríamos el cuestionario y los test de función autonómica para fines clínicos o de investigación.⁽²⁵⁾ Otro factor de riesgo asociado a la diabetes es la obesidad, en este estudio utilizamos como indicador el Índice de masa corporal, que si bien no es una medición directa de la composición de grasa, está aceptado para su definición y es la más útil a nivel poblacional para medirla.⁽⁵⁸⁾ En promedio, la población incluida en el estudio tiene sobrepeso y los resultados son similares a los encontrados en otros estudios epidemiológicos realizados en pacientes diabéticos.⁽⁵⁹⁾

10.1 FRECUENCIA DE SÍNTOMAS AUTONÓMICOS

El puntaje alcanzado en cada uno de los dominios del cuestionario fue bajo si lo comparamos con el máximo puntaje posible en la escala propuesta por los autores (0-170 y de 0-200), además de la presencia de síntomas se exploran otros aspectos tales como la intensidad y la duración. Esto podría explicar por qué, a pesar de la existencia de síntomas el puntaje alcanzado sea bajo. La comparabilidad de los resultados de este estudio con los encontrados por los autores del cuestionario está restringida debido a que ellos informan sus resultados con promedios. A pesar de esto, la frecuencia de síntomas, medido como el porcentaje de personas con más de cero, es mucho mayor en el estudio original para todos los dominios. No se da en el estudio original información adicional acerca de las características de la población que pudieran influir en las diferencias encontradas en la frecuencia de síntomas.⁽⁶⁾

Low y Cols. Aplicaron el Perfil de Síntomas autonómicos para evaluar los síntomas de NAC en un estudio poblacional posterior, pero modifican la escala con una estandarización en donde sólo tres dominios se manejan en la escala original del cuestionario y los resultados son similares a los encontrados en los participantes evaluados en el presente estudio. Por ejemplo, el dominio de síntomas vasomotores en el estudio de Low alcanzó una media de 0.98 puntos (DE=1.98) y en el mismo dominio fue de 0.86 (DE =2) para los participantes del nuestro.⁽⁶⁰⁾ Esto significa que en los diferentes estudios los puntajes no cubren toda la magnitud de la escala propuesta y no corresponde a diferencias en nuestra población.

Frecuentemente se ha evaluado la presencia de síntomas utilizando otros cuestionarios estandarizados, interrogando acerca de su frecuencia en los últimos

30 días. En el estudio DCCT realizado en población entre los 26 a 34 años, el síntoma que más refirieron los participantes fue la hipotensión postural (3.9%) seguido por la hipoglucemia inadvertida (8.7 %).⁽³⁰⁾ Ziegler y Cols. A su vez encontraron que el síntoma más frecuente fue el vértigo postural (11%), seguido por la disfunción eréctil (19%).⁽³⁷⁾ La diferencia en la frecuencia relativa de síntomas entre los estudios, puede estar relacionada en primer lugar con la edad de los participantes, la frecuencia de otras complicaciones y el instrumento utilizado para la evaluación de los síntomas.

10.2 RESULTADOS OBTENIDOS EN EL ESTÁNDAR DE REFERENCIA

Gerritsen y Cols. Muestra en participantes sanos entre los 50 a 75 años que la mediana de las mediciones obtenidas del estándar de referencia es mayor comparado con nuestros resultados. (Vg. Delta E-I: 207 ms vs. 116 ms.) Esto se explica a que en este estudio ellos incluyeron participantes sanos.⁽³⁸⁾ Estos hallazgos no son nuevos pues ya es reconocida la pobre variabilidad de la frecuencia cardíaca en pacientes con diabetes mellitus.⁽⁸⁾ Los resultados de correlación del puntaje del cuestionario muestran que no hay una relación lineal entre esta y cada una de las mediciones obtenidas del estándar de referencia, es decir el aumento del puntaje en el cuestionario no puede relacionarse con una reducción de las mediciones obtenidas del estándar de referencia. Los autores del cuestionario encontraron una alta correlación pero comparando el puntaje con una batería de test que se lleva luego a una escala de cero a 10 puntos. La forma de construcción de esta escala y de asignación por cada prueba no se describe con detalle y corresponde a documentos de circulación interna del laboratorio mencionado.

10.3 CONSISTENCIA INTERNA

No existen datos previos de la consistencia interna del cuestionario por lo que se evaluó la correlación de los ítems de cada uno de los dominios para cada una de las subescalas, con el fin de evitar un aumento sistemático de la varianza que sobrestimara los resultados. La principal utilidad del alpha de Cronbach en escalas como esta es la posibilidad de descartar ítems ó retener preguntas para permitir que se evalúen diferentes aspectos del mismo atributo y no diferentes atributos en cada dominio.⁽⁴⁷⁾ Este análisis permite con este criterio seleccionar las preguntas e incluso eliminar las que no aporten a la capacidad de discriminación entre los que tienen y no tienen NAC. En este aspecto el cuestionario tuvo una consistencia interna aceptable en la mayoría de dominios, especialmente en el de ortostatismo, síntomas vasomotores, síncope y síntomas secretomotores. Estos datos soportan la consistencia interna de algunos dominios de este instrumento y

la posibilidad de eliminar las preguntas que no aportan a la evaluación de síntomas autonómicos en los componentes con mayores valores, descartando aquellos que no alcanzaron al menos un alpha de 0.8, permitiendo tener un cuestionario abreviado que puede ser utilizado para fines de investigación y en laboratorios de función autonómica.

10.4 REPRODUCIBILIDAD DEL CUESTIONARIO

La reproducibilidad encontrada en el cuestionario perfil de síntomas autonómicos fue baja principalmente por que en las dos mediciones las diferencias individuales en el puntaje excedieron a las diferencias entre los participantes.

Debido a que los cuestionarios fueron aplicados por personal previamente entrenado y monitorizado, una posible explicación a la baja reproducibilidad encontrada es que en esta población la frecuencia de síntomas, la intensidad y la duración no es constante. Tener pacientes diabéticos únicamente disminuye la reproducibilidad, pero esta homogeneidad es legítima para nosotros debido a que si incluyéramos participantes sanos se podría aumentar la reproducibilidad, pero de manera ficticia, ya que el propósito es utilizar el cuestionario en población que sufra de enfermedades con alto riesgo de presentar síntomas de NAC.

Otra característica de los cuestionarios que mejora la reproducibilidad, incluye la modificación de los ítems de respuesta para evitar que los puntajes individuales sean muy altos o muy bajos pero desde el inicio del estudio se decidió no modificar las preguntas o los ítems de respuesta para no alterar la estructura del instrumento original. Otro factor importante para la baja reproducibilidad fue el tiempo de ejecución y la longitud de las preguntas, ya se ha reconocido que los instrumentos cortos y con preguntas de menos de 80 caracteres tienen una mejor legibilidad.⁽⁴⁸⁾

Estudios de reproducibilidad realizados en cuestionarios utilizados para evaluar otro tipo de exposiciones como el Youth/adolescent, que evalúa la frecuencia de consumo de nutrientes en jóvenes adolescentes, han mostrado que en latinoamericanos la reproducibilidad de estos cuestionarios es baja (CCI=0.11) y en el mejor de los casos no sobrepasa el 61%.⁽⁶¹⁾ Sin embargo, son utilizados para la evaluación de la frecuencia de consumo de nutrientes en estudios poblacionales.

10.5 REPRODUCIBILIDAD DEL ESTÁNDAR DE REFERENCIA

La reproducibilidad obtenida en las mediciones del estándar de referencia fue buena de acuerdo con los niveles considerados aceptables para el uso de pruebas

en el contexto clínico (CCI >0.9) o en el contexto de la investigación epidemiológica (>0.7).^(25,62)

La reproducibilidad del estándar de referencia se realizó mediante la lectura duplicada de una señal recogida en una sola evaluación, esto reduce la variabilidad en los resultados obtenidos en cada uno de los participantes y evalúa la reproducibilidad de la lectura realizada por dos evaluadores. La principal ventaja vista por este método es que la lectura es independiente de la experiencia del evaluador. Adicionalmente, la posibilidad de variación en la lectura de cada uno de los participantes es mínima, a diferencia de los estudios en los que la segunda medición se realiza en una segunda visita en horas diferentes o bajo diferentes condiciones.^(16,39)

La prueba delta E-I fue la prueba que mostró la mejor reproducibilidad, este indicador proviene del estímulo de respiración controlada y junto con la Razón E/I es una de las primeras en alterarse, debido a que el nervio vago es el que se afecta más precozmente en este tipo de pacientes.^(1,8) Este hallazgo refuerza los resultados obtenidos en otras publicaciones anteriores, en donde se ha encontrado una buena reproducibilidad de la medición.^(34,35,39) En este estudio seleccionamos el indicador con la mejor reproducibilidad como el estándar de referencia,⁽²⁵⁾ aunque la verdadera presencia de la enfermedad siempre está en incertidumbre, ante la limitación que existe para medir directa o invasivamente el funcionamiento del SNA. De todas maneras consideramos que la presencia de NAC definida con este indicador tiene plausibilidad biológica,⁽⁸⁾ persiste en los hallazgos de otros estudios que prospectivamente (Validez Predictiva) han encontrado una relación directa entre su reducción y el aumento de la mortalidad⁽⁹⁾. Estos argumentos se refuerzan con el concepto de los expertos en el área.^(1,4,8)

En el análisis de los otros indicadores obtenidos del estándar de referencia se encontró un sesgo sistemático de la medición utilizando el método de Bland y Altman en el delta E-I, Razón E/I y el promedio de los intervalos R-R máximos, una posible explicación a esta pérdida del acuerdo tiene que ver con la relación entre la magnitud de la medida y las diferencias, el método de Bland y Altman asume que el promedio y la desviación estándar de las diferencias es el mismo a través de todo el rango de valores en la escala.⁽⁵²⁾ Cuando esto no se cumple es decir, cuando a medida que aumentan los valores en la escala que estamos evaluando también aumenta la variabilidad de las diferencias vemos, como en este caso, que sistemáticamente las dos mediciones dan diferentes lecturas y todas las observaciones se mueven debajo de la línea de igualdad. Para este tipo de situaciones los autores recomiendan usar la transformación logarítmica de la primera y segunda medida antes de evaluar el acuerdo, de tal manera que las diferencias no estén relacionadas al promedio, esta transformación consiguió su objetivo y permitió la evaluación de las diferencias de manera independiente a la relación entre la escala de medición y las diferencias.⁽⁵²⁾

De otro lado, una de las principales limitaciones en la comparación de las prevalencias es precisamente la prueba utilizada para su definición. Desde las primeras estimaciones de Ewing y de otros autores la presencia de NAC se ha definido considerando diferentes criterios que van desde la alteración de una prueba, dos o más de tres, sin ningún argumento objetivo que apoye alguna de estas definiciones. ^(1,5)

Ziegler y Cols. Definieron la presencia de NAC en diabéticos tipo 2 con más de dos pruebas alteradas de la variabilidad de la frecuencia cardiaca o de los test de Ewing y encontraron una frecuencia del 34.3%, estos resultados son los más cercanos a los encontrados en el presente estudio teniendo en cuenta que la población, duración de la enfermedad y la edad de los participantes es similar, excepto por la raza.⁽¹⁶⁾ De acuerdo con esto la prevalencia encontrada de NAC fue alta si la comparamos con la reportada en este estudio y si tenemos en cuenta que el criterio de diagnóstico utilizado por nosotros solamente se basó en la presencia de una prueba alterada.

10.6 VALIDEZ DE CRITERIO

La validez de cuestionario perfil de síntomas autonómicos fue evaluada con el fin de obtener una prueba válida y reproducible, para ser utilizada en estudios de investigación y como herramienta de detección precoz antes de referir a los participantes a sitios especializados para la realización de las pruebas objetivas. Esta baja relación entre el puntaje obtenido y los diferentes índices de validez, puede ser explicada por la baja reproducibilidad del cuestionario y por las otras posibles causas que originan síntomas en personas mayores con enfermedades crónicas de larga evolución. ^(25,48)

Low PA, encontró en un estudio publicado recientemente hallazgos similares a los nuestros en los que la relación entre el puntaje alcanzado en el cuestionario y la batería de test de función autonómica utilizados por ellos fue débil. ⁽⁶⁰⁾

De otro lado, al evaluar la validez del instrumento con las tres mediciones mas reproducibles del estándar de referencia y enfocándose en la utilidad de la detección precoz, el punto de corte de más de 20 puntos permite detectar el 81% de los participantes que dan resultados alterados en la razón E/I. Este valor predictivo positivo es una de las probabilidades que permiten asegurar que el dinero invertido en detección precoz se está gastando en detectar enfermos y no en falsos positivos. ⁽⁶³⁾ Por el contrario, el valor predictivo negativo del cuestionario en este punto de corte es satisfactorio para el delta E-I y para el promedio de los intervalos R-R. Sin embargo, un 20-30% de error en esta estimación puede ser muy alto en el contexto clínico y le quita legitimidad. ⁽²⁵⁾ Sumado a esto, la calidad

de la sensibilidad y especificidad, que es la misma del valor predictivo negativo y positivo respectivamente, están por debajo de los niveles aceptables (<0.7).⁽²⁵⁾ Los resultados obtenidos en este estudio no pueden ser atribuidos a la presencia de sesgos sistemáticos en la selección de los participantes debido a que estos fueron seleccionados de manera consecutiva y sin conocer el puntaje obtenido en el cuestionario. Se preservó el enmascaramiento de los evaluadores del estándar de referencia con respecto al puntaje del cuestionario y a los resultados de la medición del otro evaluador, esta estrategia es clave para garantizar la validez en este tipo de estudios.⁽²⁵⁾ Los resultados sin interpretación fueron analizados dentro de la evaluación de validez de criterio y ocurrieron en la misma proporción de acuerdo con el punto de corte del cuestionario.

Una de las principales limitaciones del estudio fue la selección de los participantes que asistieron al estándar de referencia, aunque no fueron seleccionados por el puntaje obtenido en el cuestionario, la probabilidad de asistir fue menor en las mujeres y en las personas con mayores puntajes en la escala esto pudo haber reducido los indicadores de validez.⁽²⁵⁾ Otra limitación con respecto a la población seleccionada, dado que la mayoría tienen enfermedad de larga evolución que limita la validez externa de los resultados.⁽⁶⁴⁾

En conclusión, el cuestionario Perfil de Síntomas Autonómicos mostró una consistencia interna aceptable en la mayoría de los dominios de importancia, baja reproducibilidad e inaceptable validez con respecto a las mediciones obtenidas del estándar de referencia para la evaluación de la presencia de NAC. De otro lado, se muestra cómo la reproducibilidad de la medición (evaluada por dos lectores) obtenida del estándar de referencia es suficiente para su uso en el contexto clínico y de investigación.

ANEXOS

Anexo A. Prevalencia de NAC en pacientes diabéticos

Autor	Pacientes	Nº de Sujetos	Pruebas usadas	% Anormalidad
O'Brien et al. ¹⁴	DMID	506	VRP, VMV, RPO	26
Neil et al. ¹³	DM1	43	VRP, VMV	16,7
	DM2	202		12,0-21,9
Ziegler et al. ¹⁶	DM1	647	VRP, VMV, RPO	25
	DM2	524		34
Kempler et al. ¹⁷	DM1	3250	VOT, RPO	36
Valensi et al. ¹⁸	DM1	245	VRP, VMV, VOT	51
	DM2	151		
Lluch et al. ¹⁹	DM1	100	RPO, RPH, RV, 30:15	40
Veglio et al. ¹²	DMNID	221	VRP, RPO	69
Ratzmann et al. ²⁰	DM2 de reciente diagnóstico	95	VRP, VMV, VOT	2,1-7,3
Thi N et al. ¹¹	DM1	50	VRP, VMV, VOT, RPO, RPH	80
	DM2	55		54,6

Abreviaturas. VRP: variación de la frecuencia cardiaca (FC) a la respiración profunda; VMV: variación de la FC a la maniobra de Valsalva; VOT: variación de la FC al ortostatismo; RPO: respuesta de la presión arterial sistólica al ortostatismo; RPO: respuesta de la presión arterial (PA) al ortostatismo; RPH: respuesta de la presión arterial con handgrip; RV: razón de Valsalva; 30:15: razón 30:15; DM1: diabetes mellitus tipo 1; DM2: diabetes mellitus tipo 2; DMID: diabetes mellitus insulino-dependiente; DMNID: diabetes mellitus no insulino-dependiente.

Anexo B. Reproducibilidad de las pruebas utilizadas cómo estándar de oro.

Autor, año	Participantes	Prueba	n	Medida reproducibilidad	de CCI
Ewing ⁽⁵⁾ , 1985	Sanos Edad (16-69) años Personal de laboratorio y equipo medico. (K=10)	Razón de valsalva	19	SDB =0.35 SDW= 0.15	0.12
		Razón 30:15	18	SDB =0.08 SDW= 0.11	-0.03
		Delta E-I (max-min lat. /min)	13	SDB=6 SDW= 4	0.05
		Cambio postural de la presión arterial (caída de la PA sistólica en mm Hg)	13	SDB=3 SDW= 5	-0.04
		Respuesta de la PA a la manipulación sostenida (Aumento de la PAD(mm Hg))	5	SDB=9 SDW= 8	0.012
Ziegler ⁽³⁹⁾ , 1992	Sanos Diabeticos Edad 15 - 67 años Personal de laboratorio Estudiantes de medicina y miembros del grupo medico. (K=2)	Delta E-I (ms)	20	SDF =1.19	-----
			21	SDF =1.33	
		Razón 30:15	20	SDF =1.32	-----
			21	SDF =1.60	
		Razón de valsalva	20	SDF =1.76	-----
			21	SDF =1.65	
		Respuesta de la PA a la manipulación sostenida (Aumento de la PAD(mm Hg))	20	SDF =1.46	-----
	21	SDF =1.37			
		Razon de valsalva	10	CV =6%	-----

Piha ⁽³⁴⁾ , 1991	Sanos Edad 20 – 80 años (K=4)	Delta E-I (ne)	10	CV =12%	-----
		Respiración en reposo (Desviación estándar de los intervalos R-R)	10	CV =17%	-----
		Razón (máx/min) 30/15	10	CV= 10%	-----
		Aumento instantáneo de la frecuencia cardíaca.(IIHR)	10	CV=14%	-----
Lawrence ⁽³⁵⁾ , 1992	Sanos Edad 23 – 44 años (K=8)	Razón de valsalva	10	SDB= 0.38 SDW= 0.17	0.13
		Delta E-I (ms)	10	SDB= 55 SDW= 51	0.01
		Razón 30:15	10	SDB= 0.13 SDW=0.11	0.02
		Razón E/I	10	SDB =0.07 SDW=0.06	0.02
O'Brien ⁽³⁶⁾ , 1986	Sanos Edad 20 – 35 años (K=5)	Razón de valsalva	6	CV=6%	-----
		Delta E-I (ms)	6	CV=16%	-----
		Razón E/I	6	CV=6%	-----
Smith ⁽⁴¹⁾ , 1982	Sanos	Razón 30:15	6	CV= 9%	-----
		Razón de valsalva	19	Media (1.23 - 2.78)	-----

	Edad NE (K=2)	Razón E/I	20	CV=8.9%	-----
Hartwig ⁽³⁹⁾ ,1994	Diabeticos	Razón de valsalva	21	-----	0.95
	Edad 20 – 60 años (k=2)	Delta E-I (max-min lat. /min)	21	-----	0.89
Gerritsen ⁽³⁸⁾ , 2003	Sanos y Diabéticos Edad 50 - 75 años (K=2)	Promedio de los intervalos R-R, ms	36	SDB= 172 SDW= 72	0.41
		Delta E-I (ms)	36	SDB= 70 SDW= 73	-0.02
		Razón 30:15	36	SDB= 0.13 SDW= 0.09	0.18
Kowaleski ⁽⁴⁰⁾ , 2004	Sanos 20-24 años (k>2)	Razon de valsalva	26	-----	0.61
		Razón E/I	26	-----	0.89
		Razón 30:15	26	-----	0.75

*Abreviaturas: SD: desviación estándar; SDF: el antilogaritmo de la raíz de la media de las variaciones; CV: Coeficiente de variación; K=mediciones por persona.CCI: coeficiente de correlación de intra-clase; Razón de E/I: razón Espiración /inspiración; SDB: varianza entre evaluadores. SDW= varianza intrasujeto.; max-min lat. /min: diferencia de la frecuencia cardiaca máxima en espiración menos la mínima en inspiración.(ms): milisegundos. (ne): no especificado

Anexo C. Figuras

Figura 1. Puntaje total del Perfil de síntomas autonómicos. Primera y segunda medición.

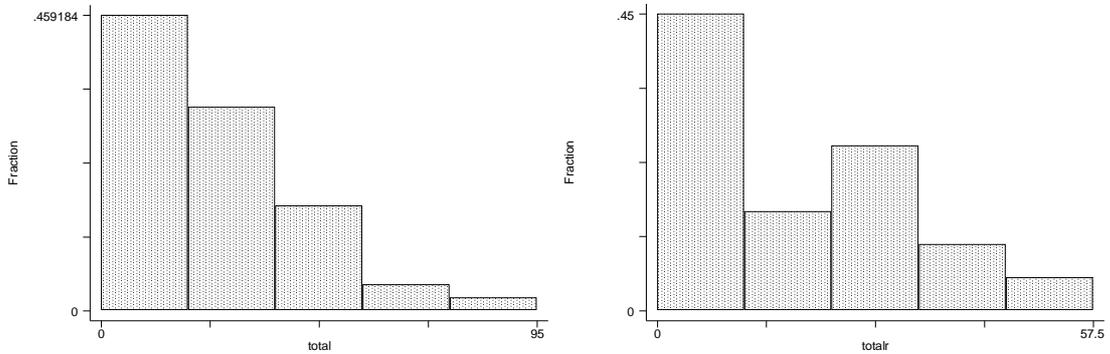


Figura 2. Puntaje del componente de síntomas ortostatismo. Primera y Segunda medición.

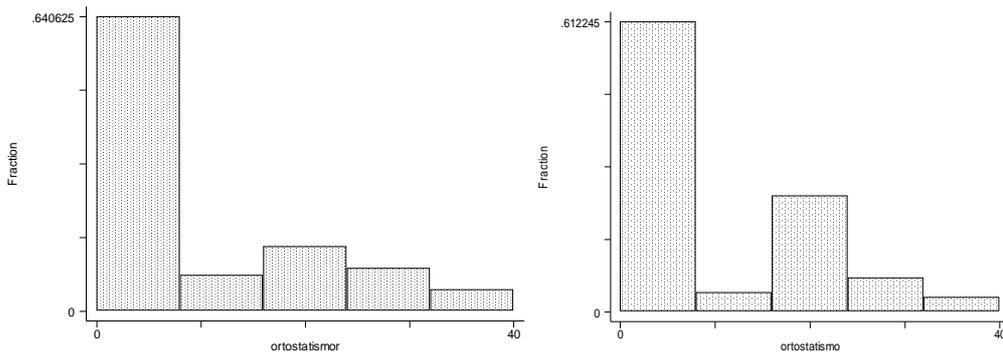


Figura 3. Puntaje dominio de síncope primera y Segunda Medición.

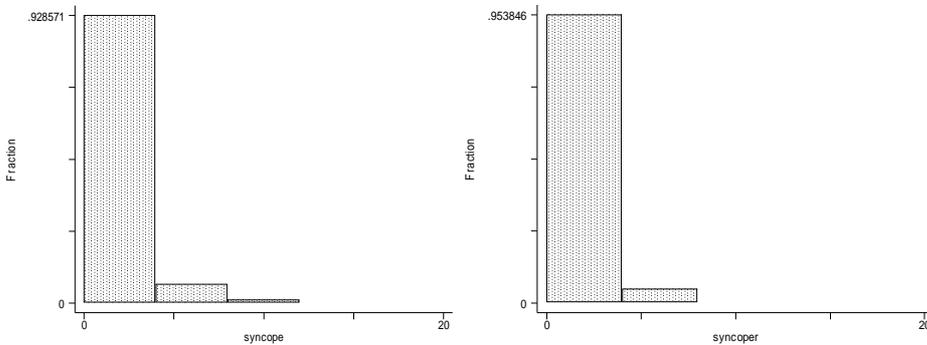


Figura 4. Puntaje dominio de síntomas vasomotores. Primera y Segunda medición.

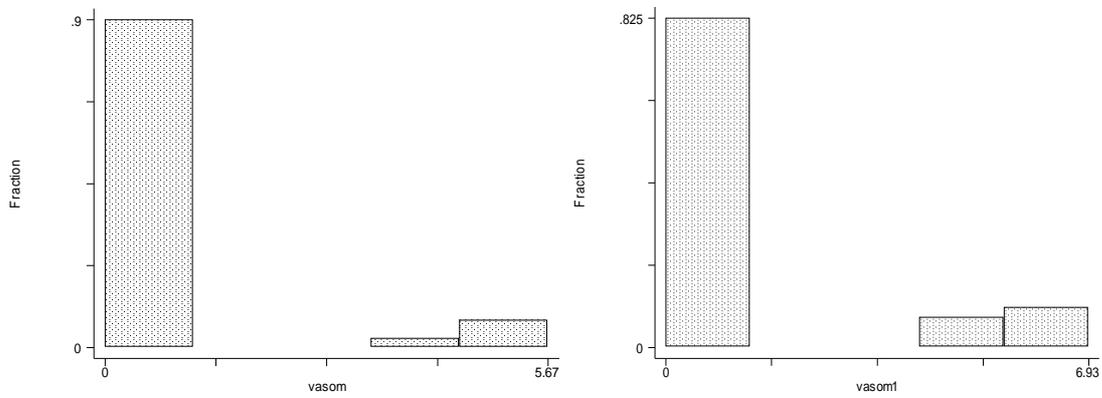


Figura. 5 Puntaje dominio de síntomas secretomotores. Primera y Segunda medición.

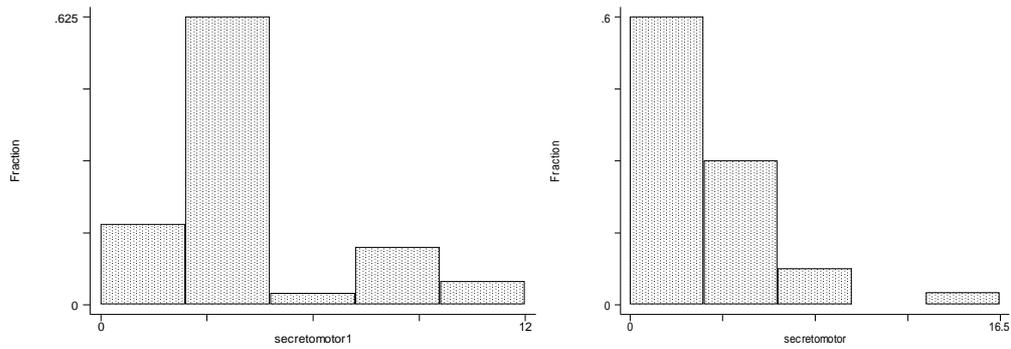


Figura 6. Puntaje dominio síntomas gastrointestinales superiores. Primera y Segunda Medición.

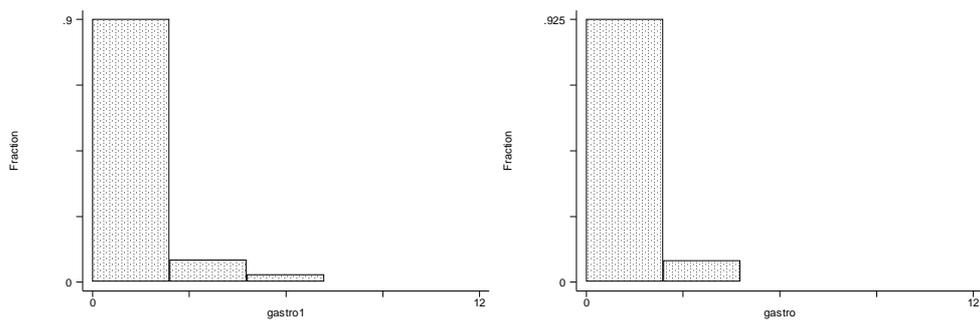


Figura 7. Puntaje dominio de Diarrea autonómica. Primera y Segunda medición

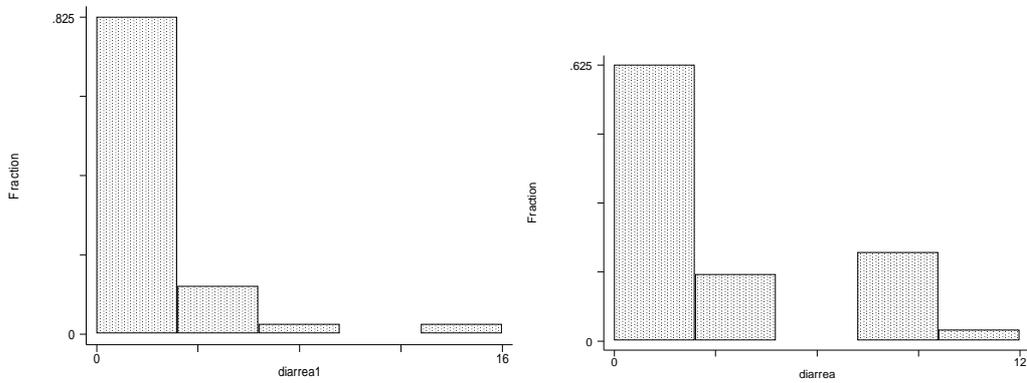


Figura 8. Puntaje Dominio síntomas de estreñimiento. Primera y Segunda medición.

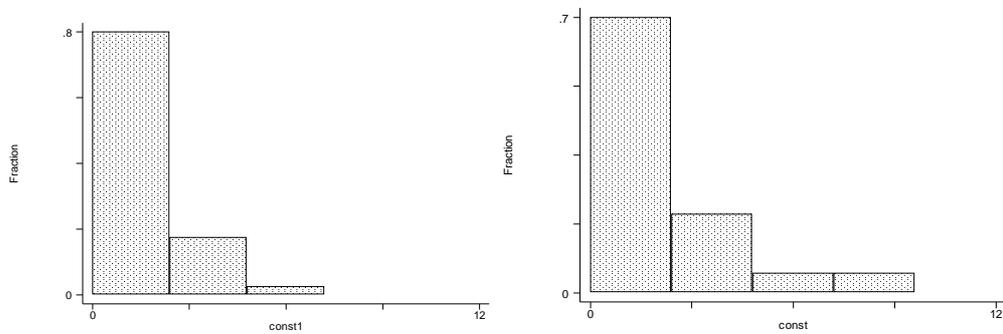


Figura 9. Puntaje dominio de síntomas relacionados con función eréctil. Primera y Segunda medición.

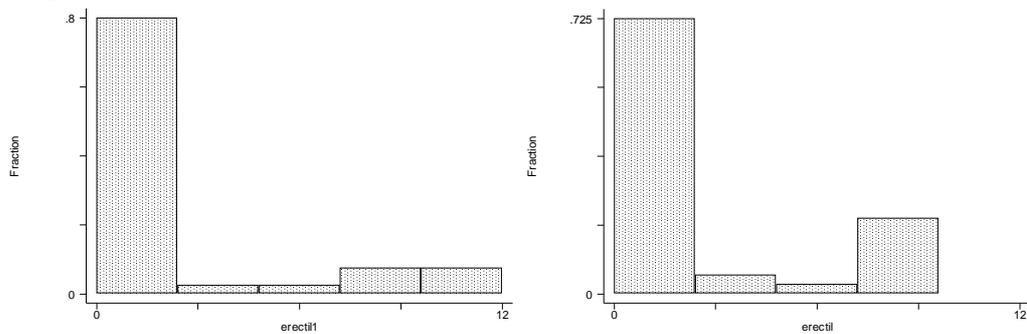


Figura 10. Puntaje dominio de síntomas relacionados con trastornos de la eyaculación. Primera y Segunda medición.

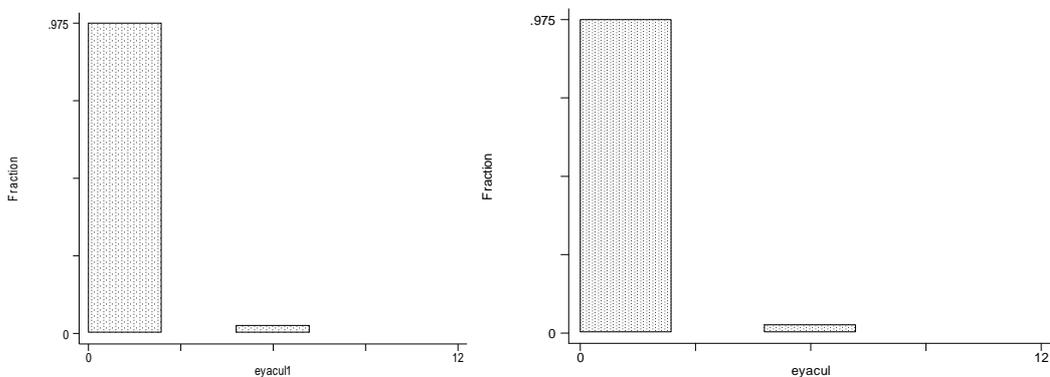


Figura 11. Puntaje dominio de síntomas relacionados con vaciamiento vesical retardado. Primera y Segunda medición.

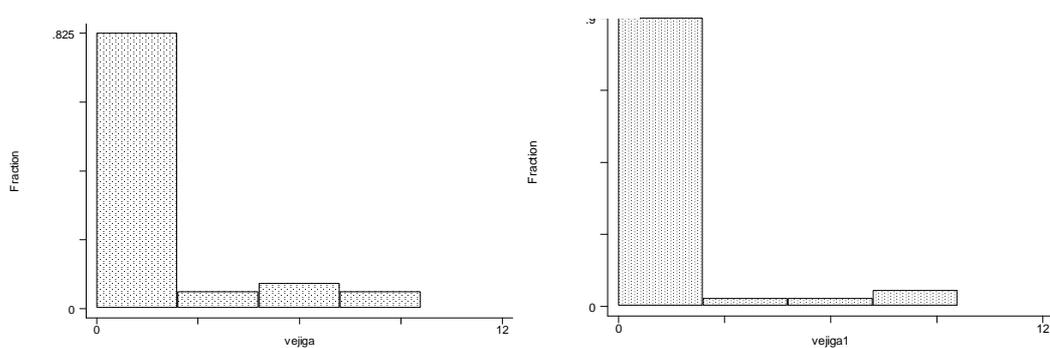


Figura 12. Puntaje dominio de síntomas relacionados con trastornos del reflejo pupilar. Primera y Segunda medición.

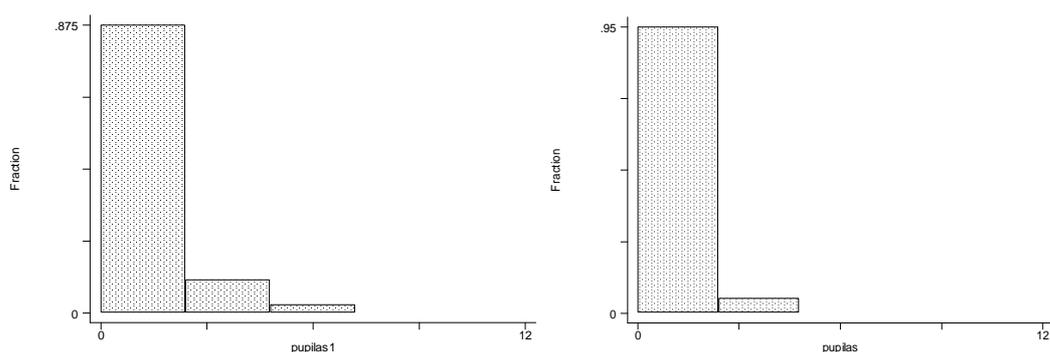


Figura 13. Puntaje dominio de síntomas relacionados con trastornos del sueño. Primera y Segunda medición.

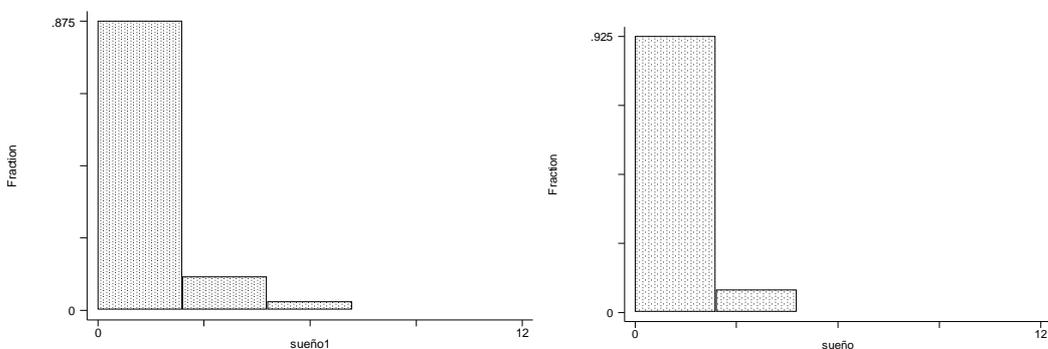


Figura 14. Puntaje dominio de síntomas que aumentan el puntaje. Primera y Segunda medición.

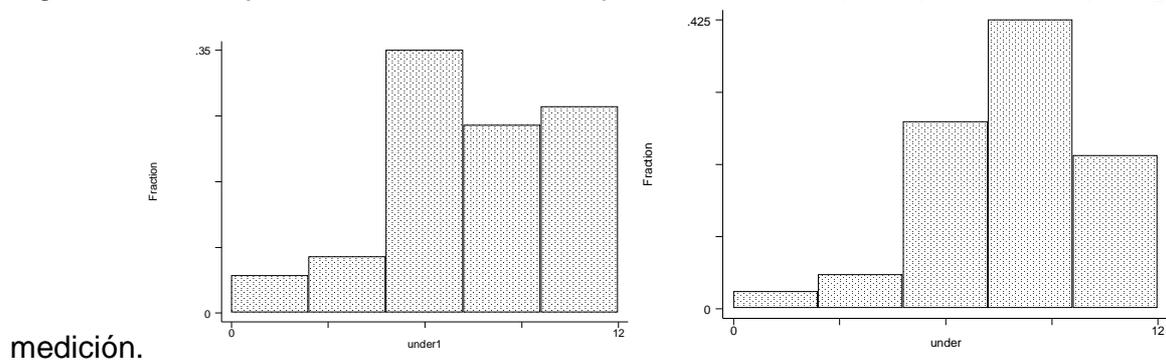


Figura 15. Puntaje dominio de síntomas relacionados con síntomas psicossomáticos. Primera y Segunda medición.

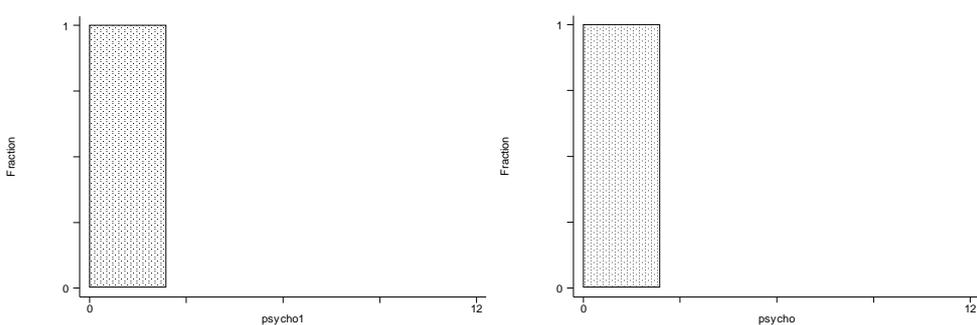


Figura 16. Primera y Segunda lectura del Promedio de los intervalos R-R.

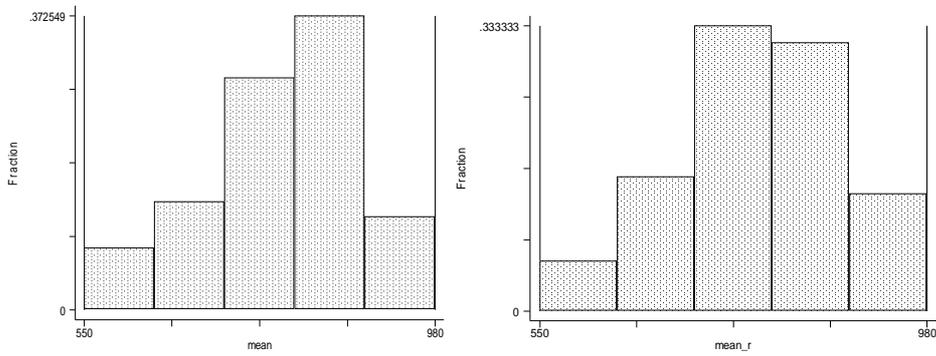


Figura 17. Primera y segunda lectura. Promedio mínimo intervalo R-R.

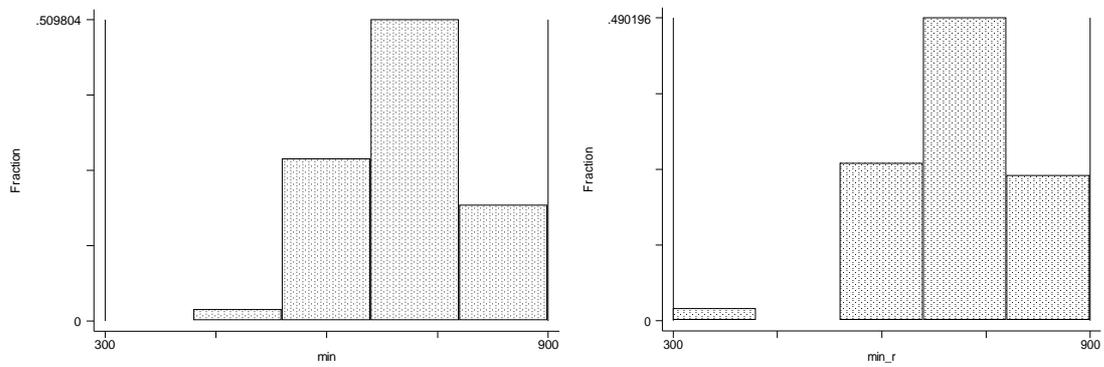


Figura 18. Primera y segunda lectura. Promedio máximo intervalo R-R.

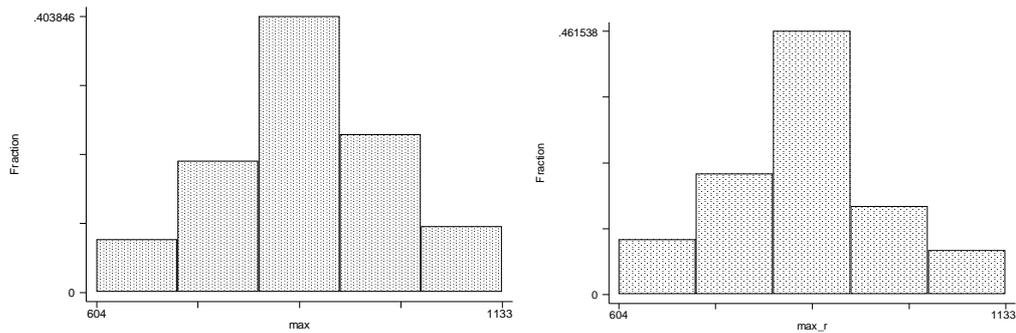


Figura 19. Primera y segunda lectura. RMSSD .

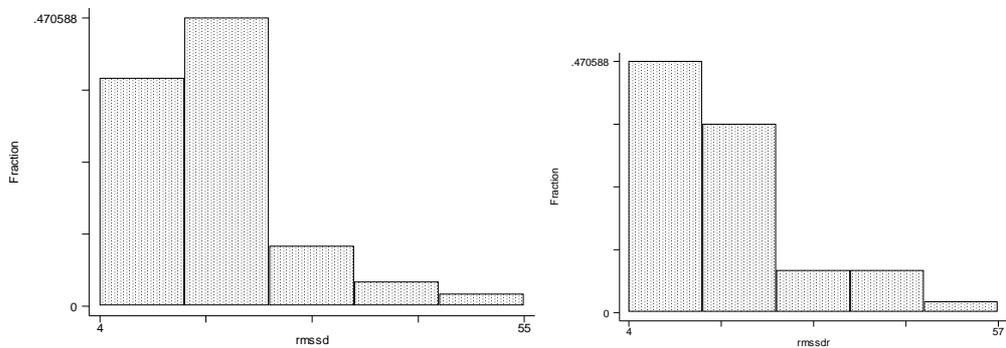


Figura 20. Primera y segunda lectura. Coeficiente de variación.

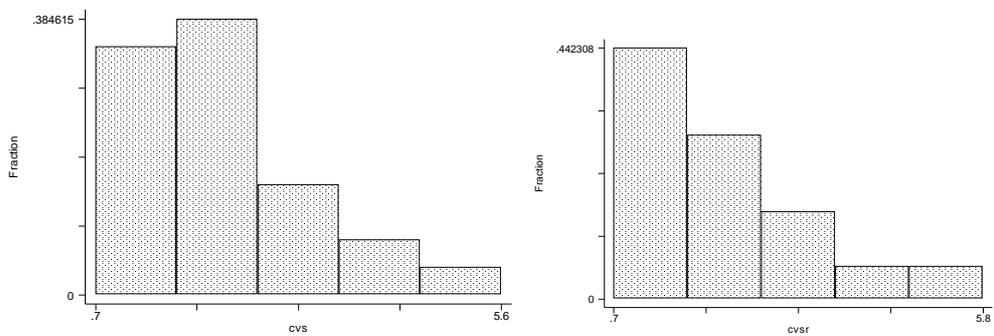


Figura 21. Primera y segunda lectura. Pnn50.

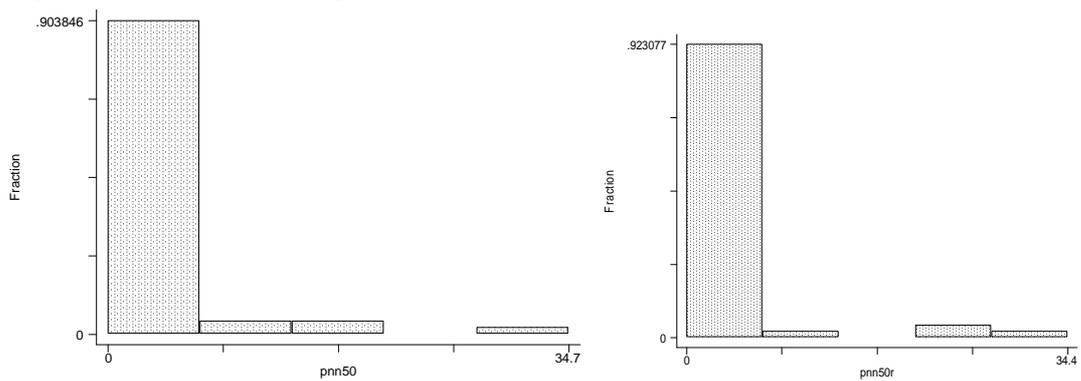


Figura 22. Primera y segunda lectura Promedio de la prueba Razón Espiración / Inspiración

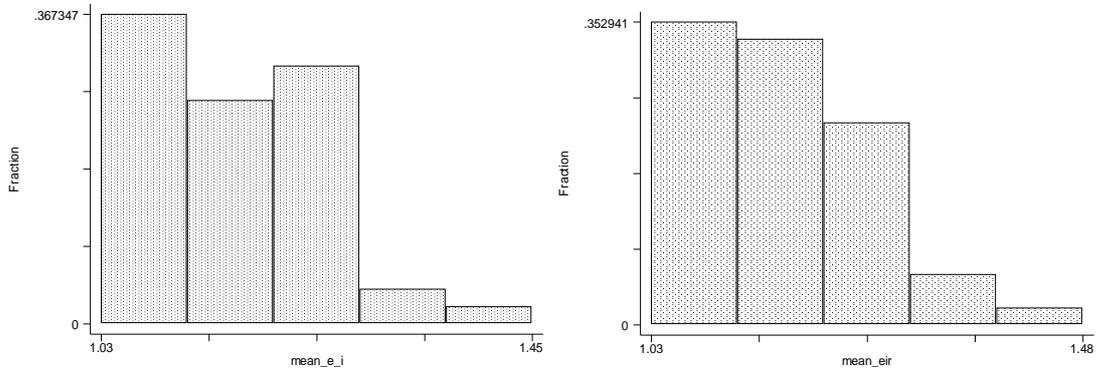


Figura 23. Primera lectura Prueba 30/15.

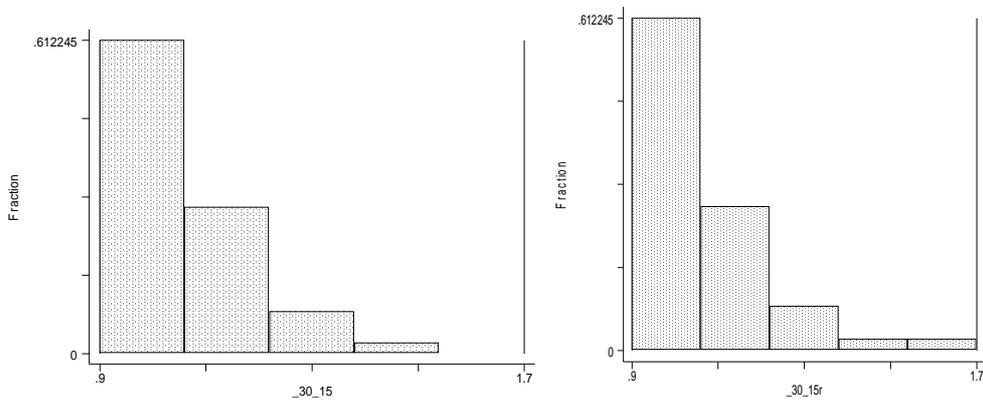


Figura 24. Primera y Segunda lectura. Delta E-I.

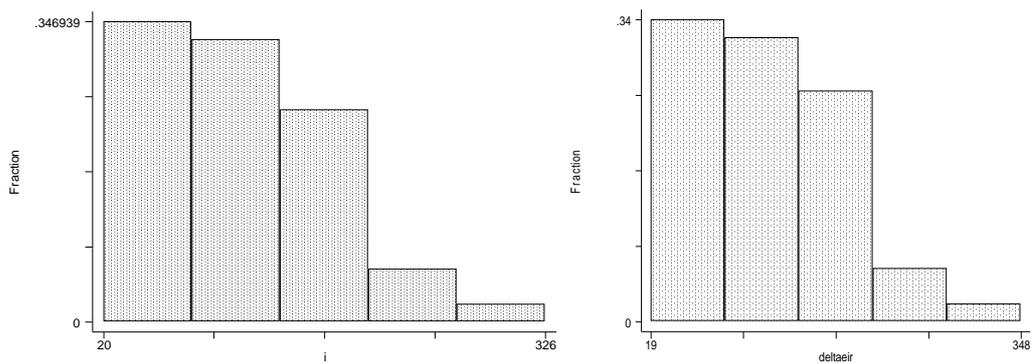


Figura 25. Límites de Acuerdo dominio Ortostatismo

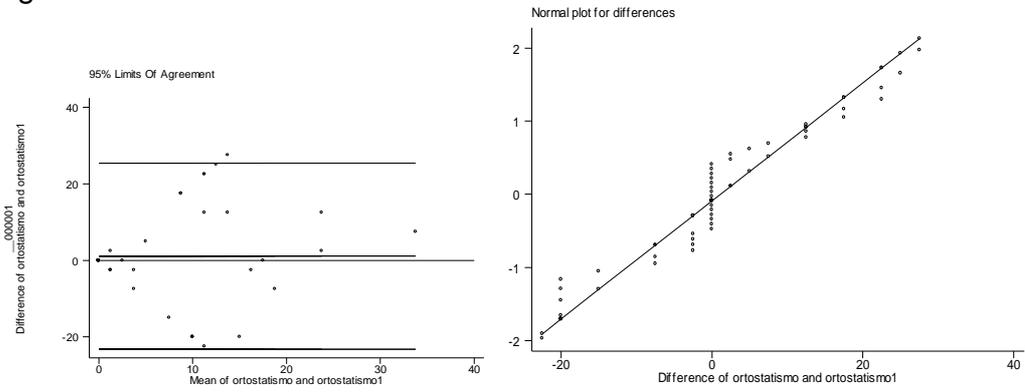


Figura 26. Límites de acuerdo del dominio de Síncope.

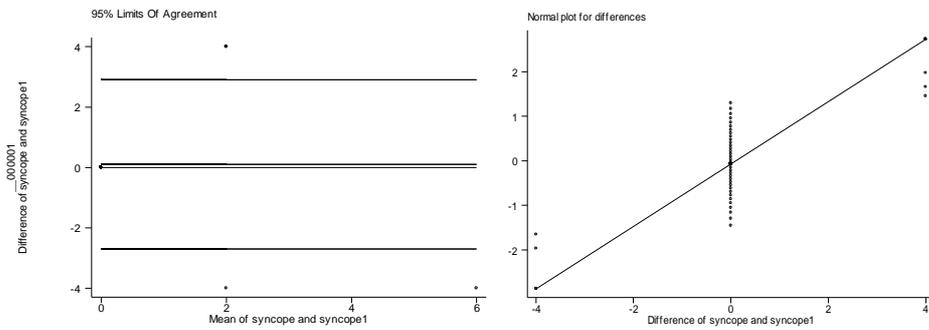


Figura 27. Límites de acuerdo del dominio de Síntomas vasomotores.

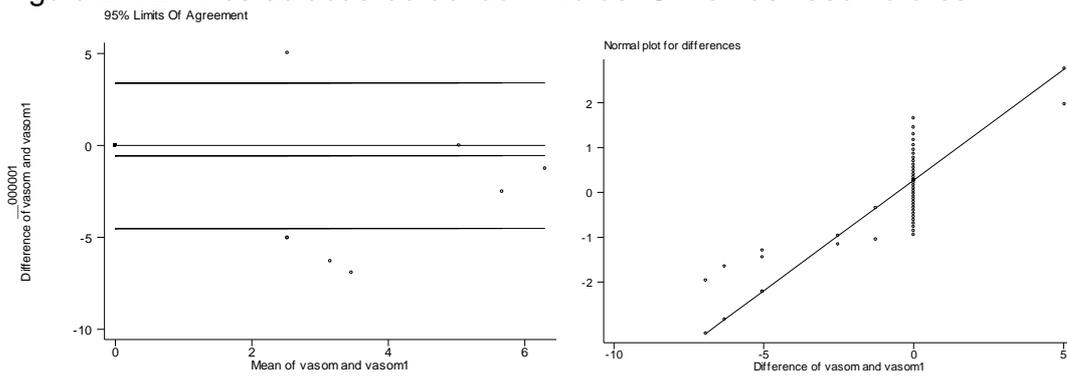


Figura 27. Límites de acuerdo del dominio de Síntomas secretomotores.

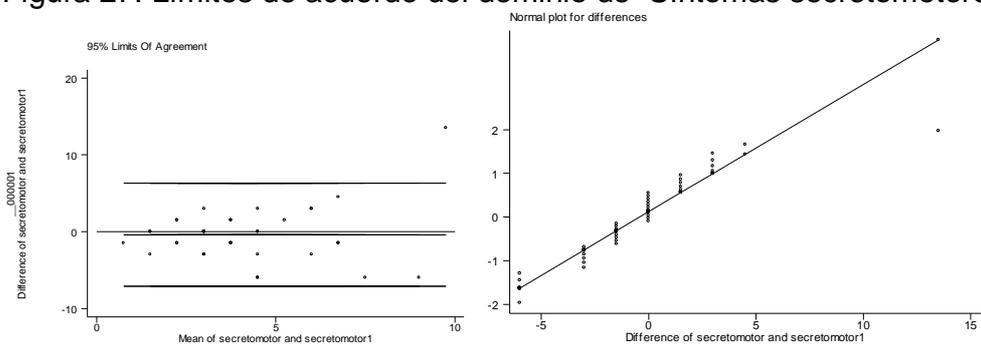


Figura 28. Límites de acuerdo del dominio de Síntomas gastrointestinales.

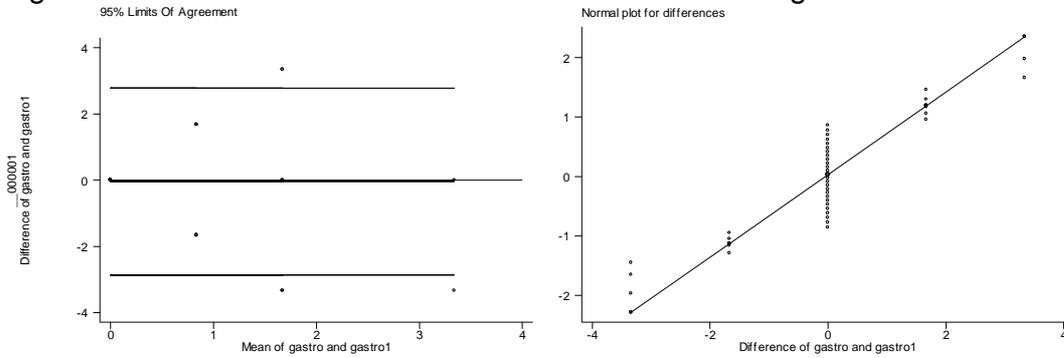


Figura 29. Límites de acuerdo del dominio de Diarrea autonómica.

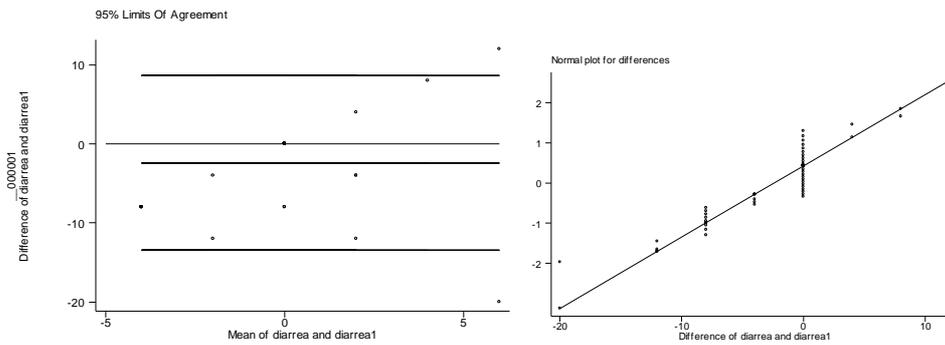


Figura 30. Límites de acuerdo del dominio de estreñimiento.

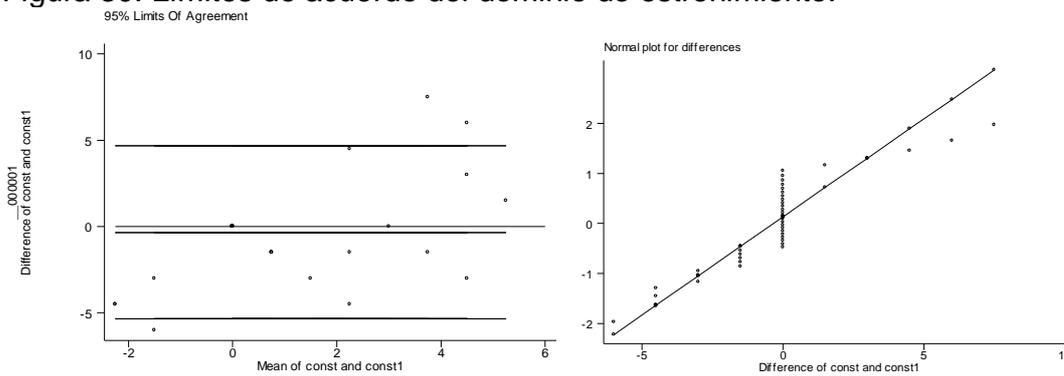


Figura 31. Límites de acuerdo del dominio de vaciamiento vesical retardado.

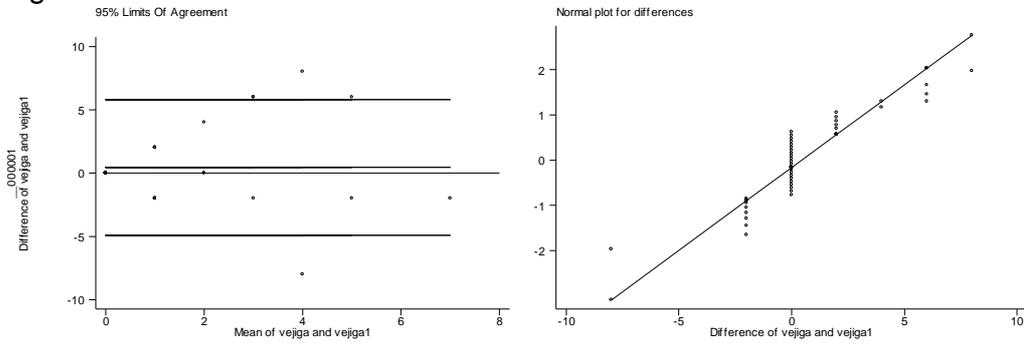


Figura 32. Límites de acuerdo del dominio de alteración reflejo pupilar.

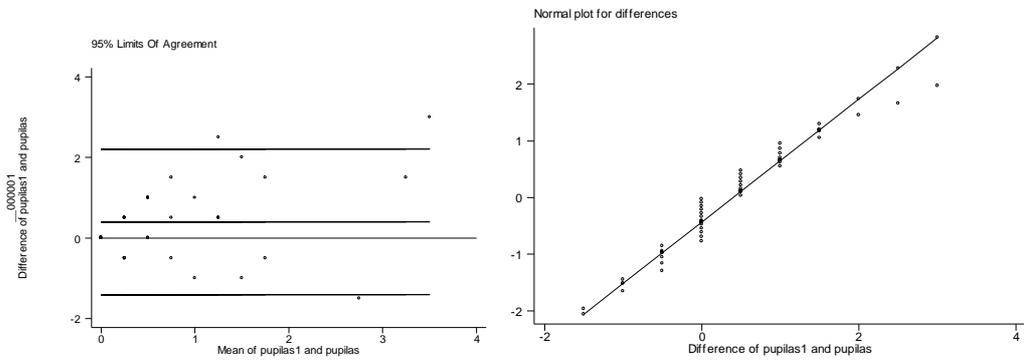


Figura 33. Límites de acuerdo del dominio de trastornos del sueño.

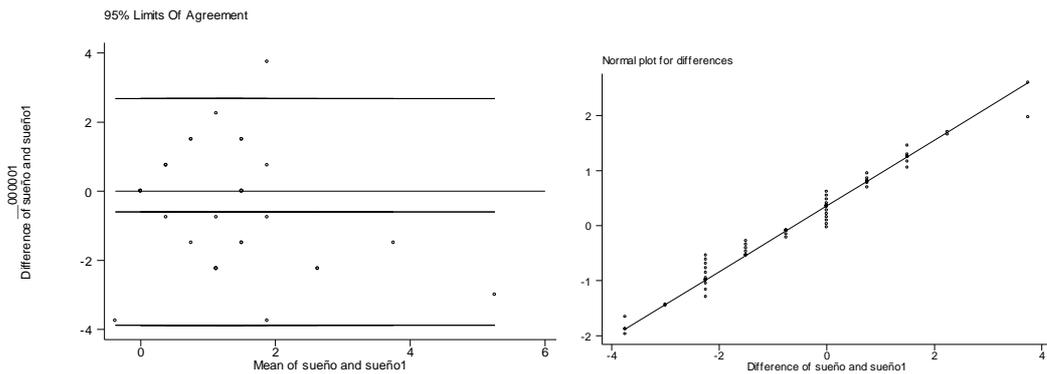


Figura 33. Límites de acuerdo del dominio síntomas psicósomáticos.

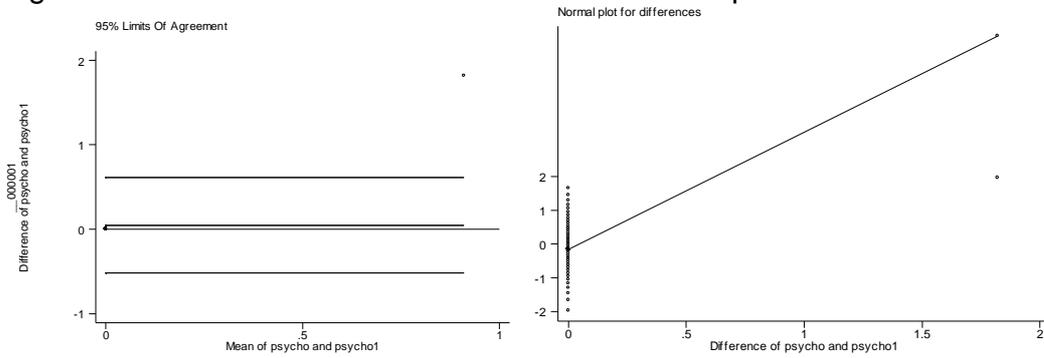


Figura 34. Límites de acuerdo del dominio síntomas que aumentan el puntaje.

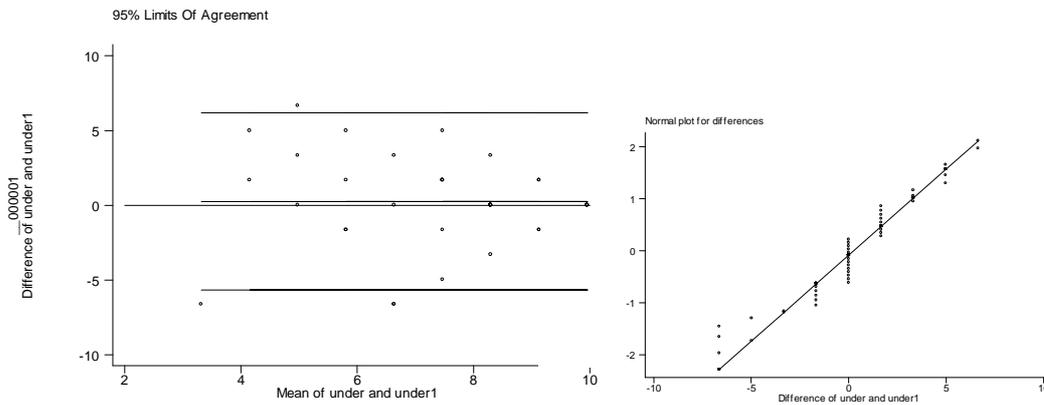


Figura 34. Límites de acuerdo del puntaje total del cuestionario.

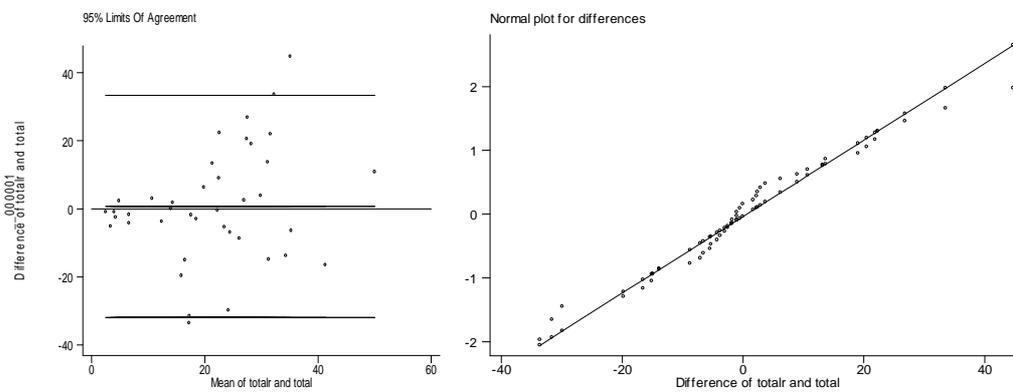


Figura 35. Límites de Acuerdo del promedio de R-R mínimo.

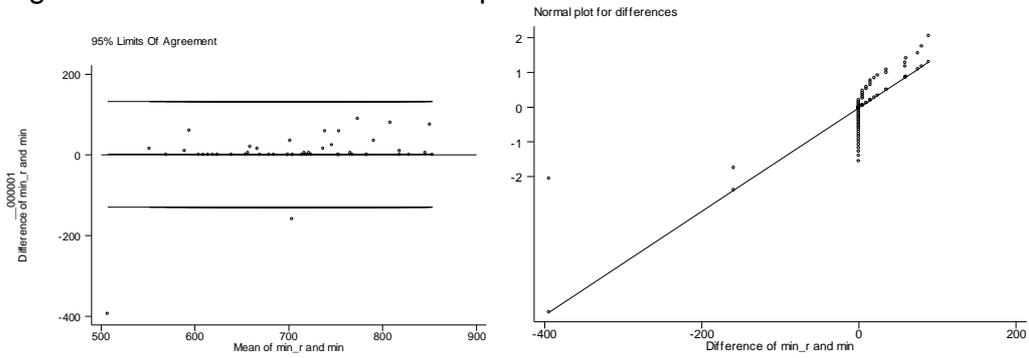


Figura 36. Límites de Acuerdo del promedio de R-R Máximo.

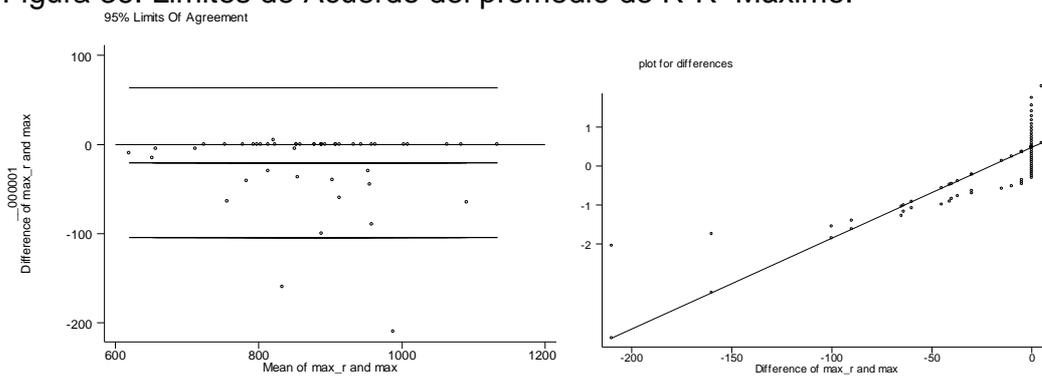


Figura 37. Límites de Acuerdo del RMSSD.

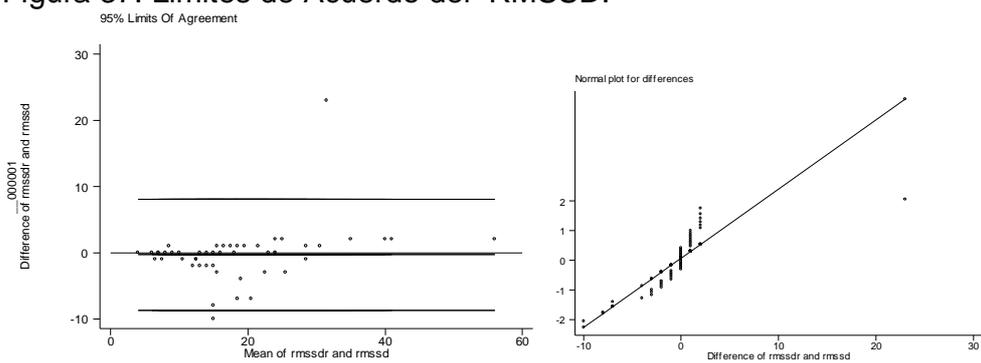


Figura 38. Limites de Acuerdo del promedio de R-R

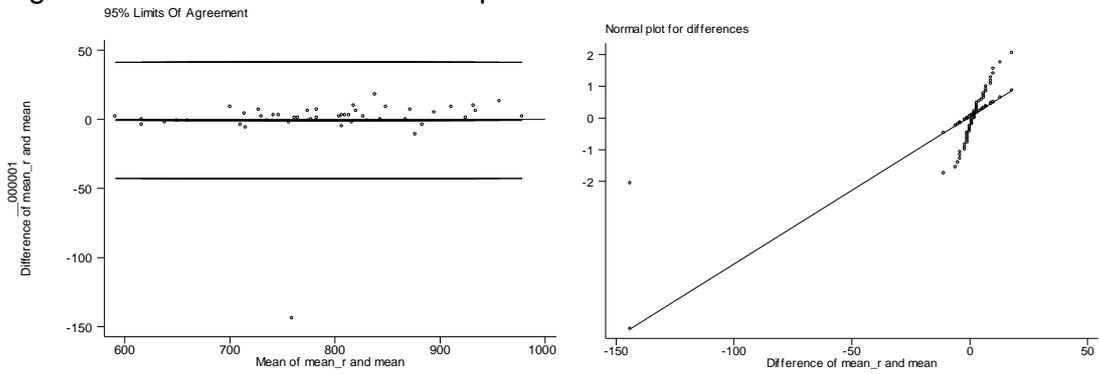


Figura 39. Limites de Acuerdo de la Razón E/I.

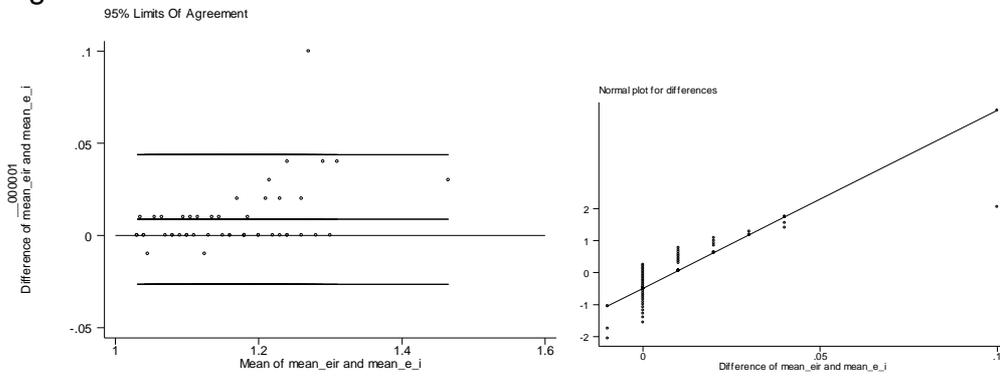


Figura 40. Limites de Acuerdo del promedio e la razón 30/15

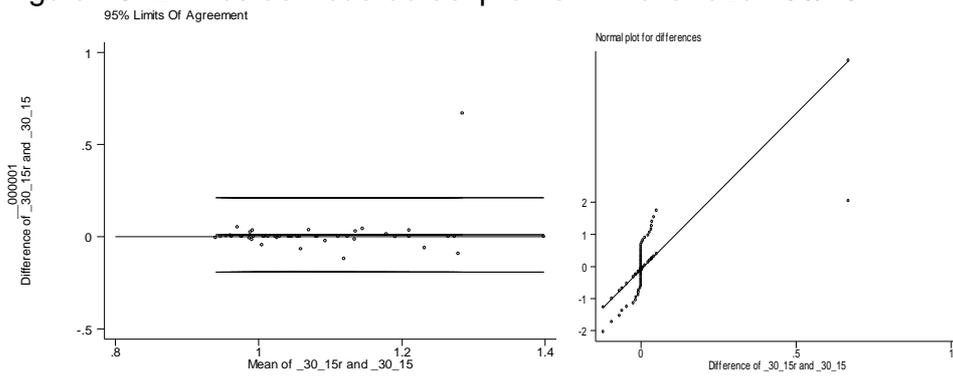


Figura 41. Limites de Acuerdo del Delta E-I.

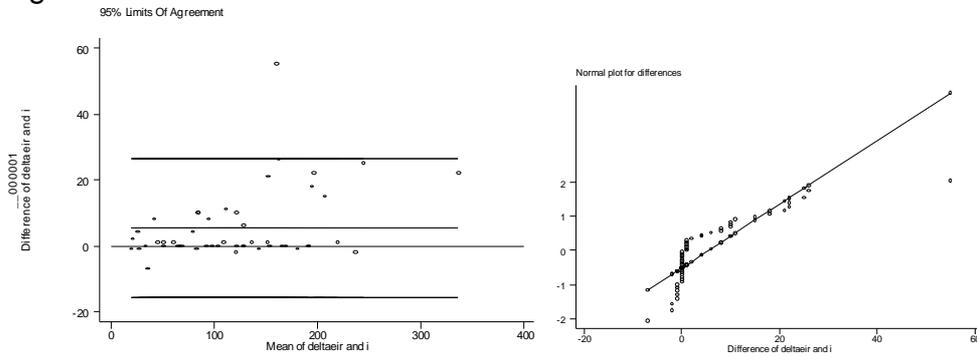


Figura 42. Limites de Acuerdo del Coeficiente de variación

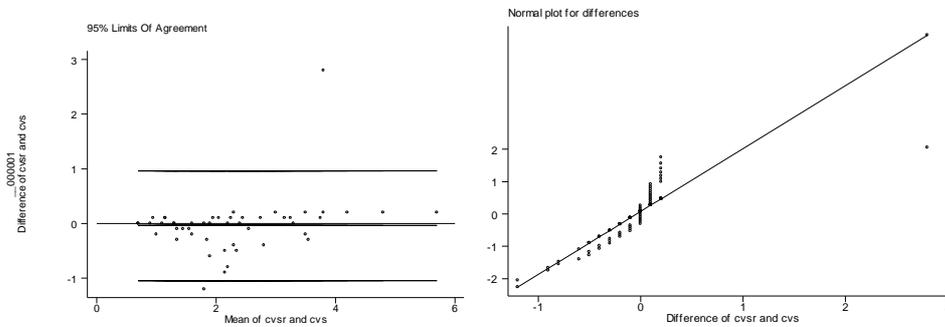


Figura 43. Limites de Acuerdo del promedio del Pnn50.

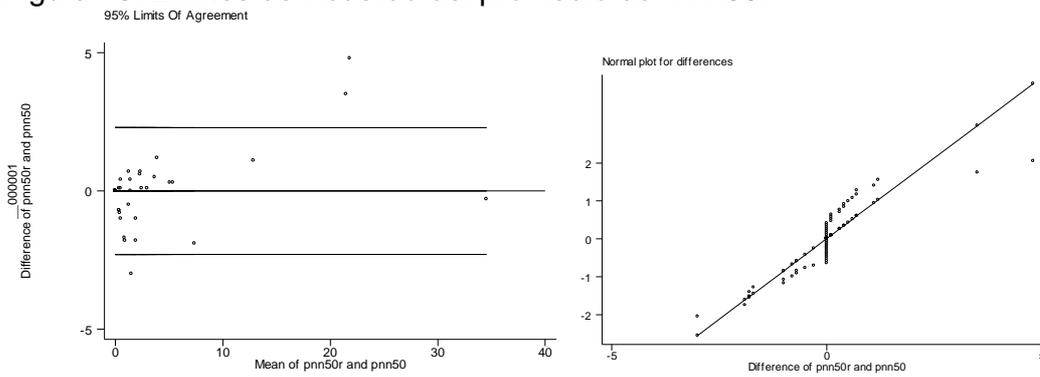


Figura 44. Límites de Acuerdo Transformación logarítmica promedio de los intervalos R-R máximos.

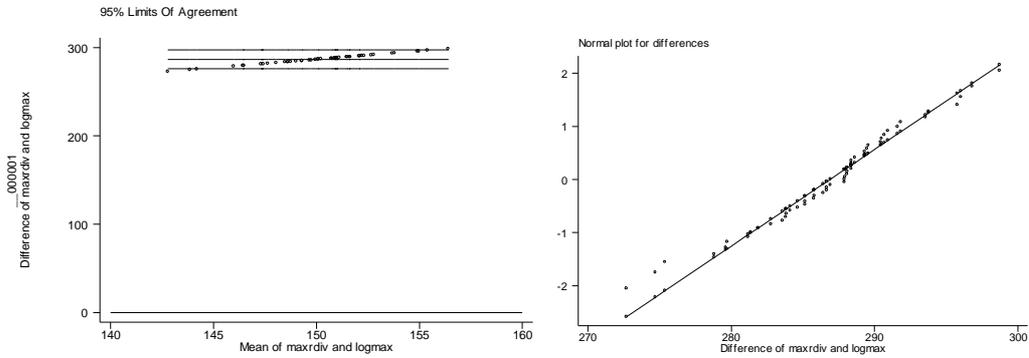


Figura 45. Límites de Acuerdo Transformación logarítmica Razón E/I.

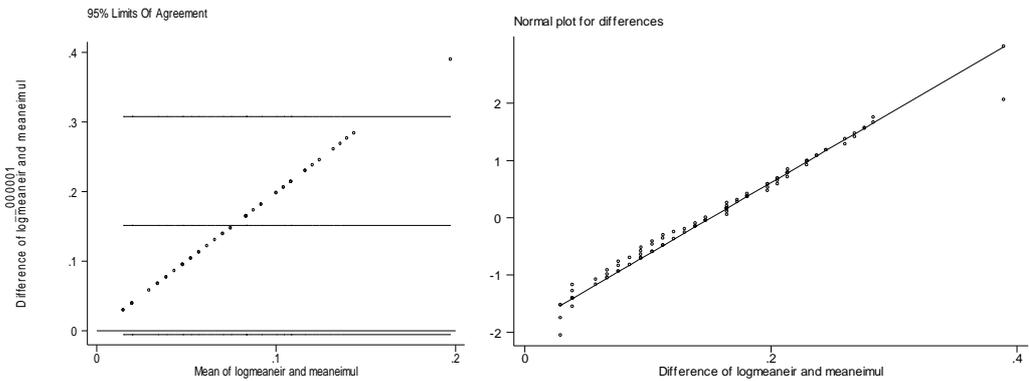


Figura 46. Límites de Acuerdo Transformación logarítmica Delta E-I.

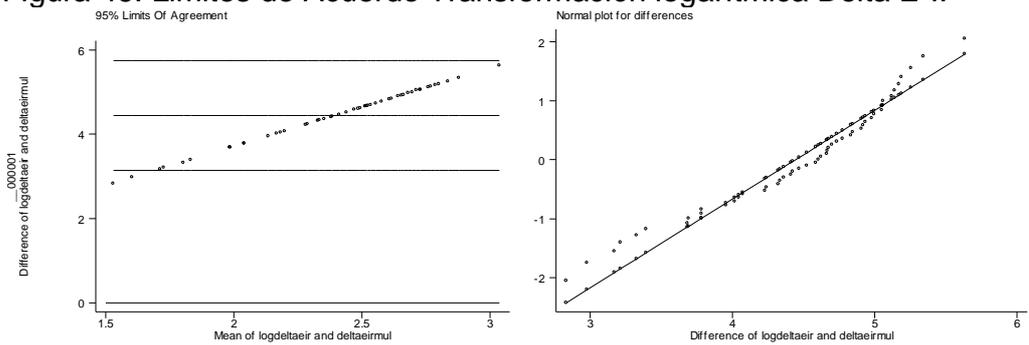


Figura 47. Curva QROC del Delta E-I comparado con el puntaje total del cuestionario.

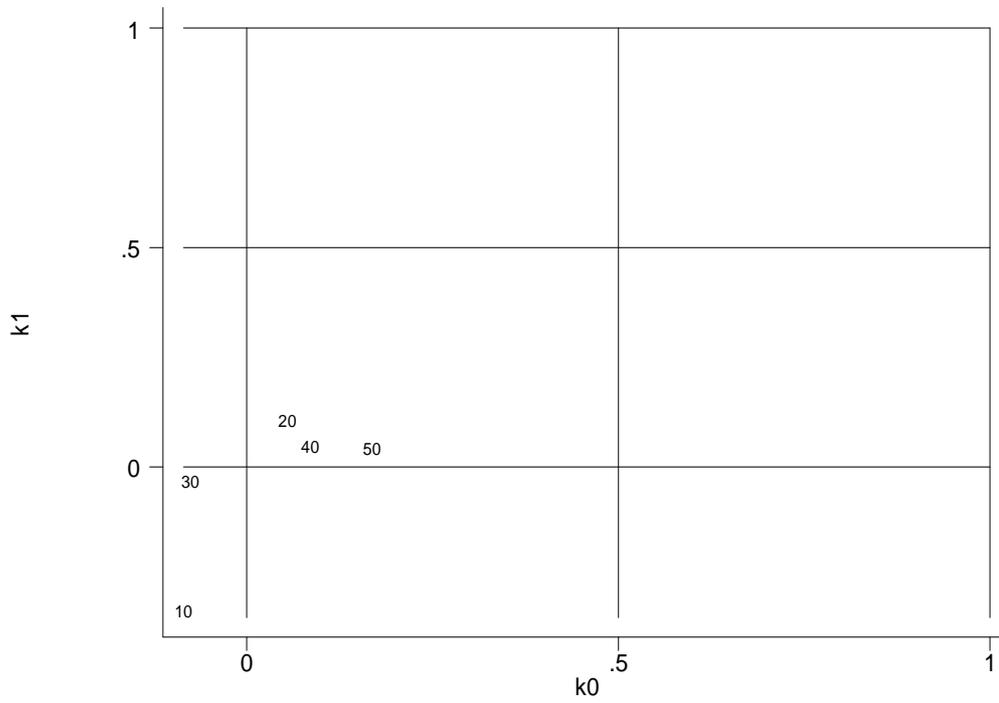


Figura 48. Curva QROC del Razón E/I comparado con el puntaje total del cuestionario.

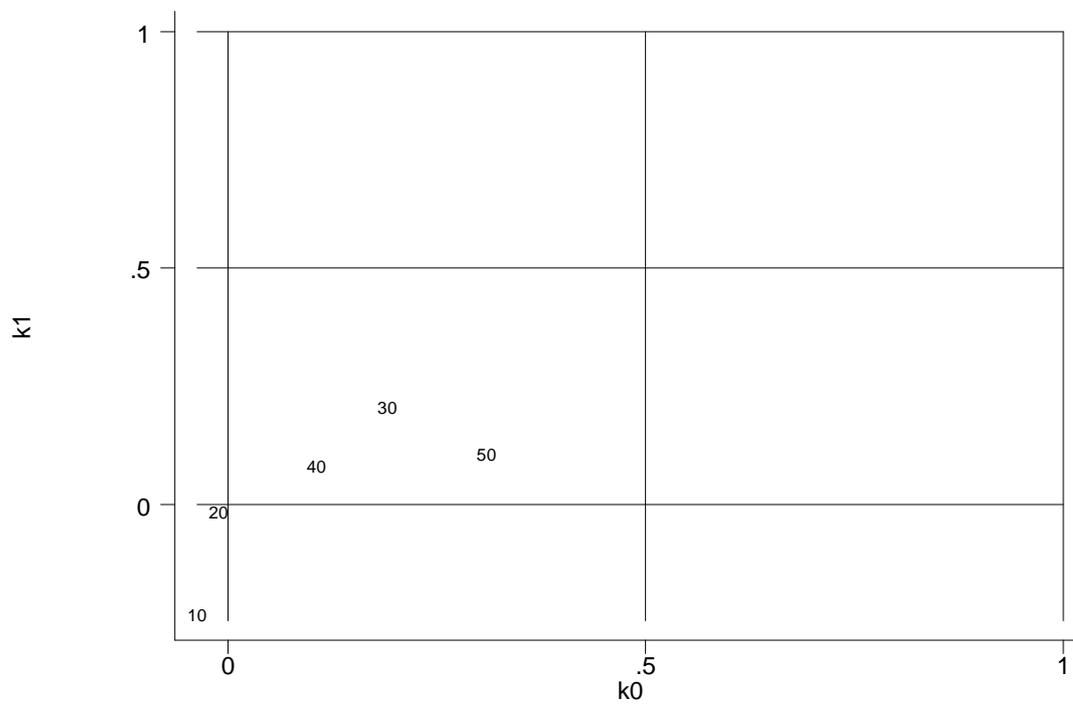


Figura 49. Curva QROC Promedio de los R-R comparado con el puntaje total del cuestionario.

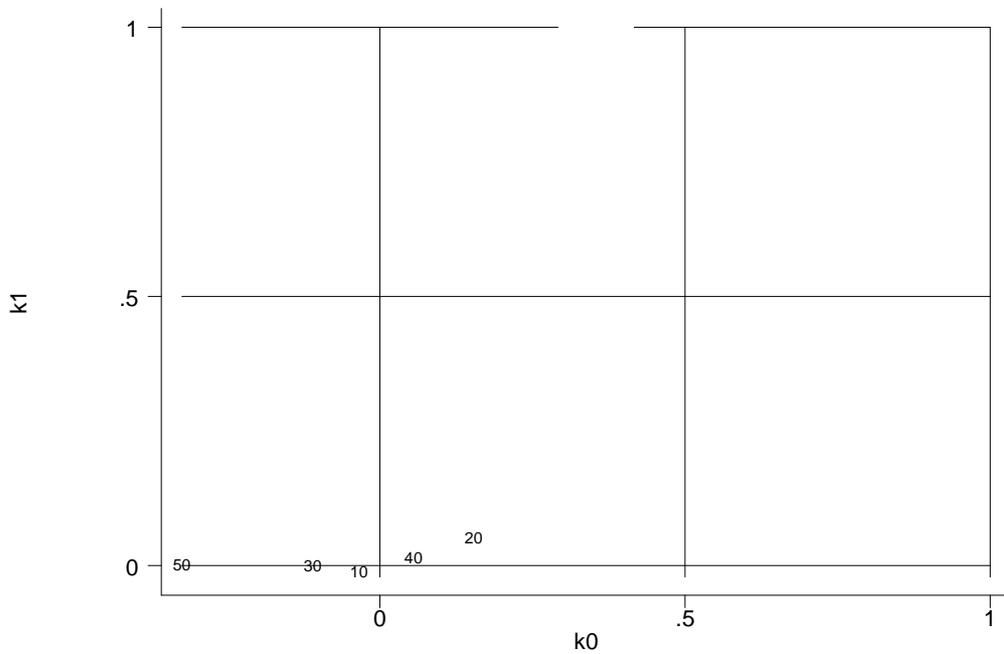
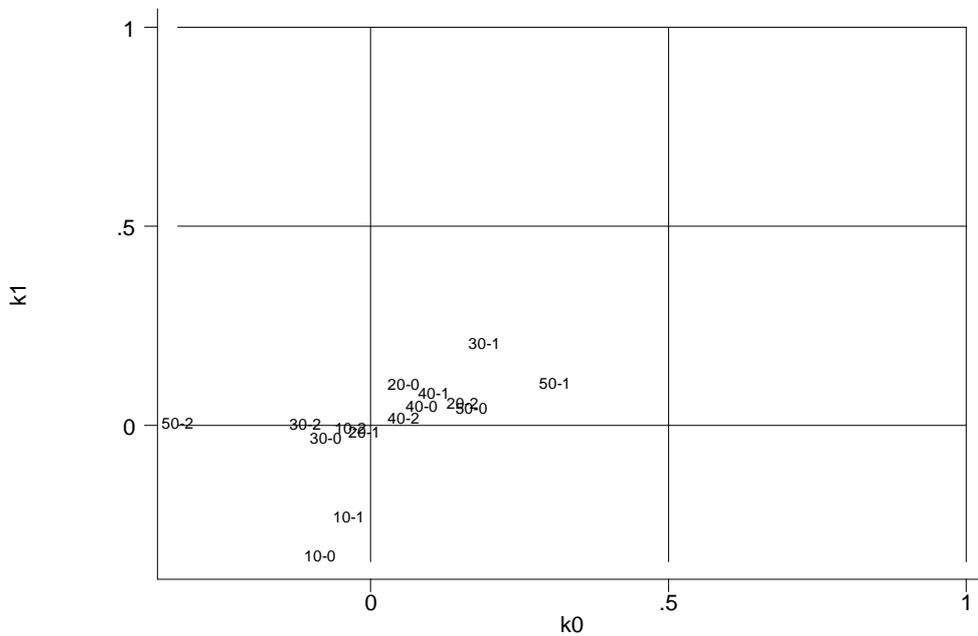
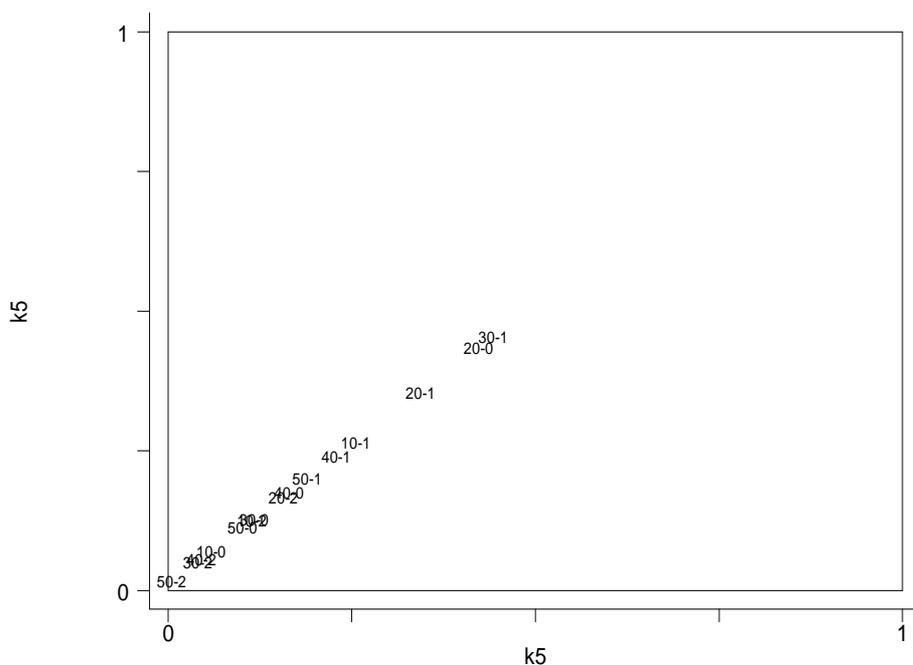


Figura 50. Curva QROC Puntos de corte con cada una de las tres mediciones obtenidas del estándar de referencia.



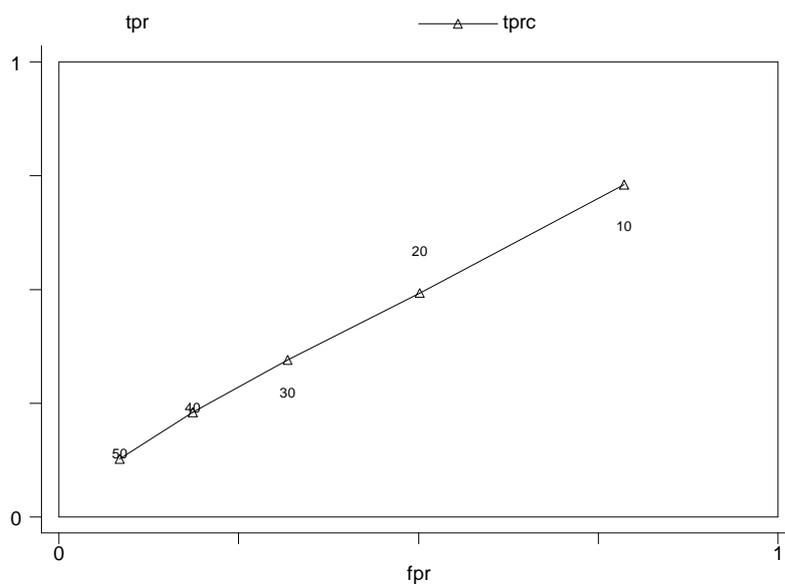
Abreviaturas: El punto 10-1 corresponde al puntaje del cuestionario 10 o mas comparado con el estándar uno (Delta E/I).

Figura 51. Curva QROC Eficiencia de los puntos de corte con cada una de las tres mediciones obtenidas del estándar de referencia.



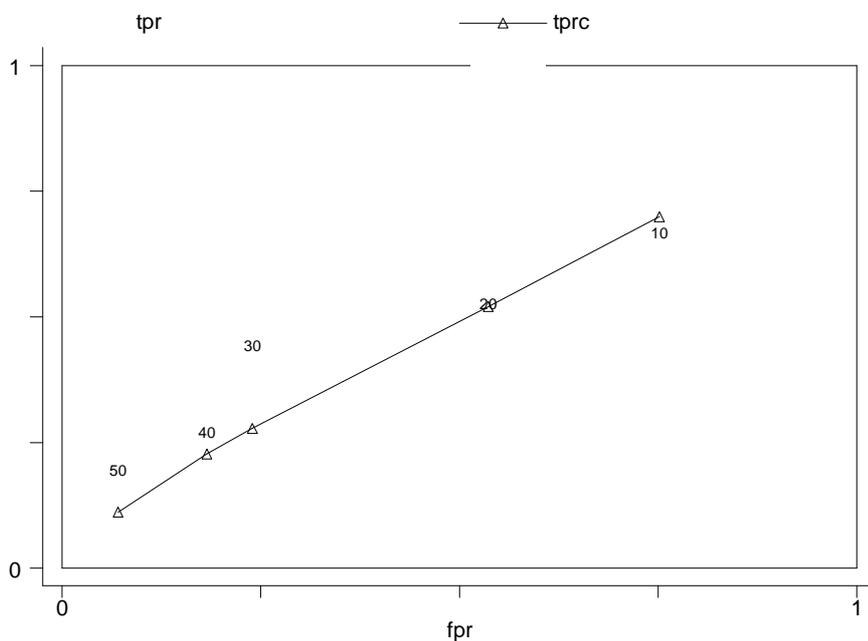
Abreviaturas: El punto 30-1 corresponde al puntaje del cuestionario 30 o mas comparado con el estándar uno (Delta E/I).

Figura 52. Curva ROC Cuestionario total y Delta E/I.



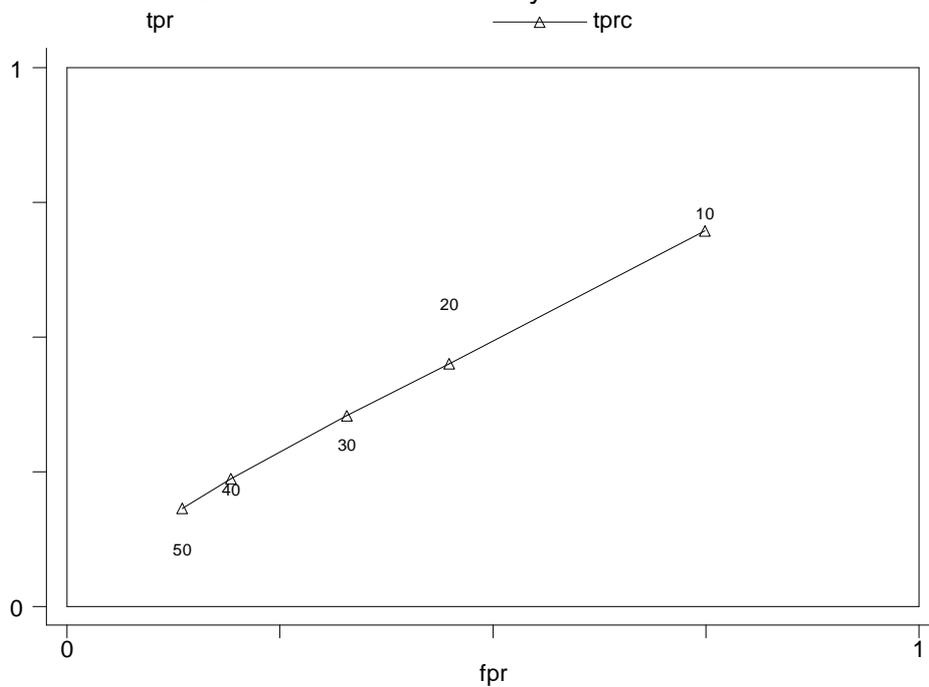
Abreviaturas: Eje y: sensibilidad, X: especificidad.

Figura 53. Curva ROC del Cuestionario total y Media de los intervalos R-R.



Abreviaturas: Eje y: sensibilidad, X: especificidad.

Figura 54. Curva ROC del Cuestionario total y Razón E/I.



Abreviaturas: Eje y: sensibilidad, X: especificidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- ¹ Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care*. 2003; 26:153-157.
- ² Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, Freeman R. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: Meta-analysis. *Diabetes Care*. 2003; 16:1895-901.
- ³ Hohnloser SH, Klingenhöfen T. Basic Autonomic test. En: Malik M, ed. *Clinical Guide to cardiac autonomic test*. London: Kluwer Academic Publishers, 1998; 51-66.
- ⁴ American diabetes association and American academy of neurology: consensus statement: report and recommendations of the San Antonio Conference on Diabetic Neuropathy. *Diabetes Care*. 1988; 11:592-597.
- ⁵ Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care*. 1985; 8 (5):491-498.
- ⁶ Suarez GA, Opfer-Gehrking TL, Offord KP, Atkinson EJ, O'Brien PC, Low PA. The autonomic symptom profile. A new instrument to assess autonomic symptoms. *Neurology* 1999; 52: 523-528.
- ⁷ Nogess M., Sadia F. Disfunción autonómica en lesiones del sistema nervioso central y periférico. *Revista neurológica Argentina*. 2000; 25 (2): 152-154.
- ⁸ Freeman R. Autonomic peripheral neuropathy. *Lancet*. 2005; 365 (9466):1259-1270.
- ⁹ Rathman W, Ziegler D, Jahnke M, Haastert B, Gries FA. Mortality in diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy. *Diabet Me*. 1993; 10(9):820-824.
- ¹⁰ Burgos LG, Ebert TJ, Asiddao C, Turner LA, Pattison CZ, Wang-Cheng R, Kampine JP. Increased intraoperative cardiovascular morbidity in diabetics with autonomic neuropathy. *Anesthesiology*. 1989; 70(4):591-7.
- ¹¹ Thi NN, Paries J, Attali JR, Valensi P. High prevalence and severity of cardiac autonomic neuropathy in Vietnamese diabetic patients. *Diabet Med* 2005; 22:1072-8.
- ¹² Veglio M, Carpano-Maglioli P, Tonda L, Quadri R, Giannella R, Rosa C, et al. Autonomic neuropathy in non-insulin-dependent diabetic patients: correlation with age, sex, duration and metabolic control of diabetes. *Diabete Metab* 1990; 16:200-6.
- ¹³ Neil HA, Thompson AV, John S. Diabetic autonomic neuropathy: the prevalence of impaired heart rate variability in a geographically defined population. *Diabet Med* 1989; 6:20-4.

-
- ¹⁴ O'Brien I, O'Hare JP, Lewin IG, Corrall RJ. The prevalence of autonomic neuropathy in insulin-dependent diabetes mellitus: a controlled study based on heart rate variability. *Q J Med* 1986; 61:957-67.
- ¹⁵ Ziegler D, Gries FA, Spuler M, Lessmann F. The epidemiology of diabetic neuropathy. Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy Multicenter Study Group. *J Diabetes Complications* 1992; 6:49-57.
- ¹⁶ Ziegler D, Dannehl K, Muhlen H, Spuler M, Gries FA. Prevalence of cardiovascular autonomic dysfunction assessed by spectral analysis, vector analysis, and standard tests of heart rate variation and blood pressure responses at various stages of diabetic neuropathy. *Diabet Med* 1992; 9:806-14.
- ¹⁷ Kempler P, Tesfaye S, Chaturvedi N, Stevens LK, Webb DJ, Eaton S, et al. Autonomic neuropathy is associated with increased cardiovascular risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabet Med* 2002; 19:900-9.
- ¹⁸ Valensi P, Paries J, Attali JR. Cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients: influence of diabetes duration, obesity, and microangiopathic complications: the French multicenter study. *Metabolism* 2003; 52:815-20.
- ¹⁹ Lluch I, Hernandez A, Real JT, Morillas C, Tenes S, Sanchez C, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in type 1 diabetic patients with and without peripheral neuropathy. *Diabetes Res Clin Pract* 1998; 42:35-40.
- ²⁰ Ratzmann KP, Raschke M, Gander I, Schimke E. Prevalence of peripheral and autonomic neuropathy in newly diagnosed type II (noninsulin-dependent) diabetes. *J Diabet Complications* 1991; 5:1-5.
- ²¹ Kong MF, Horowitz M, Jones KI, Wishart JM, Hardinf PE. Natural history of diabetic gastroparesis. *Diabetes care* 1999;22:503-507.(Citado por Freeman R. Autonomic peripheral neuropathy. *Lancet*.2005; 365 (9466): pág. 1260.)
- ²² Corazón. Fisiología Cardíaca. Disponible en:<http://es.wikipedia.org/wiki/Coraz%C3%B3n>. consultado: junio 20/06.
- ²³ Chávez Neira AM, Vesga Angarita BE, Rueda Ochoa OL, Silva Sieger FA, Pradilla Suárez LP, Amado Niño PM, Orozco Vargafas LC, León-S FE. Pruebas para la evaluación del sistema nervioso autónomo. *Salud UIS*.1998; 28(1)62-70.
- ²⁴ Low P.A. Laboratory Evaluation of autonomic Function. EN: Low PA, ed. *Clinical autonomic disorders: Evaluation and management*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott -Raven, 1997:287-295.

-
- ²⁵ Kraemer H C. Evaluating Medical test. Objective and quantitative guidelines. First. Edition. Newbury Park: Sage Publications; 1992.
- ²⁶ Spallone V, Menzinger G. Diagnosis of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes. *Diabetes*. 1997; 46 Supply 2:S67-76.
- ²⁷ Tank J, Neuke A, Mölle A. Spontaneous Baroreflex sensitivity and heart rate variability are not superior to classic autonomic testing in older patients with type 2 diabetes. *Am J Med Sci*. 2001; 322 (1):24-30.
- ²⁸ Hartikainen J, Tahvaninen K, Kuusela T. Short-term measurement of heart rate variability. En: Malik M, ed. *Clinical Guide to cardiac autonomic test*. London: Kluwer Academic Publishers, 1998; 149-178.
- ²⁹ La Rovere MT, Pinna GD, Mortara A. Assessment of baroreflex sensitivity. En: Malik M, ed. *Clinical Guide to cardiac autonomic test*. London: Kluwer Academic Publishers, 1998; 257-284.
- ³⁰ The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Diabetologia*. 1998; 41(4):416-23.
- ³¹ Leavell HR, Clark EG. Levels of application of preventive medicine (capitulo2). En: *Preventive medicine for the doctor in his community. An epidemiologic approach*. 3 edition. New York. McGraw-Hill Book Company, 1965.
- ³² Pambianco G, Costacou T, Ellis D, Becker DJ, Klein R, Orchard TJ. The 30-year natural history of type 1 diabetes complications: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study experience. *Diabetes*. 2006;55(5):1463-9.
- ³³ Fleiss JI. Reliability of measurement. En: Fleiss JI. *The Design and Analysis of Clinical Experiments*. First Ed. New York. : Wiley, 1986: 1-32.
- ³⁴ Piha SJ. Cardiovascular autonomic reflex tests: normal responses and age-related reference values. *Clin Physiol*. 1991;11(3):277-90.
- ³⁵ Lawrence GP, Home P, Murray A. Repeatability of measurements and sources of variability in tests of cardiovascular autonomic function. *Br Heart J*. 1992; 68:205-211.
- ³⁶ O'Brien IAD, O'Hare P, Corral RJM. Heart rate variability in healthy subjects: effect of age and the derivation of normal ranges for tests of autonomic function. *Br Heart J*. 1986; 55:348-354. (Citado por Lawrence GP, Home P, Murray A. Repeatability of measurements and sources of variability in tests of cardiovascular autonomic function. *Br Heart J*. 1992; 68:205-211.)

-
- ³⁷ Ziegler D. Laux G. Dannehl K, Spüler M, Mülen H, Mayer P. Assesment of cardiovascular autonomic function: age related normal ranges and reproducibility of spectral analysis, vector analysis and standard tests of heart rate variation and blood pressure responses. *Diabet med.* 1992;9:166-175.
- ³⁸ Gerritsen J. Ten Voorde B. Dekker J. Measures of cardiovascular autonomic nervous function: agreement, reproducibility, and reference values in middle age and elderly subjects. *Diabetología.* 2003; 46:330-338.
- ³⁹ Hartwig M. Hathaway D. Reliability and validity of cardiovascular and vasomotor autonomic function test. *Diabetes care,* 1994; 17:1433-1440.
- ⁴⁰ Kowalesi M.A Urban M. Short and long-term reproducibility of autonomic measures in supine and standing positions. *Clinical sci.* 2004; 106: 61-66.
- ⁴¹ Smith SA. Resuced sinus arrhythmia in diabetic autonomic neuropathy: diagnostic value of age related normal range. *BMJ.*1982; 285:1599-1601. (Citado por Lawrence GP, Home P, Murray A. Repeatability of measurements and sources of variability in tests of cardiovascular autonomic function. *Br Heart J.* 1992; 68:205-211.)
- ⁴² Stata Statistical Software: release 8.0. College Station: Stata Corporation; 2003.
- ⁴³ WinCPRS vers.1.159 (CardioPulmonary Research Software for Windows) has been classified as a Medical Device to the class IIa according the Medical Device Directive (MDD) 93/42/EEC.ISO 13485.
- ⁴⁴ Kraemer HC, Thiemann S. Correlation coefficients. En: *How many subjects?.* First. Edition. Newbury Park. Sage Publications. 1987: 54:55.
- ⁴⁵ Epi Info. Version 6.4d Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 1994.
- ⁴⁶ Siegel S. Las medidas de correlación y sus pruebas de significación. En: *Estadística no paramétrica. Aplicada a las ciencias de la conducta.* Tercera edición español. México, Editorial Trillas.1990:233-234.
- ⁴⁷ Cronbach LJ. Coefficient Alpha and the internal structure of tests.*Psychometrika.*1951;16(3):297-334.
- ⁴⁸ Streiner DL, Norman GR. *Health Measurement scales. A practical guide to their development and use.* Second Edition.New York, Oxford University Press Inc. 1995.
- ⁴⁹ Bartko J.J. On various intraclass correlation reliability coefficients. *Psychological metrics.*1976; 83: 762-765.
- ⁵⁰ Lin LI. A concordance correlation coefficient to evaluate reproducibility.*Biometrics.*1989; 45(1):255-68.

-
- ⁵¹ Bland M, Altman D. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *The Lancet*. 1986; 8:307-310.
- ⁵² Bland JM, Altman DG. Measuring agreement in method comparison studies. *Stat Methods Med Res*. 1999; 8(2):135-60.
- ⁵³ Fleiss JL, Cohen J. The equivalence of weighted kappa and the intraclass correlation coefficient as measures of reliability. *Educ Psychol Measurement*. 1973; 33: 613–619.
- ⁵⁴ American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 2005; 28(supl.1): S4-S36.
- ⁵⁵ Spallone V, Maiello MR, Cicconetti E, Menzinger G. Autonomic neuropathy and cardiovascular risk factors in insulin-dependent and non insulin-dependent diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 1997;34(3):169-79.
- ⁵⁶ Ziegler D, Gries FA, Spuler M, Lessmann F. The epidemiology of diabetic neuropathy. Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy Multicenter Study Group. *J Diabetes Complications*. 1992; 6(1):49-57.
- ⁵⁷ Ministerio de Salud, Centro Nacional de Consultoría. III Estudio Nacional de Salud Bucal (ENSAB III), II Estudio Nacional de Factores de Riesgo de Enfermedades Crónicas (ENFREC II). Serie de Documentos Técnicos 006. Bogotá: Ministerio de Salud; 1999.
- ⁵⁸ World Health Organization. Obesity. Preventing and Managing the Global Epidemic. WHO report no. WHO/NUT/NCD/03. WHO: Geneva, 1998.
- ⁵⁹ Juul AB, Wetterslev J, Gluud C, Kofoed-Enevoldsen A, Jensen G, Callesen T, Winkel P, Hilden J, Jensen P, Salas N; DIPOM Trial Group. Effect of perioperative beta blockade in patients with diabetes undergoing major non-cardiac surgery: randomised placebo controlled, blinded multicentre trial. *BMJ*. 2006 Jun 24;332(7556):1482.
- ⁶⁰ Low PA, Benrud-Larson LM, Sletten DM, Opfer-Gehrking TL, Weigand SD, O'Brien PC, Suarez GA, Dyck PJ. Autonomic symptoms and diabetic neuropathy: a population-based study. *Diabetes Care*. 2004; 27(12):2942-7.
- ⁶¹ Cullen KW, Zakeri I. The youth/adolescent questionnaire has low validity and modest reliability among low-income African-American and Hispanic seventh- and eighth-grade youth. *Am Diet Assoc*. 2004 Sep; 104(9):1415-9.
- ⁶² Hays RD, Anderson RT, Revicki D. Assessing reliability and validity of measurement in clinical trials. En: *Quality of Life Assessment in Clinical Trials: Methods and Practice*. Staquet MJ, Hays RD, Fayers PM. editors. New York, Oxford University Press, 1998.p.169-182.
- ⁶³ Morrison A. Screening. En: *Modern Epidemiology*. Rothman K, Greenland S. 2 Edition. 499-518.

⁶⁴ Sackett, DL Haynes R. the architecture of diagnostic research. BMJ 2002; 324; (2): 539-541