

Neuropatía autonómica diabética diagnosticada mediante un test cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2

Sonia Collado Márquez^a, Iciar Vegas Jáudenes^a, Sonia Delgado Cortés^a, Alberto de Miguel Ballano^b, Esperanza Escortell Mayor^c y Carmen Saá Requejo^d

Objetivo. Determinar la prevalencia de neuropatía autonómica diabética en pacientes con diabetes tipo 2 mediante la realización de un test cardiovascular.

Diseño. Estudio observacional, descriptivo y transversal.

Emplazamiento. Consultas de atención primaria del Centro de Salud Fronteras de Torrejón de Ardoz, Área 3 de Madrid.

Participantes. Se incluyeron 317 pacientes con diabetes tipo 2 de los 361 diabéticos asignados a los 3 cupos asistenciales participantes. Se excluyeron 104 pacientes por inmovilización, arritmias cardíacas y/o tratamiento con fármacos cronotrópicos. De los 213 pacientes incluidos, 169 realizaron la prueba y 44 se perdieron para su seguimiento.

Intervenciones. Realización del test de respuesta al ortostatismo.

Mediciones principales. Se recogieron edad, sexo, años de evolución desde el diagnóstico de la diabetes (medidos por anamnesis del paciente), tratamiento (medidas higiénico-dietéticas, antidiabéticos orales, insulina), cociente R-R'30:15 (clasificado como normal: $\geq 1,04$, límite: 1,01 a 1,03 y patológico: ≤ 1).

Resultados. La prevalencia de neuropatía autonómica diabética obtenida mediante el test de respuesta al ortostatismo fue del 56,2% (95 pacientes con cociente R-R'30:15 patológico) sobre un total de 169 pacientes con diabetes tipo 2. El diagnóstico explícito de neuropatía autonómica diabética encontrado en las historias clínicas revisadas fue del 1,8%.

Conclusiones. La neuropatía autonómica diabética pasa inadvertida en nuestra valoración del paciente con diabetes. La mejora en el diagnóstico de esta complicación, incorporando pruebas de disfunción autonómica cardiovascular en los protocolos de seguimiento en atención primaria, permitiría intensificar el control metabólico y mejorar el pronóstico de la enfermedad.

Palabras clave: Diabetes tipo 2. Enfermedades de sistema nervioso autónomo. Complicaciones de la diabetes. Atención primaria.

DIABETIC AUTONOMIC NEUROPATHY DIAGNOSED IN PRIMARY CARE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

Objective. To determine the prevalence of diabetic autonomic neuropathy (DAN) in patients with type 2 diabetes using a cardiovascular test.

Design. Observational, descriptive, cross-sectional study.

Setting. Primary care clinics in Fronteras de Torrejón de Ardoz Health Centre, Area 3, Madrid, Spain.

Participants. Of the 361 diabetics assigned to 3 participating patient quotas, 317 patients had type 2 diabetes. Of those, 104 were excluded due to being immobile, cardiac arrhythmia, and/or on treatment with chronotropic drugs. Of the 213 patients included, 169 had the test and 44 were lost.

Interventions. Performing of the orthostatic response test.

Main measurements. Age, sex, years since diagnosed with diabetes (measured by patient anamnesis), treatment (hygiene-diet measures, oral antidiabetics, insulin) were recorded, along with the R-R'30:15 ratio (classified as normal: ≥ 1.04 , borderline: 1.01 to 1.03, and pathological: ≤ 1.00).

Results. The prevalence of DAN using the orthostatic response test was 56.2% (95 patients with a pathological R-R'30:15 index) out of a total of 169 patients with type 2 diabetes. The definitive diagnosis of DAN found in the clinical histories reviewed was 1.8%.

Conclusions. DAN goes unnoticed in our evaluation of the patient with diabetes. The improvement in diagnosing this complication and incorporating cardiovascular autonomic dysfunction tests in primary care follow-up protocols, would enable closer metabolic control and improve the prognosis of the disease.

Key words: Type 2 diabetes. Autonomic nervous system diseases. Diabetes complications. Primary health care.

^aMedicina de Familia. Centro de Salud Fronteras. Torrejón de Ardoz. Área 3. Madrid. España.

^bMedicina de Familia. Subdirector Médico Área 3. Alcalá de Henares. Madrid. España.

^cTécnico de Salud de Atención Primaria. Área 3. Alcalá de Henares. Madrid. España.

^dMedicina de Familia. Residente de Cuarto Año de Medicina Preventiva y Salud Pública. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.

Premios concedidos: Segundo Premio PAPPs/Almirall-Prodesfarma otorgado en el XV Congreso de la Sociedad Madrileña de Medicina Familiar y Comunitaria.

Correspondencia: A. de Miguel Ballano. Nuestra Señora del Pilar, s/n (1.ª planta). 28803 Alcalá de Henares. Madrid. España. Correo electrónico: amigucl.gapm03@salud.madrid.org

Manuscrito recibido el 1-8-2007. Manuscrito aceptado para su publicación el 13-2-2008.

Introducción

La diabetes es una de las enfermedades a las que más trabajo se dedica en las consultas de atención primaria. La prevalencia de la diabetes tipo 2 en España oscila entre el 5,5 y el 18,7%, según los diversos estudios realizados en diferentes comunidades autónomas¹. Con las sucesivas conclusiones del United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)², se ha dado la relevancia adecuada al importante papel del control metabólico en la prevención de las complicaciones crónicas. Para diagnosticar precozmente y poner los medios adecuados que retrasen su progresión, las guías de práctica clínica y los protocolos sobre diabetes hacen hincapié en la importancia de explorar los pies, la retina y determinar la microalbuminuria en los cribados de la nefropatía, la retinopatía o la neuropatía^{3,4}.

En la práctica clínica habitual en atención primaria es obligado estudiar las complicaciones generadas por la neuropatía periférica. Sin embargo, no se tiene en cuenta la neuropatía autonómica diabética (NAD), a la que algunos autores han denominado «la complicación olvidada»⁵.

La NAD no sólo genera morbilidad al afectar a distintos sistemas⁶⁻⁹ (cardiovascular, digestivo, genitourinario, termorregulador, visual, entre otros), sino un peor pronóstico vital, que obliga a replantear una estrategia terapéutica global. Los síntomas pueden ser tan variados como hipoglucemias asintomáticas, isquemia miocárdica silente, disfunción eréctil, incontinencia fecal, hiperhidrosis facial, etc. La tasa de mortalidad a los 5 años es 3 veces más elevada que en los diabéticos sin NAD¹⁰, lo que se debe sobre todo a la afección autónoma del sistema cardiovascular^{11,12}.

La aparición y la evolución de los síntomas de disfunción autonómica se han valorado de manera insuficiente por su poca especificidad y gran variabilidad. Puede cursar de forma clínica o subclínica, y es difícil de descubrir en etapas tempranas, puesto que se desarrolla de forma insidiosa y no existe un patrón de presentación clínica común. Si a esto se añaden los problemas de definición, métodos de evaluación y diversidad en la selección de pacientes en los estudios epidemiológicos, podrá entenderse la falta de homogeneidad en los resultados sobre prevalencia e incidencia. Según los datos de Bruna et al⁹, en estudios efectuados en series amplias que utilizan pruebas cardiovasculares, se observan variaciones importantes de prevalencia de la NAD.

Si se utilizan pruebas exploratorias de otros sistemas, la variabilidad también es importante. Algunos autores manifiestan que la prevalencia de NAD podría ser superior al 50% y que una vez demostrada la afección de un sistema, debe suponerse la afección de otros que pueden no revelarse clínicamente^{6,7,13-15}. Entre las pruebas que mejor evalúan la disfunción

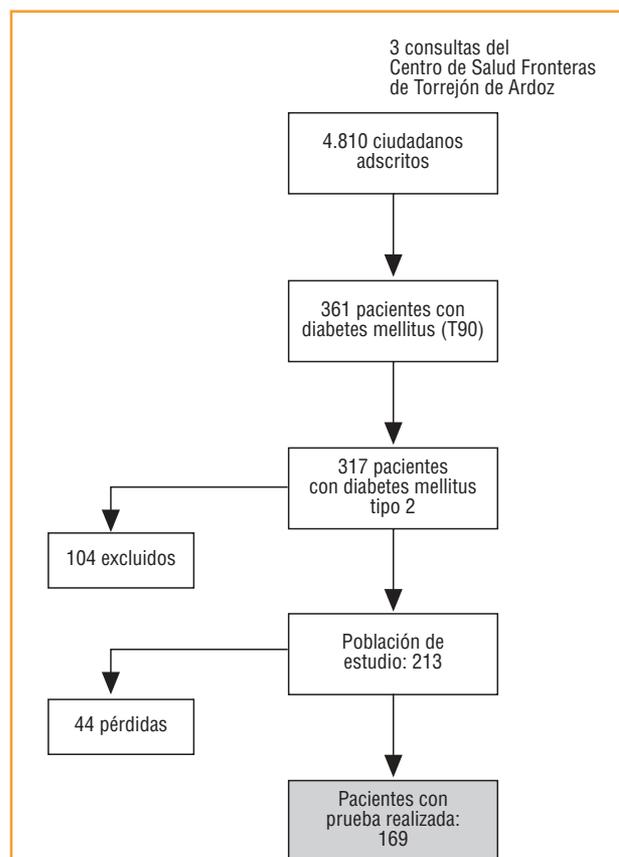
autónoma cardiovascular en el paciente diabético, se encuentran las de Swing, que engloban la maniobra de Valsalva, la respuesta a la respiración profunda y la respuesta al ortostatismo⁶. Para algunos autores, la prueba de la respuesta a la respiración profunda es la más importante para el diagnóstico¹⁶, si bien el test de respuesta al ortostatismo ha sido recomendado, entre otros, por Vinik et al⁷. Además, es de sencilla realización y evaluación con los medios de los que se dispone en las consultas de atención primaria.

Por estos motivos, se consideró necesario determinar en nuestro medio la prevalencia de NAD en pacientes con diabetes tipo 2 y estudiar si existe alguna relación entre el desarrollo de la NAD y el tiempo de evolución de la diabetes, el tratamiento, el sexo y la edad.

Métodos

Diseño del estudio

Estudio observacional, descriptivo y transversal.



Esquema general del estudio

Neuropatía autonómica diabética diagnosticada en pacientes con diabetes tipo 2.

Emplazamiento

Se ha realizado en 3 consultas de medicina de familia del Centro de Salud Fronteras de Torrejón de Ardoz, pertenecientes al Área 3 de Atención Primaria de Madrid.

Sujetos y variables de estudio

De los 4.810 individuos adscritos a las 3 consultas participantes (fuente: base de datos de la tarjeta sanitaria individual, 2005), se seleccionaron los pacientes con registro en historia clínica informatizada del episodio T90 de la Clasificación Internacional de Atención Primaria (CIAP), que incluye todas las formas de diabetes. Se consultó la historia clínica de los 361 pacientes incluidos en los listados para extraer los datos de aquellos que habían sido diagnosticados de diabetes tipo 2 (317 pacientes). Se excluyeron 104 pacientes por estar inmovilizados, por presentar arritmias o por estar en tratamiento con fármacos con efectos cronotrópicos. De los 213 pacientes con diabetes tipo 2 estudiados, 169 acudieron a realizarse la prueba diagnóstica. El período de recogida de datos fue el comprendido entre enero y abril de 2006.

Fuentes de información

Explotación de la base de datos para extraer los listados de pacientes con diabetes. Historia clínica del programa «Oficina Médica Informatizada en Atención Primaria» (OMI-AP) y anamnesis del paciente.

Definiciones, métodos de medida de las variables principales y recogida de datos

Se recogieron las siguientes variables: edad (años); sexo (varón/mujer); años de evolución desde el diagnóstico de diabetes (según anamnesis realizada al paciente en el momento de la prueba); tratamiento: medidas higiénico-dietéticas (exclusivamente), antidiabéticos orales (ADO) e insulina asociada o no a ADO; registro en historia clínica del diagnóstico de NAD (sí/no).

También se realizó el test de respuesta de la frecuencia cardíaca al ortostatismo, con resultados normal, límite o patológico. Esta prueba consiste en registrar un electrocardiograma (ECG) continuo con el paciente en decúbito supino, adoptando posteriormente la bipedestación. En el ECG continuo se mide el intervalo R-R' (en ms) en el latido 30 después del ortostatismo y se divide entre el intervalo R-R' del latido 15 (cociente R-R'30:15)^{6,15}.

En pacientes sanos se produce un aumento de la frecuencia cardíaca al adoptar la bipedestación, que es máximo en el latido 15, y que se sigue de una disminución de la frecuencia cardíaca, que es máxima en el latido 30. En pacientes con NAD sólo se produce el incremento de la frecuencia y no la disminución posterior^{6,17}. La interpretación del cociente R-R'30:15¹⁷ fue la siguiente:

Individuos no afectados. El R-R'30:15 debe ser igual o mayor a 1,04 (normal)

Individuos afectados. El R-R'30:15 será menor o igual a 1,00 (patológico)

Individuos límite. El R-R'30:15 oscila entre 1,01 y 1,03.

Se define como pérdidas la población que debía ser estudiada y a la que no se realiza la prueba (n = 44). Los motivos por los que no se realizó la prueba se clasificaron en: problemas administrativos (dificultades para contactar con los pacientes), pacientes que no desearon participar y pacientes con otras circunstancias que les impedían acudir (desplazados temporalmente, ingresos, etc.).

Estrategia de análisis

Se utilizan medidas descriptivas para sintetizar y presentar las variables cuantitativas y cualitativas. Se aplican las pruebas de normalidad (Kolmogorov-Smirnov). Se estima la prevalencia de NAD mediante el test de respuesta al ortostatismo y otros porcentajes con su intervalo de confianza (IC) del 95% y medias con sus desviaciones estándar (DE). También se estima la prevalencia de NAD para los diferentes grupos de las variables sexo y tratamiento con su IC del 95%. Se comprueba la relación bivariada entre las variables estudiadas mediante las pruebas estadísticas adecuadas según el tipo de variable y su distribución: pruebas no paramétricas (test de la χ^2 de Pearson, de la U de Mann-Whitney y de Kruskal-Wallis) y paramétricas (prueba de la t de Student y ANOVA).

Las pruebas estadísticas se realizan mediante contraste bilateral, con una confianza del 95%.

Los datos se analizan utilizando los programas estadísticos SPSS[®] versión 14 y Epidat versión 3.0.

Resultados

Las características de los pacientes del estudio se describen en la tabla 1, en la que se detalla que la prueba no pudo realizarse en un 21% de la población seleccionada.

La prevalencia de NAD obtenida mediante el test de respuesta al ortostatismo fue del 56,2% (95 pacientes con cociente R-R'30:15 patológico), del 75,7% si se incluyen los pacientes con cociente R-R'30:15 límite (tabla 2). Estos datos contrastan con el 1,8% de pacientes con diagnóstico explícito de NAD encontrado en las historias clínicas revisadas (3 pacientes).

Estudiada la relación entre el resultado de la prueba de la respuesta de la frecuencia cardíaca al ortostatismo y las variables sexo, edad, tipo de tratamiento y tiempo de evolución de la diabetes, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (tabla 2).

De todas las relaciones entre las variables estudiadas, únicamente la media de años de evolución de la enfermedad en los pacientes a quienes no se realizó la prueba resultó ser

TABLA 1

| | Pacientes con prueba realizada (n = 169) | Pérdidas (n = 44) | p |
|---|--|-------------------|-------|
| Edad ^a (media ± DE) | 67 ± 11,2 | 65 ± 11,6 | 0,377 |
| Tiempo de evolución ^b (media ± DE) | 7,8 ± 6,8 | 5,5 ± 4,5 | 0,031 |
| Sexo, n.º (%) | | | |
| Varones | 86 (50,9) | 27 (61,4) | 0,215 |
| Mujeres | 83 (49,1) | 17 (38,6) | |
| Tratamiento, n.º (%) | | | |
| Dieta | 42 (24,9) | 9 (20,5) | 0,545 |
| ADO | 92 (54,4) | 28 (63,6) | |
| Insulina | 35 (20,7) | 7 (15,9) | |

ADO: antidiabéticos orales; DE: desviación estándar.

^aResultado de la prueba de la t de Student bajo el supuesto de homogeneidad de variancias.

^bResultado de la prueba de la U de Mann-Whitney.

TABLA 2

| | Patológico (n = 95) | Límite (n = 33) | Normal (n = 41) | p |
|---|----------------------|----------------------|----------------------|-------|
| Prevalencia global, % (IC) | 56,2 (48,4-64,0) | 19,5 (13,3-25,8) | 24,3 (17,5-31,0) | |
| Edad ^a (media ± DE) | 68 ± 10,7 | 66 ± 11,9 | 65 ± 11,7 | 0,453 |
| Tiempo de evolución ^b (media ± DE) | 7,7 ± 6,6 | 7,3 ± 4,9 | 8,4 ± 8,6 | 0,920 |
| Según sexo, n (%; IC) | | | | |
| Varones | 45 (52,3; 41,2-63,4) | 22 (25,6; 15,8-35,4) | 19 (22,1; 12,7-31,4) | 0,129 |
| Mujeres | 50 (60,2; 49,1-71,4) | 11 (13,3; 5,4-21,2) | 22 (26,5; 16,4-36,6) | |
| Según tratamiento, n (%; IC) | | | | |
| Dieta | 22 (52,4; 36,1-68,7) | 11 (26,2; 11,7-40,7) | 9 (21,4; 7,8-35,0) | 0,253 |
| ADO | 56 (60,9; 50,4-71,4) | 17 (18,5; 10,0-27,0) | 19 (20,7; 11,8-29,5) | |
| Insulina | 17 (48,6; 30,6-66,6) | 5 (14,3; 4,8-30,3) | 13 (37,1; 19,7-54,6) | |

ADO: antidiabéticos orales; DE: desviación estándar; IC: intervalo de confianza del 95%.

^aLa edad sigue una distribución normal: resultado del ANOVA de un factor bajo el supuesto de homogeneidad de variancias.

^bEl tiempo de evolución no sigue una distribución normal: medias del tiempo de evolución en cada grupo y resultado de la prueba de Kruskal-Wallis.

TABLA 3

Descripción de los motivos por los que los pacientes con diabetes tipo 2 no se realizaron la prueba (n = 44)

| | No desean participar | Problemas administrativos | Resto | p |
|---|----------------------|---------------------------|-----------|-------|
| Edad ^a , media ± DE | 70 ± 11,3 | 61 ± 8,7 | 65 ± 13,6 | 0,350 |
| Tiempo de evolución ^b (media ± DE) | 6,4 ± 6,6 | 4,8 ± 3,2 | 5,3 ± 3,4 | 0,705 |
| Según sexo, n (%) | | | | |
| Varones | 7 (53,8) | 11 (68,8) | 9 (60) | 0,708 |
| Mujeres | 6 (46,2) | 5 (31,3) | 6 (40) | |
| Según tratamiento, n (%) | | | | |
| Dieta | 0 | 4 (25) | 5 (33,3) | NA |
| ADO | 12 (92,3) | 8 (50) | 8 (53,3) | |
| Insulina | 1 (7,7) | 4 (25) | 2 (13,3) | |

ADO: antidiabéticos orales; DE: desviación estándar; NA: no aplicable.

^aLa edad sigue una distribución normal: resultado del ANOVA de un factor bajo el supuesto de homogeneidad de variancias.

^bEl tiempo de evolución no sigue una distribución normal: medias del tiempo de evolución en cada grupo y resultado de la prueba de Kruskal-Wallis.

significativamente más baja que en los que ésta pudo hacerse (tabla 1).

Los motivos por los que se produjeron pérdidas fueron: en 13 pacientes porque no desearon participar (29,5%), en 16 por problemas administrativos (36,4%), en 10 por causa desconocida (22,7%), y en 5 pacientes por otras circunstancias (desplazamiento, ingreso en hospital y esguince). No se encontraron diferencias en las variables estudiadas para los distintos motivos que ocasionaron la pérdida de pacientes (tabla 3).

Discusión

Limitaciones del estudio

Existe controversia sobre el método diagnóstico de la NAD. Ewing et al proponen diagnosticarla con uno o más resultados patológicos en las pruebas de maniobra de Valsalva, respuesta a la respiración profunda y respuesta al ortostatismo^{6,18}.

Entre éstas, la prueba de respiración profunda es la recomendada por numerosos autores¹⁶. En este estudio se decidió utilizar el test de respuesta al ortostatismo, por su sencilla aplicación en atención primaria y porque tiene valores similares de sensibilidad (0,93), especificidad (0,93), valor predictivo positivo (VPP) (0,92) y valor predictivo negativo (VPN) (0,93) que los de la prueba de la respiración profunda⁷.

El elevado porcentaje de pérdidas (21,5%) puede deberse, en parte, a que los pacientes fueron citados para la realización de la prueba fuera del horario habitual de consulta. Para garantizar que los pacientes estudiados y las pérdidas sean comparables, se analizaron posibles diferencias en cuanto a las variables de las que se disponía, sin que se hayan encontrado datos relevantes, salvo el tiempo de evolución de la diabetes. Éste se recogió preguntando directamente al paciente, lo que puede ocasionar errores en la recogida de la información por sesgos de memoria o por falta de conciencia de la enfermedad.

Por último, existe una sospecha no documentada de que la ausencia de diagnóstico explícito de NAD en las historias clínicas

pueda deberse a la falta de registro y no sólo al infradiagnóstico.

Comparación con literatura científica

Hasta el momento, en la literatura consultada no se han hallado estudios sobre NAD diagnosticada en nuestro medio, por lo que no se ha podido contrastar los resultados obtenidos.

Sender et al¹⁹ realizaron un amplio estudio sobre 1.432 pacientes con diabetes tipo 2, en el que se encontró un 3% de NAD diagnosticada entre las complicaciones clínicas descritas y registradas en la historia clínica.

Según diferentes autores, los datos de prevalencia de NAD oscilan entre el 50 (Valensi et al) y el 73% (Vinik et al)^{6,13}.

Aplicación práctica de los resultados

La atención a los pacientes diabéticos ocupa gran parte del trabajo desarrollado en atención primaria. La NAD es una complicación prevalente, cuyas manifestaciones suponen

Lo conocido sobre el tema

- La neuropatía autonómica diabética se diagnostica de forma insuficiente.
- Esta complicación determina un notable incremento en la morbimortalidad de los pacientes.
- No se han encontrado datos de prevalencia en nuestro medio.

Qué aporta este estudio

- La neuropatía autonómica diabética pasa inadvertida (infradiagnóstico y/o infrarregistro) en la valoración del paciente con diabetes tipo 2.
- Es conveniente incorporar en las guías y protocolos de actuación en el paciente con diabetes una anamnesis detallada y alguna prueba objetiva que permita identificar esta complicación.

una merma significativa en la calidad de vida de los pacientes a causa de su afectación multisistémica. Así pues, sería importante incorporar de forma explícita en las guías y protocolos de actuación sobre el paciente con diabetes una anamnesis y una descripción pormenorizada de los síntomas, e incluir algún test objetivo que permita identificarla. Además, se podrían poner de manifiesto síntomas, habitualmente no consultados, que pueden ser abordados con medidas higiénico-dietéticas o con medicación, como son la disfunción eréctil o los trastornos de la sudoración, entre otros. También permitiría relacionar cuadros inespecíficos, que determinan largos procesos diagnósticos, con complicaciones de la diabetes como la diarrea crónica o la hipotensión ortostática.

Por esta razón, la mejora en el diagnóstico de esta complicación de la diabetes, con frecuencia olvidada, así como su inclusión en protocolos de atención primaria, permitirían intensificar el control metabólico de estos pacientes y mejorar el pronóstico de la enfermedad.

Bibliografía

1. Goday A. Epidemiología de la diabetes y sus complicaciones no coronarias. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55:657-670.
2. American Diabetes Association. Implications of the United Kingdom Prospective Study. Clinical Practice recommendations. *Diabetes Care.* 1999;22 Suppl 1:S27-31.
3. Gedap S. Guía para el tratamiento de la diabetes tipo 2 en la Atención Primaria. Madrid: Harcourt; 2000.
4. Grupo de Diabetes SAMFyC. Guía de Diabetes para Atención Primaria. Disponible en: <http://www.cica.es/aliens/samfyc/guia1.htm>
5. Vinik AI, Erbas T. Recognizing and treating diabetic autonomic neuropathy. *Cleve Clin J Med.* 2001;68:928-44.
6. Vinik AI, Erbas T. Cardiovascular autonomic neuropathy: diagnosis and management. *Curr Diab Rep.* 2006;6:424-30.
7. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care.* 2003;26:1553-79.
8. Ortega C. Tratamiento de la neuropatía autonómica diabética. *FMC.* 2005;12:618-30.
9. Bruna J, Navarro X. Neuropatía autonómica en la diabetes mellitus. *Rev Neurol.* 2005;40:102-10.
10. Ewing DJ, Boland O, Neilson JM, Cho CG, Clarke BF. Autonomic neuropathy, QT interval lengthening, and unexpected deaths in male diabetic patients. *Diabetologia.* 1991;34:182-5.
11. Ewing DJ. Diabetic autonomic neuropathy and the heart. *Diabetes Res Clin Pract.* 1996;30 Suppl:31-36.
12. Ziegler D. Diabetic autonomic neuropathy. Cardiac sympathetic dysinnervation, QT interval prolongation, and mortality. *Clin Auton Res.* 2002;12:349-52.
13. Valensi P, Parié J, Attali JR, and the French Group for Research and Study of Diabetic Neuropathy. Cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients: influence of diabetes duration, obesity, and microangiopathic complications. *The French Multicenter Study. Metabolism.* 2003;52:815-20.
14. Aring AM, Jones DE, Falko JM. Evaluation and prevention of diabetic neuropathy. *Am Fam Phys.* 2005;71:2123-8.
15. Asakawa H, Onishi M, Hayashi I, Fukuda A, Tokunaga K. Comparison between coefficient of R-R interval variation and gastric emptying in type 2 diabetes mellitus patients. *J Gastroenterol Hepatol.* 2005;20:1358-64.
16. May O, Arildsen H. Assessing cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes mellitus. How many tests to use? *J Diab Compl.* 2000;14:7-12.
17. Márquez MF, Sobrino A, Vallejo M, Hermosillo AG, Guzmán C, Férrez-Santander SM, et al. Valoración diagnóstica de la función autónoma cardiovascular en el paciente con diabetes mellitus. *Rev Invest Clin.* 2003;55:606-15.
18. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care.* 1985;8:491-8.
19. Sender MJ, Vernet M, Larrosa P, Tor E, Foz M. Características sociodemográficas y clínicas de una población de pacientes con diabetes mellitus. *Aten Primaria.* 2002;29:474-80.