

DISEÑO DE UNA BASE DE DATOS PARA EL DIAGNÓSTICO PRECOZ DE LA NEUROPATÍA DIABÉTICA

L. Quintero¹, R. Parra¹, S. Wong¹, N. Antepara², D. Alemeida², G. Pasarriello¹.

¹Universidad Simón Bolívar, Grupo de Bioingeniería y Biofísica Aplicada.

²Hospital Universitario de Caracas, Servicio de Cardiología, Lab. Prueba de esfuerzo.
e-mail: luisannaqr@hotmail.com

RESUMEN

En el presente trabajo se propone un protocolo para evaluar a los pacientes con Diabetes Mellitus tipo II (DM) que presentan neuropatía autonómica cardíaca diabética (NACD). El diseño de la base de datos se fundamenta en la selección del protocolo clínico y de la plataforma de registro. El protocolo clínico consta del registro de ECG de esfuerzo y de parámetros de laboratorio. La plataforma escogida es ecgML. Bajo este protocolo se han recolectado actualmente, más de 20 registros de pacientes diabéticos con complicaciones cardíacas. Estos datos permitirán establecer una metodología para valorar el sistema nervioso autónomo, el sistema cardiovascular y el sistema de regulación de la glucosa en el paciente diabético

Palabras claves: Neuropatía Autonómica Diabética, prueba de esfuerzo, protocolo clínico, base de datos ecgML.

INTRODUCCIÓN

Los problemas del corazón son la principal causa de muerte entre los pacientes diabéticos, especialmente en aquellos que sufren de diabetes tipo 2 [1]. Esta patología es la quinta causa de muerte en Venezuela: se reporta para el año 2004 entre 1,5 y 3 millones de personas afectadas [2]. El Grupo de Bioingeniería y Biofísica Aplicada (GBBA), el Grupo de Computación en Medicina y Biología (GCMB) de la Universidad Simón Bolívar e investigadores del Hospital Universitario de Caracas (HUC) forman el Grupo de Diagnóstico y Modelaje de Neuropatía Cardíaca Diabética (DICARDIA). Este grupo tiene como objetivo desarrollar métodos que puedan ayudar a incrementar el valor diagnóstico de las pruebas clínicas en la neuropatía autonómica cardíaca. Dicho proyecto se divide en tres etapas. La primera etapa consiste en el diseño del protocolo clínico bajo el cual se llevará a cabo la recolección de datos y desarrollo de una base de datos; la segunda etapa consiste en la extracción y análisis de parámetros de las variables recolectadas y la tercera etapa es la representación de los conocimientos a partir de estos modelos. Este trabajo está enmarcado en la primera etapa de DICARDIA y consiste en desarrollar un protocolo basado en pruebas no invasivas, utilizando como fuente procedimientos rutinarios realizados en el (HUC). Para establecer una metodología con el objeto de valorar el sistema nervioso autónomo, el sistema cardiovascular y el sistema de regulación de la glucosa en el paciente diabético y al mismo tiempo conocer los procesos subyacentes involucrados en la enfermedad diabética, así como contribuir a la solución de un problema de salud pública en nuestro país.

El diseño parte de una revisión bibliográfica extensa de las manifestaciones clínicas de la neuropatía autonómica

cardiovascular en pacientes diabéticos. A partir de este estudio se determina el conjunto de pruebas a realizar: registros de Electrocardiograma (ECG) durante esfuerzo físico y parámetros de laboratorio obtenidos de la historia médica. Adicionalmente se incluirán las variables relevantes para el estudio (Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca, segmento ST, intervalo QT) utilizando los algoritmos de procesamiento de señales, desarrollados en el GBBA. Los datos resultantes de la aplicación del protocolo son almacenados en una plataforma de base de datos ecgML.

En la sección siguiente se presentan las bases médicas de la neuropatía diabética y los exámenes clínicos realizados de rutina a los pacientes diabéticos con complicaciones cardíacas. Luego se detalla la plataforma de almacenaje de la base de datos. A continuación se presenta la justificación y descripción del protocolo diseñado y finalmente se muestran los resultados y conclusiones.

La Neuropatía autonómica cardiovascular

La neuropatía autonómica cardiovascular es el resultado de lesiones en las fibras del sistema nervioso autónomo que inervan al corazón y los vasos sanguíneos, llevando a trastornos del control de la frecuencia cardíaca y la dinámica vascular [3].

Los síntomas y señales de la neuropatía autonómica cardiovascular son:

-Taquicardia en reposo y carencia de variabilidad del ritmo cardíaco durante la respiración profunda o el ejercicio físico; está asociada con un alto riesgo de enfermedades coronarias en pacientes con o sin diabetes mellitus [4,5].

-Intolerancia al ejercicio: los pacientes con neuropatía autonómica cardíaca muestran una reducida respuesta de la frecuencia cardíaca y de la presión sanguínea durante el ejercicio [6].

-Una prolongación del intervalo QT: este es un segmento electrocardiográfico cuya prolongación puede conducir a un mayor riesgo de arritmias cardíacas fatales o no fatales [7].

-Patrón circadiano anormal de la presión arterial: la presión sanguínea, normalmente, se eleva en las primeras horas de la mañana y después se reduce de manera progresiva en el resto del día. El paciente diabético pierde esta variación circadiana [8].

-Hipotensión ortostática: es una diferencia entre la presión arterial estando sentado o en posición sedente y la presión arterial de pie < 30 mmHg. Clínicamente se acompaña de síntomas tales como: vertigo, debilidad, desaliento, visión borrosa, dolor en la parte posterior de la cabeza y pérdida de la conciencia [9].

Los exámenes que se le van a aplicar a los pacientes para el desarrollo de este estudio son las siguientes:

Pruebas de Ewing: son cinco pruebas reflejas cardiovasculares no invasoras simples, las cuales permiten determinar la frecuencia cardíaca y la presión arterial en diferentes condiciones. Estas son: respuesta de la frecuencia cardíaca, respuesta de la frecuencia cardíaca de pie, maniobra de Valsalva, respuesta de la presión arterial de pie y respuesta de la presión arterial con ejercicio isométrico, válidas como marcadores específicos de la neuropatía autonómica. Actualmente se consideran otros factores tales como: edad del paciente, sedentarismo, hábito tabáquico y la ingesta de sustancias tales como cafeína, drogas antidepressivas, antihistamínicos, antitusígenos y diuréticos que pueden, en diferentes grados, alterar el sistema nervioso autonómico cardiovascular. [10,11].

Prueba de esfuerzo (PE): es un estudio no invasivo que se realiza para evidenciar isquemia miocárdica y la enfermedad arterial coronaria. (Fig.1). La evaluación de la fidelidad de esta prueba se hace en términos de su sensibilidad (porcentaje de pacientes clasificados con enfermedades verificadas por otros métodos) y de su especificidad (porcentaje de sujetos clasificados como normales). Sus valores promedios están entre un 70 y 90% respectivamente. En una PE se evalúan los cambios en las variables fisiológicas del organismo ante el estrés del ejercicio físico y del electrocardiograma del sujeto [12]. Existen varias formas de realizar las pruebas de esfuerzo:

1) Banda sin fin o banda rodante.

2) Prueba con perfusión utilizando material radioactivo, generalmente derivados del tecnecio.

3) Prueba de esfuerzo en bicicleta estática.

La PE más eficiente es la convencional, en la que se hace caminar al paciente en una banda deslizante que va cambiando la velocidad y la pendiente de la plataforma según un protocolo preestablecido. El más utilizado es el

protocolo de Bruce y en el HUC se le hizo una modificación de tres minutos de calentamiento [13].

El resultado de la PE puede ser positiva, negativa o no concluyente. Se considera que una PE es positiva cuando:

-Se observa una depresión del segmento ST, horizontal o descendente y mayor de 0.08 segundos de duración.

-Existe un desnivel negativo ascendente lento del segmento ST mayor de 0.2 mv o más, por debajo de la línea isoléctrica que dure más de 0,08 seg.

-Existe un desnivel positivo, horizontal o ascendente de 0.2 mv o más de amplitud en complejos QRS que no tienen ondas Q patológicas (indicativo de infarto del miocardio antiguo).

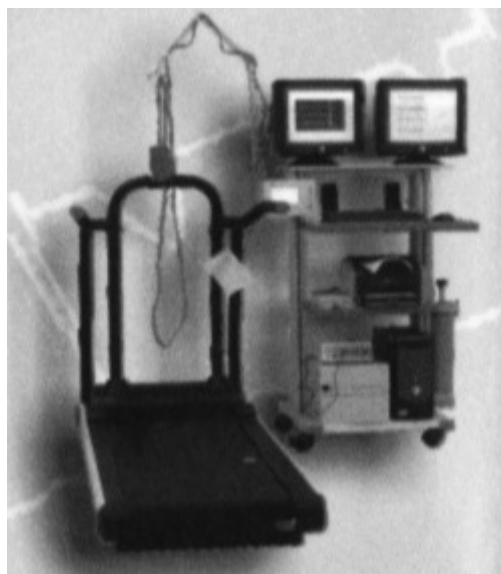


Fig.1 Equipo de Prueba de Esfuerzo

Pruebas de Laboratorio: debido a su condición, los pacientes diabéticos deben mantener un control periódico de los parámetros sanguíneos más susceptibles de sufrir alteraciones [14]. Para este protocolo se tomarán en cuenta los siguientes:

-Hemoglobina Glicosilada (HbA1c): mide el promedio de los niveles de glucosa o azúcar en la sangre durante los últimos 3 meses; su valor debe estar por debajo de 7%.

-Glicemia: valor de la glucosa en sangre. En pacientes compensados debe ser $<$ de 130 mg/dl.

-Colesterol: Es una sustancia grasa presente en todas las células del organismo, que llega a las células a través del torrente circulatorio, transportado por las lipoproteínas. Dos de las lipoproteínas más importantes son las de alta y baja densidad (LDL-c y HDL-c). Los valores normales son los siguientes y deben ser chequeados una vez al año: LDL-C: < 100 mg/dl, HDL-C: > 40 mg/dl para hombres y > 50 mg/dl para mujeres.

-Triglicéridos: Son grasas livianas que suministran energía a los músculos, son transportadas por las lipoproteínas y su

valor debe de ser <150 mg/dl. Se debe evaluar una o dos veces al año.

Base de datos

En bioingeniería, la base de datos es interpretada como una colección de señales que son obtenidas usando un protocolo clínico definido. A menudo, una base de datos incluye señales de un solo tipo en particular, como lo es el electrocardiograma (ECG), pero del mismo modo puede contener varios tipos de señales. La plataforma de la base de datos a utilizar es ecgML.

La plataforma es un lenguaje de marcado para la adquisición de datos y análisis de los electrocardiogramas. Es una aplicación y un formato de soluciones independientes, los cuales ayudan a facilitar el intercambio y análisis de la información de los electrocardiogramas basados en las ventajas del formato XML (comunicación de datos, migración de datos y aplicaciones Web) [15]. Es una propuesta que surgió como alternativa económica para formatos existentes, organización estructurada y la representación de los mismos provee simultáneamente al lector, información acerca de los registros y formas de ondas del ECG. El navegador se puede adquirir desde Internet gratuitamente ya que es un software libre y es ejecutable con Java. Este es un lenguaje de programación con el que se puede realizar cualquier tipo de programa; es independiente de la plataforma, es decir, que puede funcionar en cualquier computadora puesto que se ha creado un algoritmo de Java para cada sistema que hace de puente entre el sistema operativo y el programa de Java, permitiendo que este último se entienda perfectamente. A continuación se presenta en la tabla I las diferencias entre formatos existentes, FDA XML y el ecgML.

FDA XML	ecgML
Todos los elementos del XML necesitan ser derivados de los vocabularios y códigos HL7-R-MIM, ocasionando un formato menos legible.	Incorpora tanto datos relevantes como su descripción, permitiendo un formato más legible entre humano y máquina.
Requiere adecuado entendimiento de la filosofía del HL7.	Es flexible, fácil y sencillo de entender e interpretar.
Necesita encontrar los requerimientos del HL7.	Las estructuras de los registros y su contenido pueden ser modificados en cualquier momento.

Tabla I Diferencias entre formatos existentes y ecgML

METODOLOGÍA

El diseño de la base de datos amerita la selección de dos agentes fundamentales: el protocolo clínico, y la selección de la plataforma.

De la diversidad de pruebas que se encuentran disponibles en el servicio de cardiología, se eligió la prueba de esfuerzo debido a que se obtiene el ECG, la frecuencia cardíaca y la presión arterial en diferentes condiciones posturales (decúbito, ortostatismo y ejercicio), lo cual es sumamente interesante desde el punto de vista del modelaje de sistemas ya que permite obtener información de diversos estados.

La Plataforma de ecgml permite visualizar el ECG crudo, los datos demográficos y clínicos del paciente. Está compuesto por dos herramientas:

- 1) El ecgML generador se utiliza para construir los niveles de información de la base de datos representándolos de manera jerárquica.
- 2) El ecgML navegador incluye un panel que permite la navegación amigable de la interfaz gráfica. En la parte superior de la misma hay tres *comandos File, Windows y Help*, el *File* permite abrir y cerrar los archivos de XML, el *Windows* permite abrir los archivos mas recientes y el *Help* muestra las la versión del ecgML que se está trabajando.

Una vez definidos estos dos agentes se procedió a la recolección de datos. El protocolo clínico fue controlada y supervisada por el personal médico del servicio de cardiología del HUC y se realizó bajo el siguiente esquema:

1. Selección del Sujeto:

1a) Los pacientes que se incluyen para este estudio deben cumplir con los siguientes criterios: diabéticos tipo II, con edades entre 35 y 65 años, sin impedimento físico para caminar o correr y tener una solicitud del estudio hecha por un cardiólogo. Estos pacientes a su vez pueden ser asintomáticos (sin enfermedad cardiovascular evidente actual) y sintomáticos (con enfermedad cardiovascular evidente actual). Estos dos grupos a su vez van a ser comparados con un grupo control de individuos sanos.

1b) Consentimiento informado: El sujeto antes de realizar la prueba, firma un consentimiento informado el cual explica las condiciones de la prueba, su utilidad e importancia y los posibles riesgos que se pueden correr al ejecutarla. De esta manera se autoriza su realización

2. Registro de datos:

2a) Registro de los datos demográficos y clínicos del paciente.

2b) Registro del ECG de esfuerzo mediante el sistema de pruebas de esfuerzo Ergocid AT Plus con una frecuencia de muestreo de 500 Hz, una resolución de 12 bits por registro y 12 canales simultáneos. El protocolo para realizar este estudio es el de Bruce modificado que consta de 5 etapas de 3 minutos de duración cada una. La prueba comienza a

una velocidad de 1.7 mph con una inclinación de 10 grados hasta alcanzar paulatinamente en la última etapa una velocidad de 5 mph y una inclinación de 18 grados. En la tabla 2 se muestra el protocolo de Bruce utilizado en el HUC.

Etapa	mph	Inclinación %	Duración	Tiempo acum.
0	1,7	0	3	3
I	1,7	10	3	6
II	2,5	12	3	9
III	3,4	14	3	12
IV	4,2	16	3	15
V	5,0	18	3	18
VI	5,5	20	3	21
VII	6,0	22	3	24

Tabla II. Protocolo de Bruce modificado del HUC.

2c) Registro del reporte de la prueba de esfuerzo: incluyen un ECG de 12 derivaciones realizado al tercer minuto de cada etapa y toma de la presión arterial en el 2º minuto. Además se registran los parámetros de capacidad física y el diagnóstico médico.

2d) Registro de los parámetros de laboratorio: A cada paciente se le realizan pruebas de laboratorio para obtener los siguientes parámetros: HbA1c, Glicemia, Triglicéridos y Colesterol total y LDL-C, HDL-C.

3) Todos los datos recolectados son incorporados en la base de datos ecgML. Este formato impreso (Fig. 2), recoge los datos que aporta la entrevista: datos demográficos y resultados de laboratorio. Además aporta el resultado de las pruebas de esfuerzo y los diagnósticos médicos del paciente en estudio. Es innovador al presentar el formato digital (donde se representa gráficamente y se guardan las señales de ECG cruda utilizando la plataforma de ecgML), mostrando una estructura de jerarquía del XML Fig.3. Las ventanas pueden ser expandidas y minimizadas en cualquier nivel. Los nodos marcados por un rectángulo almacenan cualquier atributo. El Panel de forma de onda muestra una señal de ECG de todos los canales adquiridos en el panel de estructura, permitiéndoles a los futuros usuarios seleccionar el de su mayor agrado para trabajar.

Se ha diseñado un generador en matlab, en donde se descarga la información obtenida del formato impreso o directamente obtenido los datos del paciente, con la finalidad de convertir el formato de matlab en un formato XML para ser visualizado en la plataforma de ecgML.

RESULTADOS Y CONCLUSIONES

El trabajo, hasta ahora desarrollado, comprende el diseño del protocolo para el registro de datos de pacientes con NACD, correspondiente a la fase inicial de un trabajo más extenso. Se dispone actualmente de 26 registros con complicaciones cardíacas. Los resultados obtenidos hasta el momento se basan en la recolección de la data digital de

ECG y su almacenamiento en la plataforma ecgML. Culminada la adquisición, se realizarán las estadísticas y procesamiento de señales a la data.

Se estima incluir al menos 60 pacientes diabéticos y un grupo control de sujetos sin patología cardíaca conocida, con ECG de reposo, sin alteraciones y sin hallazgos patológicos cardiovasculares en la valoración clínica.

El ecgML permite relacionar de una manera amigable y en una sola interfaz: gráficas, datos y anotaciones que pueden ser utilizados por múltiples usuarios.

Las pruebas empleadas para este trabajo son no invasivas y de fácil implementación permitiendo, ejecutar las siguientes fases del proyecto de DICARDIA. En trabajos futuros se presentará la extracción de los parámetros, lo cual, permitirá determinar el grado de asociación entre los parámetros que permitan expresar su utilidad diagnóstica en la neuropatía autonómica cardíaca diabética.

Formato impreso de un formulario de datos de paciente y prueba de esfuerzo. El formulario incluye campos para datos personales (Nombre, Sexo, Fecha de nacimiento), historial (Hospitalidad, Estado, Ciudad), Tlf. Hab., Tlf. Cel., correo electrónico, Dirección, Peso (Kg), Edad, Talla, IMC, y Protocolo Clínico (HC, Prueba (ID) N., ECG N., FC, FCM, Referido por). También incluye campos para Diabetes Tipo, Pac. Insulina, Pac. control, y Exámenes de Lab. (Fecha, Hora, Glicemia, TGCE, HDL-C, LDL-C, Valores). Una tabla de exámenes de laboratorio muestra un resultado de Glicemia.

Fig. 2 Formato impreso.

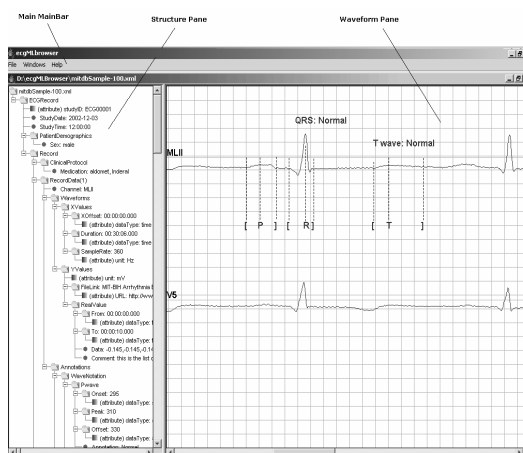


Fig. 3 Plataforma de ecgML.

AGRADECIMIENTOS

Al programa de financiamiento del Decanato de Postgrado de la Universidad Simón Bolívar y los sujetos que forman parte de la base de datos.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Vinik, A, Erbas, T. (2001); *Recognizing and treating diabetic autonomic neuropathy*. Cleveland Clinic Journal of Medicine. Vol 68: 928-944.
- [2] Rivas, A. (2004); *Diabetes en Venezuela*. Ministerio de Sanidad y Desarrollo Social.
- [3] Vinik AI, Mitchell BD, Leicher SB, Wagner AL, O'Brian JT, Georges LP (1995). Epidemiology of the complications of diabetes. In: Leslie RDG, Robbins DC, editors. *Diabetes: Clinical Science in Practice*. Cambridge: Cambridge University Press, 221–287.
- [4] May O, Arildsen H, Damsgaard EM, Mickley H. (2000) *Cardiovascular autonomic neuropathy in insulin-dependent diabetes mellitus: prevalence and estimated risk of coronary heart disease in the general population*. J Intern Med; vol. 248:483–491.
- [5] Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. (1980); *The natural history of diabetic autonomic neuropathy*. Q J Med 49:95–108.
- [6] Roy TM, Peterson HR, Snider HL, Cyrus J, (1989); *Autonomic influence on cardiovascular performance in diabetics subjects*. AM j Med vol. 87:382-388.
- [7] Veglio M, Borra M, Stevens LK, Fuller JH, Perin PC. (1999); The relation between QTc interval prolongation and diabetic complications. The EURODIAB IDDM Complications Study Group. *Diabetologia*, vol. 42:68–75.
- [8] Nakano S, Uchida K, Kigoshi T, et al. (1991); *Circadian rhythm of blood pressure in normotensive NIDDM subjects: its relationship to microvascular complications*. Diabetes Care. vol 14:707–711.
- [10] Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF: The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care* 8:491–498, 1985
- [11] Hansen KW. Diurnal blood pressure profile, autonomic neuropathy and nephropathy in diabetes. *Eur J Endocrinol* 1997; 136:35–36.
- [12] Wong, S. (1995) *Un Nuevo enfoque computarizado para la detección de la isquemia miocárdica*, Tesis de Maestría, Universidad Simón Bolívar, Coord. de Ing. Electrónica.
- [13] Almeida, D, Brandi, S. (1995) *Manual de Cardiología Clínica*. Caracas: Fondo Editorial. Acta Científica.
- [14] National Diabetes Education Program www.ndep.nih.gov April 2004
- [15] Wang, H, Azuaje F, Jung B, Black N. (2003): *A Markup Language for Electrocardiogram data acquisition and analysis (ecgML)*. *BMC Medical Informatic and Decision Making*. Vol 3, Numero 4, Disponible: <http://www.biomedcentral.com/1472-6947/3/4>.