

NEUROPATÍA AUTONÓMICA CARDÍACA

CARDIAC AUTONOMIC NEUROPATHY

LETICIA FERRO*, CONSTANZA POMA*, ANALÍA YAMAGUCHI*

*Carrera de Especialista en Nutrición Fundación Barceló
Correspondencia: analiayamaguchi@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

Según la *International Diabetes Federation* la Diabetes Mellitus (DM) es una de las enfermedades más frecuentes del mundo. Es la cuarta o quinta causa de muerte en la mayoría de países desarrollados y tiene dimensiones epidémicas en países en desarrollo. Es uno de los problemas sanitarios más exigentes del siglo XXI. Se calculó, a nivel mundial, en 2011 que 366 millones de personas tienen diabetes y que en el 2030, esta cifra llegará a 552 millones. Las proyecciones tienen en cuenta los cambios de la estructura de población y la urbanización, pero no incluyen explícitamente cambios en la prevalencia de factores de riesgo de diabetes.¹

Es sabido que la DM conlleva el riesgo de serias complicaciones y, teniendo en cuenta la prevalencia de esta enfermedad, resulta obligado prestar especial atención a cada una de estas complicaciones. Este hecho nos ha motivado a realizar esta revisión.

La Neuropatía Autonómica Cardíaca (NAC) es una de las complicaciones más serias y menos estudiadas de la DM, los informes de prevalencia varían ampliamente de acuerdo con los métodos de estudio empleados, los cuales oscilan entre el 10% y el 90% de los diabéticos examinados, afectando a una cuarta parte de los pacientes con DM1 y a un tercio de los que padecen DM2.²

La NAC representa una de las causas más importantes de morbilidad y de mortalidad en pacientes diabéticos y está asociada con un riesgo elevado de arritmias cardíacas y muerte súbita.³

Informes recientes de los principales ensayos clínicos establecen la importancia del control glucémico en relación al riesgo metabólico ya evidenciado en el estudio de Framingham^{4,5}, al igual que otros estudios, que han demostrado que la DM es un factor de riesgo para las enfermedades cardiovasculares. Del mismo modo, la DM aumenta la morbilidad y la mortalidad, siendo necesario considerar a los factores cardiovasculares como la primera causa de mortalidad en la DM 2. La NAC es, por lo tanto, una de las formas más comunes de disfunción autonómica en la DM, y también una de las anomalías asociadas con el control del

ritmo cardíaco y la dinámica vascular.

En el *Framingham Heart Study* se ha identificado la asociación entre la DM, el aumento del ventrículo izquierdo y el grosor de la pared del miocardio. Por otro lado, en el estudio *Framingham Offspring* se evidenció que los pacientes que no tenían antecedentes de infarto de miocardio, o insuficiencia cardíaca con mal control metabólico, tenían un aumento de la masa del VI.^{4,5,6,7}

El insatisfactorio estado de conocimiento de esta afección, se debe a los diferentes criterios empleados en la selección de las muestras, el relativo y escaso número de pacientes estudiados en diferentes regiones del mundo, que no permiten una visión más global del grado de afectación de esta complicación, y a su vez, la falta de consenso que existe con relación a una batería estandarizada de pruebas autonómicas cardíacas.

Frecuentemente la NAC es asintomática; sus manifestaciones clínicas se caracterizan por: anomalías en el control de la variación de la frecuencia cardíaca, así como alteraciones en el control de la tensión arterial ante exigencias fisiológicas. No obstante, el compromiso de la variabilidad de la frecuencia cardíaca es el indicador más precoz de NAC. Su presencia puede limitar la capacidad de ejercicio del individuo, e incrementar el riesgo de un evento cardiovascular durante la práctica.⁸

En una revisión de varios estudios epidemiológicos realizados, se observó que la mortalidad a los 5 años, es cinco veces mayor en pacientes diabéticos con NAC, que en aquellos sin esta complicación.⁹

El diagnóstico precoz de esta patología se realiza con las pruebas de Ewing, necesiéndose para ello personal capacitado, un software adecuado, y destacando que prácticamente ninguno de los centros de salud del país cuentan con estos materiales, siendo los mismos de elevado costo.

HISTORIA

Los síntomas de Neuropatía Diabética (ND) han sido reconocidos desde la antigüedad, durante la Edad Media, varios escritos hicieron mención de la DM, pero

ninguno en particular, de las complicaciones neurológicas, hasta que en el siglo XVII, Thomas Willis, le prestaría a estas una mayor atención.

En 1798, John Rollo, un cirujano de la artillería británica, sería el siguiente en estudiar la problemática de la DM, recomendando como tratamiento, una dieta baja en carbohidratos. Sus detalladas observaciones clínicas incluyeron síntomas consistentes con neuropatía autonómica diabética (NAD) "Su piel está sudorosa, su cara ruborosa, después de comer tiene dolor de estómago, el cual continúa a menudo media hora...". A pesar de sus observaciones, John Rollo falló en reconocer la relación directa entre la diabetes y el sistema nervioso; casi un siglo más tarde, Marchal de Calvi, en 1864, identificaría correctamente esta relación. Los trabajos que se produjeron al final del siglo XIX finalmente establecieron el concepto de neuropatía como complicación de la DM.

En 1884, Althaus confirmaría los descubrimientos de Calvi y enfatizaría el carácter nocturno del dolor, y unos años más tarde, Ross y Bury investigarían sistemáticamente los reflejos en 50 pacientes con DM.

Por su parte, Davies Pryce, también tiene un merecido reconocimiento por proveer el primer informe sobre cambios macro y microscópicos en nervios periféricos de pacientes diabéticos.

La era postinsulina (1921) condujo a una serie de estudios relacionados con neuropatía diabética: Wayne Rundles (1945) de la Universidad de Michigan, publicaría una revisión de los casos de neuropatía, destacando que sus observaciones fueron creando una base de pensamiento para sugerir que el desarrollo de la neuropatía dependía del grado de control glucémico. El trabajo de Rundles contribuyó significativamente al entendimiento de la NAD.

Stainess y Downie, en los años 60' comenzaron a usar pruebas sensitivas cuantitativas y estudios de conducción nerviosa. En 1959, Sven Erik Faberger, estudiando 356 casos de diabetes, presentaría una asociación entre neuropatía, retinopatía y nefropatía. En aproximadamente 50% de los casos se demostraron anomalías en la microvasculatura de los nervios, proponiendo de esta manera, la teoría de una patología microvascular subyacente.

Años más tarde, nuevas evidencias permitieron concluir que las teorías postuladas por los autores precedentes no alcanzaban a explicar en su totalidad los hallazgos anatómicos y clínicos, por lo que continuaría la investigación en este campo de las complicaciones neuropáticas de la DM.¹⁰

EPIDEMIOLOGÍA

Se estima que la DM afecta a 250 millones de personas en todo el mundo. La ND, incluyendo NAC, es la complicación más común en DM1 y DM2, y confiere alta

morbimortalidad a los pacientes diabéticos.

Como señalábamos previamente, en una revisión de varios estudios epidemiológicos, se observó que la mortalidad a 5 años es cinco veces superior en pacientes con NAC, al compararlos con aquellos sin esta complicación.⁹

Los informes de prevalencia de NAC varían enormemente dependiendo del criterio diagnóstico utilizado y de la población estudiada. Los rangos de prevalencia van desde el 10% al 90%. Los estudios que mencionan una prevalencia del 90% se basan en exámenes electrofisiológicos. En el clásico trabajo de Pirart, el 50% de los pacientes presentaba signos objetivos de neuropatía luego de 25 años de DM. Han habido pocos estudios que evaluaron la prevalencia de disfunción autonómica en pacientes diabéticos.

En una gran cohorte de pacientes con DM1 y DM2, Ziegler et al. utilizaron el test de variabilidad en la frecuencia cardíaca predeterminada y el análisis espectral del intervalo R-R; allí encontraron resultados patológicos en el 25.3% de los pacientes con DM1 y en el 34.3% de pacientes con DM2; la edad, el sexo y otros factores de riesgo también pueden influir en el desarrollo de NAC.⁹

En el 2007 se llevó a cabo un estudio en Perú para determinar la prevalencia de la neuropatía autonómica cardiovascular (NACV) y los factores que se asocian a su presentación, en pacientes con DM 2 que acudieron de manera regular al consultorio del servicio de Endocrinología del Hospital Nacional Cayetano Heredia. El estudio analizó una muestra compuesta por 81 pacientes a los cuales se les aplicaron cuatro pruebas para el diagnóstico de NACV: maniobra de Valsalva, razón 30/15, hipotensión ortostática y variación de la frecuencia cardíaca. Además se tomaron datos demográficos, metabólicos, patológicos y de complicaciones por la diabetes. Se aplicó el test *Michigan Diabetic Neuropatic Score* (MDNS) y electro-miografía para el diagnóstico de neuropatía periférica. Se dividió en dos grupos según la presencia o no de NACV y se buscaron diferencias. El grupo de pacientes con NACV presentó mayor tiempo de enfermedad ($10,36 \pm 6,88$ vs $6,32 \pm 6,75$; $p=0,008$), mayores niveles de glucemia en ayunas ($160,55 \pm 54,78$ vs $120,63 \pm 43,68$; $p=0,001$) y de hemoglobina glicosilada ($10,47 \pm 2,06$ vs $9,30 \pm 2,14$; $p=0,013$). No se hallaron diferencias significativas en las demás variables. Según este trabajo la frecuencia de NACV en pacientes con DM 2 es de 41,47%. Se asocia a niveles altos de glucosa en ayunas, hemoglobina glicosilada y mayor tiempo de evolución de la enfermedad.¹¹

Otro estudio realizado en el 2008 que se publicó en España, en el cual el objetivo fue determinar la prevalencia de neuropatía autonómica diabética (NAD) en pacientes con DM 2 mediante la realización de un test

cardiovascular; fue un estudio de observación, descriptivo y transversal, en el que a 169 sujetos se les realizó el test de respuesta al ortostatismo. 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: 1,04, límite: 1,01 a 1,03 y patológico: menor a 1), en dicho trabajo 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) sobre un total de 169 pacientes con DM2. El diagnóstico explícito de NAD encontrado en las historias clínicas revisadas fue del 1,8%. Se concluyó en este trabajo que la NAD pasa inadvertida en la valoración del paciente con diabetes.¹²

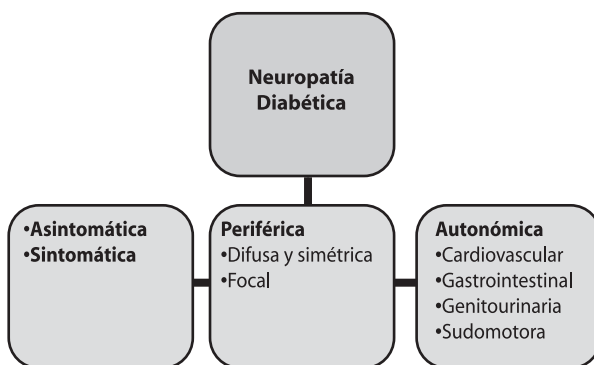
Evaluando los estudios presentados con anterioridad, resulta evidente que, a medida que se implementan nuevos métodos instrumentales para su diagnóstico, la prevalencia aumenta notoriamente. Además, a mayor tiempo de evolución de la DM y deterioro del control glucémico, mayor es la frecuencia de NAC, estableciéndose una asociación entre antigüedad de la enfermedad y la hiperglucemia, con incremento de la afección nerviosa.

CLASIFICACIÓN

La ND incluye síndromes clínicos y subclínicos con distintas manifestaciones, caracterizado por daño focal o difuso del sistema nervioso periférico, y/o autónomo. Se la ha clasificado de diversas maneras: de acuerdo con las fibras nerviosas afectadas, en motora y sensitiva; en relación con su topografía, en focal y difusa; o por la existencia de síntomas, en sintomática o asintomática.

En la práctica, según el Consenso de Neuropatía Diabética de la Sociedad Argentina de Diabetes de 2009, la ND se clasifica de la siguiente forma:

Consenso de Neuropatía Sociedad Argentina de Diabetes¹³



En más del 50 % de los casos la neuropatía es asinto-

mática, y el paciente de esta forma presentará complicaciones diagnosticadas tardíamente, algunas veces porque es silente, y otras, porque sus manifestaciones no resultan de fácil interpretación.

En este contexto, la DM es la causa más común de compromiso autonómico cardíaco y su presentación más habitual es la asintomática; las formas sintomáticas son raras y se observan en menos del 5% de los pacientes. Dado que el sistema nervioso autónomo (SNA) está compuesto por fibras amielínicas y de pequeño diámetro, su compromiso es precoz en la evolución de la enfermedad, por lo que es necesario buscar la afectación autonómica, al mismo tiempo que el compromiso periférico, presuponiendo la presencia de ambas.

La NAC puede encontrarse desde el diagnóstico de la DM2 y a tan solo 2 años del inicio de la DM1¹³; de aquí la importancia de detectar precozmente su presencia para permitir la intervención en etapas tempranas, ya que cuando el cuadro es manifiesto, las lesiones ya están avanzadas y suelen ser irreversibles.

FISIOLOGÍA

Para introducirnos en la NAC desarrollaremos una breve descripción de la inervación autonómica a nivel cardíaco y vascular periférico.

El corazón está inervado tanto por el sistema nervioso simpático (SNS) como por el sistema nervioso parasimpático (SNP). Estos sistemas regulan su función fundamentalmente en dos aspectos: cronotropismo e inotropismo.

Las fibras parasimpáticas se distribuyen principalmente en los nodos sinoauricular (SA) y auriculoventricular (AV) y en menor grado en las aurículas. Tienen muy poca o nula distribución en los ventrículos. Así, el principal efecto de la estimulación vagal es cronotrópico: disminución de la frecuencia cardíaca por disminución de la descarga del nodo SA y disminución de la excitabilidad de las fibras AV con retraso de la conducción. Un estímulo vagal muy intenso puede parar por completo el nodo SA y bloquear la conducción AV. El efecto sobre la contractilidad es mínimo.

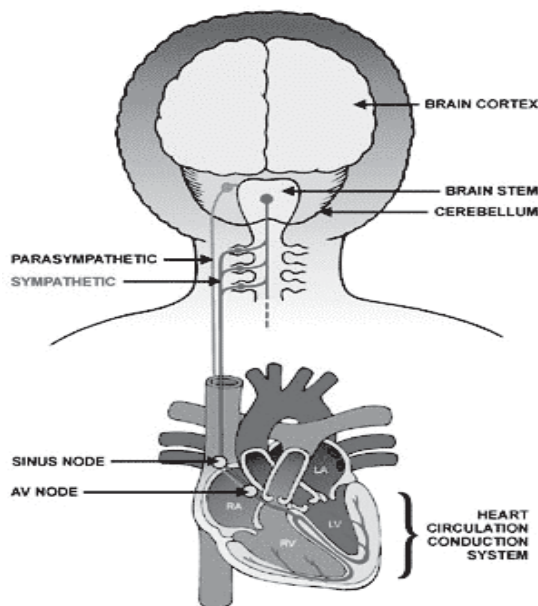
Las fibras simpáticas que inervan el corazón parten de los dos ganglios estrellados (derecho e izquierdo); el derecho inerva principalmente el epicardio anterior y el septo interventricular y la estimulación de este ganglio provoca aumento de la frecuencia cardíaca; el ganglio estrellado izquierdo inerva las caras lateral y posterior de los ventrículos y su estimulación ocasiona un aumento de la tensión arterial media y de la contractilidad del ventrículo izquierdo sin causar un cambio sustancial de la frecuencia cardíaca.

El tono simpático normal mantiene la contractilidad cerca de un 20% por encima de la que existe en ausencia de estimulación simpática.

A nivel de la circulación periférica, el SNS es el sistema de regulación más importante, en cambio el SNP ejerce un efecto mínimo.

El tono vasomotor se mantiene por la acción constante del SNS, a partir del centro vasomotor a nivel del tronco encefálico. La adrenalina de la suprarrenal tiene un efecto aditivo. Este tono mantiene a las arteriolas y las vénulas en un estado de constricción parcial, con un diámetro intermedio, con la posibilidad de vasoconstricción adicional o, por el contrario, de vasodilatación; si el tono basal no existiera, el SNS solo podría ejercer un efecto vasoconstrictor no teniendo las arteriolas capacidad de vasodilatación. Las modificaciones en la constricción arterial se manifiestan como cambios de resistencia al flujo sanguíneo. En cambio, el venoso es un sistema de capacitancia y no de resistencia y su tono produce una resistencia al flujo mucho menor que en el sistema arterial y los efectos de la estimulación simpática aumentan la capacidad más que la resistencia del sistema venoso. Como el sistema venoso funciona como un reservorio de aproximadamente el 80% del volumen sanguíneo, pequeños cambios en la capacitancia venosa producen grandes cambios en el retorno venoso y por tanto en la precarga cardíaca.¹⁴ Ver Figura 1.

FIGURA 1
FISIOLÓGIA DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO (SNA)
Dra Teresa Silva Costa Gomes¹⁴



FISIOPATOLOGÍA

En la diabetes, la NAC es el resultado de la compleja relación entre el grado de control metabólico y la duración de la enfermedad, además se asocia con la

edad, el desgaste neuronal, la presión arterial sistólica y la presión arterial diastólica.¹⁵

La hiperglucemia juega un rol clave en la activación de varias vías bioquímicas relacionadas con el estado metabólico, y/o el potencial redox, ya que junto con el deterioro de la perfusión del nervio, contribuye al desarrollo y la progresión de la neuropatía diabética.

Datos experimentales implican numerosas causas que pueden generar un impacto negativo en la función neuronal en el paciente con diabetes; estos incluyen: productos finales de glicación, el aumento del estrés oxidativo, el aumento de la activación y de la producción de radicales libres, de la vía de los polioles y de la proteína quinasa C, y la activación de genes implicados en el daño neuronal^{16,17}, cada uno de los cuales desarrollaremos a continuación.

A) ETIOPATOGENIA DE LA NEUROPATÍA DIABÉTICA

1) Alteraciones en la vía de los polioles

La glucosa es convertida, en condiciones fisiológicas, en glucosa-6-fosfato por la enzima hexoquinasa. Ante un estado de hiperglucemia, se produce una saturación de la hexoquinasa, provocando la conversión de la glucosa en sorbitol a través de la enzima aldosa reductasa y, posteriormente, en fructosa por acción de la sorbitol deshidrogenasa. El incremento del sorbitol produce daño a nivel de los tejidos que necesitan insulina, y también en otros cuyo contenido intracelular de glucosa es semejante al del plasma (córnea, retina, nervios periféricos, glomérulo renal y cerebro). La hiperglucemia y la acumulación del sorbitol intracelular, producen depleción del mioinositol.

El sorbitol y el mioinositol son miembros de una familia de sustancias orgánicas intracelulares cuya concentración es regulada en respuesta al flujo osmótico extracelular; además, la actividad de la ATPasa $\text{Na}^+ \text{K}^+$ en el nervio diabético, disminuye como consecuencia de la depleción de mioinositol, probablemente por la vía del mecanismo de la proteinquinasa C.^{18,19}

2) Alteraciones microvasculares endoneurales

Los capilares endoneurales presentan alteraciones en el diámetro y en la distancia intercapilar; además, los microvasos endoneurales presentan duplicación e incremento de la membrana basal, con proliferación de las células endoteliales. Estas alteraciones disminuyen el flujo y la tensión de oxígeno en los microvasos e incrementan la generación de radicales libres de oxígeno.^{20,21}

3) Formación de productos finales de glicación no enzimática

La formación de estos productos a nivel neural (y en las proteínas de la pared vascular como causa de ND), se fundamenta luego de observar la normalización del flujo de oxígeno y la regresión de las alteraciones mor-

fológicas en modelos experimentales de neuropatía diabética con la administración de aminoguanidina, un inhibidor competitivo de la generación de los productos de glicación.²²

4) Deprivación de factores neurotróficos

En pacientes con ND se observa una disminución del tono neurotrófico como consecuencia de trastornos en la síntesis, secreción o respuesta de algunas proteínas, como el factor de crecimiento nervioso, el factor de crecimiento insulínico tipo I (IGF-I), imprescindibles para el desarrollo normal de las neuronas y de los axones. Se ha demostrado que la respuesta neurotrófica, en presencia de hiperglucemia sostenida, muestra alteraciones que afectan el funcionamiento neuroaxonal.²³

5) Mecanismos inmunológicos

Algunos estudios han demostrado una frecuente asociación entre la NAC y la uveítis anterior idiopática. Se ha especulado que los anticuerpos antiinsulina son capaces de generar respuesta cruzada con los factores de crecimiento nerviosos (FCN), con los cuales poseen una semejanza estructural y determinantes antigénicos comunes con la insulina. Debido a que estos factores son esenciales para el crecimiento y la supervivencia de los nervios simpáticos, los Ac antiinsulina se comportarían de igual forma que los Ac anti-FCN, provocando daño severo en las fibras nerviosas simpáti-

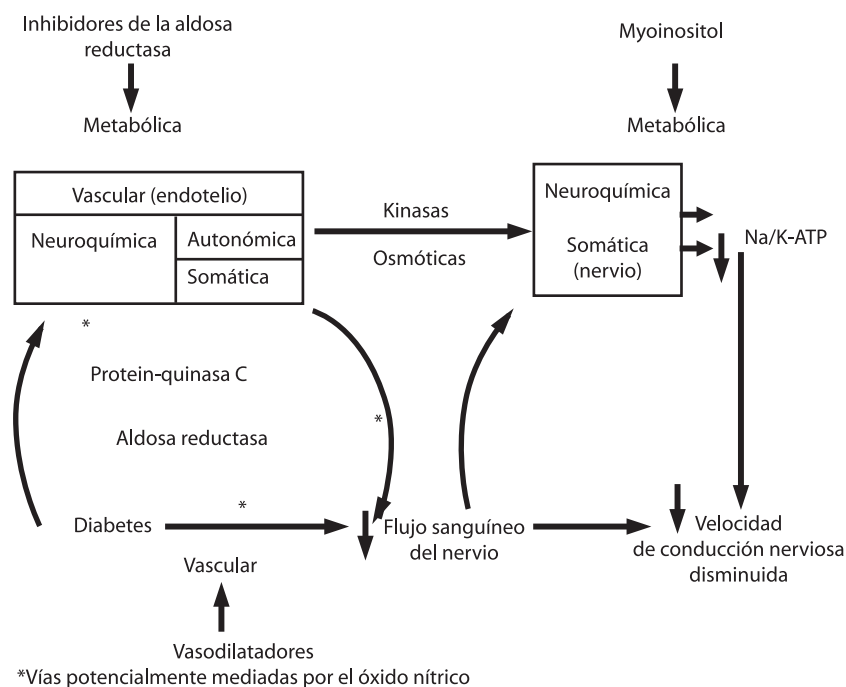
cas. Otros fenómenos inmunológicos descriptos incluyen: la elevación en los niveles de linfocitos T activados, lo cual sugiere la existencia de inmunidad mediada por células; la detección de anticuerpos dependientes de complemento contra estructuras del tejido nervioso (ej.: Ac antiganglios simpáticos, antimédula adrenal y contra el nervio vago). Otras evidencias han implicado la existencia de cierta predisposición genética (Genotipo HLA-DR3/4) asociada a la NAC, debido a que el mismo está relacionado con la diabetes tipo 1.^{24,25,26}

6) Función del Oxido nítrico

Se ha postulado que la función del óxido nítrico (ON) en la patogénesis de la neuropatía, podría ser el nexo común entre la hipótesis vascular y la metabólica. El ON es un radical altamente reactivo de vida media corta, se lo ha considerado el candidato más importante como factor relajante derivado del endotelio en la vasodilatación, y desempeña una importante función como mensajero neuronal dentro del sistema nervioso central, con funciones de neurotransmisor inhibitorio.

Estudios realizados en animales, para establecer los beneficios del empleo de inhibidores de la aldosa reductasa (IAR) sobre la conducción nerviosa, y utilizando un inhibidor de la enzima sintetasa del ON como el N-nitro-L-arginina metil ester (NLAME), demuestran que el empleo de este inhibidor puede bloquear los efectos protectores de los IAR sobre la

FIGURA 2
Recientes avances en la neuropatía autonómica cardiovascular de la diabetes mellitus
Dr. Juan Carlos Romero Mestre, Rev. Cubana Endocrinología 1998; 9(2):149-63*



*Vías potencialmente mediadas por el óxido nítrico
Modelo propuesto para el papel del óxido nítrico en la patogénesis de la neuropatía diabética

conducción del nervio, lo cual apoyaría la teoría de su importancia en el mantenimiento de una función nerviosa normal. Además, se ha demostrado que el ON regula la actividad de la enzima ATP-asa, de Na/K pues la administración de NLAME por 3 meses puede reproducir la actividad ATP-asa Na/K en ratas no diabéticas. Por lo tanto, el ON puede modular la función nerviosa en ambos sitios, a nivel proximal vascular y más distalmente, en la vía metabólica.²⁷ Ver figura 2.

Algunos de estos conceptos han sido ampliamente aceptados y otros aún siguen siendo objeto de estudio. Actualmente estamos en condiciones de afirmar que se trata de una complicación multifactorial.

B) NEUROPATÍA AUTONÓMICA CARDÍACA Y FUNCIÓN CARDÍACA

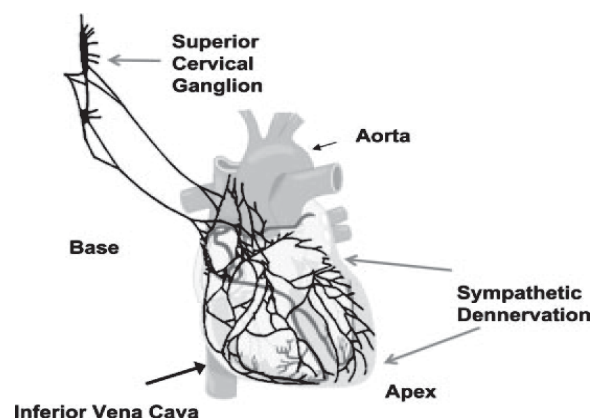
Se conoce que la inervación autonómica extrínseca es el control primario en el mecanismo de regulación de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) y del rendimiento cardíaco. Se ha demostrado que la hiperglucemia crónica, promueve una progresiva disfunción autonómica neural en una forma que es paralela al desarrollo de la neuropatía periférica. El nervio vago es el más largo del sistema nervioso autónomo y mediador de un 75% de toda la actividad parasimpática. La neuropatía se ve por primera vez en las fibras largas, debido a esto es que en la DM, las primeras manifestaciones suelen estar asociadas con la denervación parasimpática, generando en consecuencia el aumento temprano del tono simpático.

La denervación simpática sigue más tarde produciéndose en el vértice de los ventrículos, y posteriormente avanzando hacia la base. Ver Figura 3.

FIGURA 3

La inervación autónoma del corazón y los efectos de la diabetes.

Se ha demostrado que en la diabetes, de una manera que es paralela al desarrollo de la neuropatía periférica, que comienza en la punta de los dedos del pie y puede progresar proximalmente, la neuropatía que afecta al corazón comienza en el vértice de los ventrículos y progresa hacia la base. (Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetes)⁹



El aumento inicial de la actividad cardíaca simpática con la consiguiente anomalía en la señalización de la norepinefrina (NE) y en el metabolismo, (con el aumento de las mitocondrias, del estrés oxidativo y la apoptosis calcio dependiente)²⁹, pueden contribuir a la lesión miocárdica^{29,30} y pueden explicar el alto riesgo de eventos cardíacos y muerte súbita en estos pacientes.

El desequilibrio simpático, asociado con NAC puede influir en la utilización del sustrato por el miocardio y contribuir al desacoplamiento mitocondrial, las anomalías del movimiento ventricular, el déficit ventricular y a la miocardiopatía, aunque cabe aclarar que los signos y síntomas clínicos de la disfunción autonómica no aparecen hasta mucho tiempo después del inicio de la diabetes. Sin embargo, la NAC subclínica se puede manifestar con cambios en la VFC, y puede ser detectada precozmente, dentro del año del diagnóstico de DM 2, y dentro de los 2 años siguientes al diagnóstico de la DM1.³¹ A continuación desarrollaremos las variables de la función cardíaca que estarían alteradas en la NAC.

1-Deterioro de la VFC

El primer indicador clínico de la NAC es la falta de respuesta a la VFC. La variabilidad instantánea latido a latido y los intervalos de frecuencia cardíaca son funciones de la inervación simpática y parasimpática. En los individuos normales, el ritmo cardíaco tiene un alto grado de variabilidad fluctuando con la respiración (aumenta con la inspiración y disminuye con la espiración). La seria implicación de la VFC anormal fue evidente sólo a finales de 1980, cuando se confirmó que la misma era fuerte predictora independiente de mortalidad después de un infarto agudo de miocardio.³²

2-Taquicardia en reposo

La presencia de una frecuencia cardíaca en reposo de 90 latidos por minuto (lpm), con incrementos ocasionales de hasta 130 lpm, por lo general suelen ocurrir en etapas más tardías de la enfermedad y refleja un aumento relativo de la actividad simpática, y del deterioro asociado del tono vagal.

Sin embargo, el aumento en reposo de la frecuencia cardíaca puede reflejar otras condiciones tales como la anemia o la disfunción de la tiroides

y no se considera que pueda ser un criterio fiable para el diagnóstico de NAC. Un ritmo cardíaco fijo que no responde al ejercicio moderado, el estrés, o el sueño indica casi una denervación cardíaca completa y es indicativo de NAC grave.³³

3-Intolerancia al ejercicio

En sujetos normales, el ejercicio moderado produce un incremento de la frecuencia cardíaca (FC), principalmente por la "disminución de la actividad vagal", mientras que en el ejercicio más pronunciado se debe

al "incremento del tono simpático". Durante el período de recuperación post ejercicio, se observa un incremento gradual de la actividad vagal.

En los diabéticos sin evidencias de enfermedad cardíaca, pero con NAC asintomática vagal, la capacidad de ejercicio, la FC, la presión arterial, el volumen cardíaco y la resistencia vascular hepatoesplénica se encuentran disminuidas; esta disfunción autonómica puede poner en peligro al paciente con DM durante la actividad física.³³

La severidad de la NAC se correlaciona inversamente con el incremento de la FC en cualquier momento del ejercicio.

De esta forma la NAC contribuye a la intolerancia al ejercicio; por todo lo expuesto anteriormente es recomendable emplear pruebas que analicen la función autonómica cardiovascular antes de incluir a los diabéticos en programas de entrenamiento físico, para identificar a los pacientes en riesgo.

En general, se recomienda para todas las personas con Diabetes realizar una prueba de esfuerzo cardíaco antes de emprender un programa de actividad física.

C) DISFUNCIÓN VENTRICULAR IZQUIERDA

Los pacientes diabéticos (tipo 1 y 2) con NAC presentan alteraciones en la función sistólica ventricular izquierda en ausencia de enfermedad cardíaca. Sin embargo, parece ser más frecuente la disfunción ventricular diastólica izquierda. Los estudios con radionucleótidos demuestran una disminución en el llenado diastólico ventricular izquierdo (ejemplo: tiempo prolongado en el pico diastólico de llenado ventricular) en diabéticos con NAC y fracción de eyección ventricular izquierda normal, al compararlos con diabéticos sin NACV.

Un estudio en DM 2, durante un período de seguimiento de 15 meses con el empleo de ecocardiografía con efecto Doppler, ha demostrado una correlación inversa entre la VFC y el engrosamiento de la pared ventricular izquierda.³³ En la actualidad, no es posible definir con exactitud la contribución de la NAC en las alteraciones anteriormente descritas por la existencia de otros factores potencialmente importantes como la enfermedad del músculo cardíaco o miocardiopatía diabética, la fibrosis miocárdica o las alteraciones metabólicas, que pudieran explicar la existencia de anomalías en la función ventricular en estos pacientes.³⁴ En sujetos normales, el bloqueo autonómico con medicamentos, reduce significativamente la función ventricular sistólica y la diastólica, lo cual reafirma la hipótesis sobre la contribución de la NAC en la génesis de la disfunción ventricular izquierda.³⁵

Es conocido que por la noche, los sujetos no diabéticos presentan un predominio del tono vagal y una disminución del tono simpático, asociado con la reducción de la presión arterial nocturna.³⁶ En los pacientes

diabéticos con NAC este modelo podría estar alterado, dando como resultado el predominio simpático durante el sueño y posterior hipertensión arterial nocturna³⁷; el aumento de la frecuencia cardíaca asociado a la hipertrofia ventricular izquierda lleva a los pacientes diabéticos a la muerte por eventos cardiovasculares.^{38,39}

D) HIPOTENSIÓN ORTOSTÁTICA

En la diabetes, la hipotensión ortostática (HO) es en gran parte consecuencia de la denervación simpática vasomotora eferente, causando vasoconstricción y reduciendo el flujo vascular periférico.

Los síntomas asociados con la hipotensión ortostática incluyen: debilidad, desmayos, mareos, deterioro visual y en casos más graves, síncope.

Estos síntomas suelen enmascarar la hipoglucemia y se pueden agravar por el uso de medicamentos como vasodilatadores, diuréticos, insulina, fenotiacinas y, en particular, los antidepresivos tricíclicos, una clase de medicamentos comúnmente utilizados para el alivio sintomático del dolor asociado con la ND³², asociando a la HO con mala calidad de vida.

Se conoce que los mecanismos de adaptación durante el paso del decúbito a la posición de pie, producen una disminución en el retorno venoso al corazón.

Los mecanismos compensatorios que impiden el llenado venoso y la disminución del gasto cardíaco incluyen la activación del reflejo simpático iniciado en el barorreceptor y mediado por el sistema nervioso central, con incrementos de la resistencia vascular periférica y la vasoconstricción, por la liberación de NE. Todo esto provoca un incremento y aceleración de la FC. La HO se caracteriza por la incapacidad para el aumento de la resistencia periférica e incluye la resistencia vascular subcutánea y esplénica. La fisiopatología adrenérgica del paciente diabético con HO es compleja. La respuesta de la NE plasmática a la bipedestación es variable, aunque la mayoría de los pacientes muestran una disminución, fenómeno conocido como HO hipo-adrenérgica.

La HO hipo-adrenérgica se ha asociado a la neuropatía autonómica vascular simpática, mientras que la variante hiperadrenérgica se considera una respuesta adrenérgica compensatoria a la reducción del volumen intravascular o un fenómeno de resistencia hormonal vascular a la acción de la NE endógena. En los diabéticos con HO por neuropatía simpática, la producción y secreción basal de NE se encuentran disminuidas.³³

E) DENERVACIÓN HIPERSENSITIVA

En los diabéticos con NAC existe un incremento de la sensibilidad vascular a la administración de alfa-adrenérgicos y de agonistas beta-adrenérgicos. Este hallazgo ha sido atribuido a la denervación hipersensitiva y

se considera como expresión de la degeneración nerviosa simpática. La infusión de agonistas alfa-adrenérgicos en bajas dosis en diabéticos con NAC produce un incremento importante de la presión arterial (fenilefrina) o una vasoconstricción máxima, al compararlos con controles sanos. Debido a que la NE se encuentra dentro de las terminales simpáticas, pero no la fenilefrina, se ha sugerido que la hipersensibilidad vascular a las catecolaminas sería determinada por una captación neuronal reducida para las catecolaminas, más que por un incremento en la sensibilidad del alfa-adrenorreceptor vascular postsináptico. En los diabéticos con NAC la respuesta cardiovascular al agonista beta adrenérgico epinefrina incluye el incremento de la FC y de la captación de oxígeno, así como una disminución de la presión arterial por una reducción en la resistencia periférica vascular.³³

RECOMENDACIONES DEL CONSENSO SOBRE MEDICIONES ESTANDARIZADAS EN LA NEUROPATÍA DIABÉTICA PARA LOS ESTUDIOS AUTONÓMICOS. (ASOCIACIÓN AMERICANA DE DIABETES Y ACADEMIA AMERICANA DE NEUROLOGÍA, 1992).

Pruebas autonómicas

Cardiovasculares:

- 1-Variabilidad de la FC
- 2-Maniobra de Valsalva
- 3-Presión arterial durante cambios posturales

Pupilares:

- 1-Adaptación del diámetro pupilar a la oscuridad (después del bloqueo total parasimpático)

Sudomotoras:

- 1-Función posganglionar mediante la prueba cuantitativa del reflejo sudomotor del axión.

Diabetes Care 1992;15,1080-1107.⁴⁰

EVALUACIÓN CLÍNICA

No hay aceptación de un único enfoque para el diagnóstico de NAC en la diabetes. La evaluación de la VFC, la hipotensión ortostática, el Holter de 24 horas podrían proporcionar parámetros de evaluación de las respuestas autonómicas simpática y parasimpática, que se pueden utilizar en la clínica diaria. Otros métodos, como la pletismografía presentan mayor sensibilidad pero actualmente se utilizan en entornos de investigación, aunque pueden ser de utilidad en un futuro.

La Asociación Americana de Diabetes y la Academia Americana de Neurología proponen los siguientes estudios para la detección de la neuropatía autonómica:

RECOMENDACIONES DE LA ASOCIACIÓN AMERICANA DE DIABETES Y LA ACADEMIA AMERICANA DE NEUROLOGÍA (1988) PARA LOS ESTUDIOS DE FUNCIÓN AUTONÓMICA.

Pruebas autonómicas	Sistema explorado
I Determinaciones de la VFC 1-Maniobra de Valsalva 2-Respiraciones profundas 3-Ortostasia	Parasimpático
II Pruebas de control de la presión arterial 1-Ortostasia activa o pasiva 2-Dinamómetro (<i>handgrip</i>)	Simpático
III Pruebas del control sudomotor 1-Sudación inducida por temperatura 2-Sudación inducida por agentes químicos (acetilcolina o pilocarpina)	Simpático

Diabetes Care 1988;11, 592-597.⁴¹

A) Variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC)

La medición de la VFC proporciona un procedimiento no invasivo y un buen método para evaluar la función cardiovascular.

Durante la década de 1970, Ewing y col.⁴² diseñaron una serie de pruebas sencillas para detectar NAC en los pacientes diabéticos, incluyendo:

- a) cambios en los intervalos R-R con la respiración profunda, que mide la arritmia sinusal durante la respiración tranquila y refleja principalmente función parasimpática,
- b) la respuesta R-R al ponerse de pie, lo que induce reflejo seguido por taquicardia y bradicardia, esto mide en forma conjunta el tono vagal y la respuesta barorrefleja;
- c) la maniobra de Valsalva, que evalúa la respuesta estandarizada de la función cardiovascular, mediada por el parasimpático. Estas pruebas validadas, que se describen en detalle por la Asociación Americana de la Diabetes (ADA), son las recomendadas para realizar diagnóstico de NAC.

Recientes estudios demuestran que la VFC se ve afectada principalmente por la edad, la frecuencia respiratoria, y posiblemente, por el sexo. Por lo tanto, la ADA además recomienda, ajustar estas variables para una mayor precisión.⁴³

B) Hipotensión ortostática

La hipotensión ortostática se documenta por la caída de 20 mmHg en la presión arterial sistólica o 10 mmHg en la presión arterial diastólica en respuesta a un cambio postural de posición supina a posición de pie, sin taquicardia compensatoria.³² Hay algunos aspectos controvertidos relacionados con el valor de corte para el diagnóstico en la caída de la presión arterial sistólica, es decir, 30 mmHg⁴⁴ o de 20 mmHg^{42,45}, más allá de dicha controversia, en nuestro trabajo tomaremos la definición de ortostatismo según el consenso del comité de la *American Autonomic Society and the American Academy of Neurology* de 1996.⁴⁶ La evidencia reciente sugiere que la hipotensión postural sólo tiene una moderada concordancia con VFC en el diagnóstico de NAC.

C) Evaluación de los síntomas

Los síntomas asociados con la NAC incluyen intolerancia al ejercicio, la hipotensión ortostática, y el síncope. La correlación entre la enfermedad y los síntomas es leve ya que estos suelen aparecer en etapas avanzadas de la enfermedad, habiéndose encontrado que los síntomas autonómicos se presentan más comúnmente en el diabético tipo 1 que en el diabético tipo 2.⁴⁷

D) Implicaciones clínicas

Está demostrado que la NAC está asociada con un ries-

go elevado de arritmias cardíacas y de muerte súbita.⁴⁸ Un meta-análisis de 15 estudios, publicado en *Diabetes Care* en el año 2003, en donde se incluyeron 2.900 pacientes con diabetes, evidenció un riesgo aumentado de mortalidad cardiovascular en pacientes con diagnóstico de NAC, con un RR de 3,45 (IC 95% 2.66-4.47).⁴⁹

Más recientemente, otros dos estudios, en los cuales fueron evaluados pacientes diabéticos tipo 1 y tipo 2, mostraron que la combinación de alteraciones en la VFC y en el QT, fue una fuerte predictora de mortalidad, independiente de los factores de riesgo convencionales.^{50,51}

En el estudio DIAD, publicado en *JAMA* en el año 2009, que incluyó 1.123 pacientes con diagnóstico de DM 2, se evaluó la presencia de isquemia miocárdica asintomática. En pacientes con DM 2 y presencia de NAC, se observó que la NAC fue un importante factor predictor de isquemia silente y de eventos cardiovasculares posteriores.⁵²

En los párrafos subsiguientes se desarrollan situaciones clínicas relacionadas con la presencia de NAC.

1. Infartos e isquemias silentes

Se ha demostrado una elevada incidencia de infartos silentes en pacientes diabéticos, lo cual ha sido atribuido a la presencia de daño simpático aferente en las fibras que inervan el miocardio.

La existencia de isquemia silente en sujetos no diabéticos y en diabéticos sin NAC, así como la variabilidad intra-sujeto en la percepción del dolor anginoso, sugieren la posibilidad de otros factores no neuropáticos en la génesis de la isquemia indolora, como las alteraciones en los mecanismos centrales para la percepción del dolor.

En los pacientes diabéticos se debería realizar, mediante estudios de ECG de esfuerzo u otros métodos no invasivos, la detección temprana y la prevención de la enfermedad coronaria isquémica. Los recientes estudios con técnicas de radionucleidos, se han utilizado para cuantificar de forma directa la inervación simpática del corazón. Dichos estudios están fundamentados en que la estructura neuronal en el miocardio ventricular está constituida primariamente por fibras nerviosas simpáticas, que viajan a través de la superficie subepicárdica, siguiendo principalmente a los vasos coronarios y, como estos, progresan desde la base del corazón al ápex, penetran gradualmente al miocardio e inervan el endocardio por los plexos terminales. Dentro de los radionucleidos, el metayodo-benzilguanidina (MIBG), un análogo no metabolizable de la NE, participa en la captación de éste al nivel de las neuronas simpáticas posganglionares. Diversos estudios han demostrado una disminución de la captación de MIBG a nivel del

miocardio en pacientes con NACV diagnosticados por pruebas de función autonómica.^{52,53}

La asociación entre NAC e isquemia silente tiene gran importancia para la clínica diaria, ya que ésta reduce o afecta al dolor isquémico, no pudiendo el paciente reconocer los síntomas en forma oportuna de la isquemia miocárdica o del infarto, retrasando con ello el tratamiento.

2. Inestabilidad perioperatoria

Se ha estimado que la morbilidad y la mortalidad perioperatorias cardiovasculares en la Diabetes Mellitus están incrementadas en 2 a 3 veces, en relación con los pacientes no diabéticos. En pacientes diabéticos, la FC y la presión arterial disminuyen marcadamente durante la anestesia general y se incrementan, en menor grado, después de la intubación y de la extubación endotraqueal, cuando se comparan con sujetos sin diabetes.⁵⁴

Otros pacientes pueden presentar reacción hipertensiva durante la inducción anestésica. En aquellos en que es necesario un apoyo intraoperatorio para mantener la presión arterial, mediante la administración de drogas vasoactivas, se ha demostrado una disminución en los resultados de las pruebas de función autonómica cardiovascular, al compararlos con aquellos que no necesitaron drogas vasoactivas.

Por lo tanto, se recomienda la detección de NAC en todo paciente que deba ser sometido a intervención quirúrgica, para identificar a aquellos con riesgo intraoperatorio.⁵⁵

3. Stroke

Un estudio publicado en el 2008, en el cual se evaluaron 1.458 pacientes con Diabetes tipo 2, con seguimiento a 7 años, demostró que la presencia de NAC en estos pacientes fue uno de los predictores más fuertes para stroke, junto con la edad y la hipertensión.⁵⁶

4. Alteraciones en la duración del intervalo Q-T

La aparición frecuente de un intervalo QTc (corregido) prolongado ha sido asociado a la presencia de NAC y al incremento en el riesgo de muerte súbita por arritmias ventriculares (torsadas de punta) en el paciente con diabetes.

El intervalo QTc generalmente se determina por la fórmula de Bazett ($QTc = QT / \sqrt{RR}$). Diversos estudios han encontrado relación entre la duración del intervalo QT y la severidad de la NAC.⁵⁷

Es aceptada la existencia de una estrecha relación entre la presencia de la NAC y la prolongación del intervalo QT, este último es considerado por algunos autores como un índice de disfunción autonómica cardiovascular.

5. Trastornos respiratorios

La respuesta ventilatoria a la hipoxia y a la hipercapnia se han estudiado exhaustivamente en los diabéticos con NAC con resultados contradictorios. Algunos autores han informado que existe una disminución en dichos parámetros. La reactividad bronquial se encuentra regulada por el sistema nervioso autonómico; se ha estudiado la respuesta del tono broncomotor y bronquial ante diferentes agentes (ej: ipratropio) en pacientes con NAC y se ha comprobado una disminución de la dilatación bronquial, al compararlos con controles sanos. Estos hallazgos sugieren un tono vagal reducido en las vías respiratorias de dichos pacientes. Las consecuencias clínicas de este fenómeno no están definidas, pero tal vez provoquen una disminución de los reflejos de defensa, como el de la tos, ante los estímulos nocivos (infecciones y sustancias tóxicas, etc).

Considerable atención ha generado el hallazgo de apnea durante el sueño en los pacientes con NAC. Este fenómeno conocido como síndrome de apnea del sueño se caracteriza por la presencia de 5 o más crisis de apnea o hipopnea por hora de sueño (índice apnea/hipopnea) e hipersomnolencia durante el día; comúnmente se relaciona con la existencia de bradi/taqui arritmias, bradicardia sinusal, latidos ventriculares ectópicos e incremento de la morbilidad y la mortalidad cardiovascular y de muerte súbita durante la noche.^{58,59}

Por todo lo anterior, se ha sugerido a la apnea del sueño como causa de muerte súbita en los diabéticos con NAC. El paro cardiorrespiratorio inexplicable y recurrente se ha observado en diabéticos con NAC durante la inducción anestésica con drogas que deprimen el sistema respiratorio o en el curso de enfermedades respiratorias con hipoxia asociada.⁶⁰

6. Hipoglucemia sin fase adrenérgica

En condiciones normales, la disminución de la glucemia plasmática origina una respuesta de las hormonas contrarreguladoras (glucagon, cortisol, hormona de crecimiento y adrenalina). Los principales síntomas relacionados con la hipoglucemia están representados por síntomas de descarga adrenérgica: sudación y palpitaciones, entre otros, seguidos por síntomas de neuroglucopenia. En la Diabetes Mellitus de larga evolución se observa una contrarregulación defectuosa ante la aparición de la hipoglucemia, que comúnmente se asocia a la disfunción autonómica.^{61,62} Sin embargo, diversos autores han encontrado que esta alteración se puede presentar independientemente de dicha disfunción.⁶³

A pesar de estas contradicciones, se debe tener especial cuidado al instaurar tratamientos intensivos con insulina en pacientes con disautonomía severa, pues el riesgo de hipoglucemia iatrogénica grave está mar-

cadamente incrementado. En conclusión, los recientes avances en la investigación de la magnitud, patogenia y trastornos clínicos relacionados con la evolución de la NAC permiten una visión más global del grado de afectación que puede producir esta complicación y constituyen el fundamento teórico para el empleo de nuevas estrategias terapéuticas para revertir o evitar la progresión de esta complicación de la DM.

DIAGNÓSTICO Y ESTADIOS DE NAC

Guías para el diagnóstico de neuropatía diabética autonómica cardíaca

Los consensos de las conferencias de San Antonio en 1988 y la segunda conferencia en 1992, auspiciadas ambas por la ADA y la AAN (Academia Americana de Neurología), pusieron énfasis en la estandarización de pruebas diagnósticas. Esto tuvo como propósito explícito contar con metodologías de estudio comunes entre grupos de investigadores a los efectos de poder comparar los diversos resultados. Respecto del diagnóstico de neuropatía diabética autonómica, especialmente la NAC, el panel reconoció fuerte evidencia a favor de las pruebas mencionadas previamente no sólo para el diagnóstico, sino también para el seguimiento de la progresión de la enfermedad.³⁰

Las pruebas de respuesta sudomotora, respuesta simpática cutánea, reflejos pupilares, funciones genitourinaria y gastrointestinal, no se aconsejan en forma rutinaria porque no están suficientemente estandarizadas. Dado que las pruebas de función autonómica cardiovascular comprenden tanto pruebas que evalúan el parasimpático como el simpático, el seguimiento con este tipo de estudios evalúa la progresión de la neuropatía autonómica en su totalidad.

Pueden considerarse tres estadios:

- Estadio temprano: anormalidad de la variabilidad de la frecuencia cardíaca durante el test de la respiración profunda solamente.
- Estadio intermedio: anormalidad de la variabilidad de la frecuencia cardíaca ante la maniobra de Valsalva.
- Estadio severo: la presencia de hipotensión postural.

Se estableció que:

- La sola presencia de síntomas no hace diagnóstico.
- Las pruebas propuestas se deben realizar para establecer el diagnóstico.
- La anormalidad de más de 1 prueba en más de 1 ocasión es deseable para establecer la presencia de disfunción autonómica.
- Deberán usarse pruebas que evalúen tanto el parasimpático como el simpático.
- La batería completa de pruebas se debería realizar

para el seguimiento y evaluación del deterioro en los pacientes diagnosticados.

-La repetición de las pruebas debe realizarse anualmente.⁶⁴

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

Se resumen en el siguiente cuadro:

<p>Manifestación: Falta de percepción de la Hipoglucemia</p> <p>Hipotensión ortostática</p>	<p>Diagnósticos diferenciales: Medicación, desconocimiento de la hipoglucemia</p> <p>Medicación, hipovolemia, Panhipopituitarismo, Feocromocitoma, Sme de Shy-Drager</p>
--	---

TRATAMIENTO

El mejor tratamiento para la NAC es el buen control metabólico.

El DCCT demostró que la terapia intensiva con insulina para la diabetes tipo 1 reduce la incidencia de la NAC en un 53% en comparación con la terapia convencional.⁶⁵ El estudio EDIC (Epidemiología de las intervenciones de la Diabetes y sus complicaciones), ha mostrado beneficios sobre el control de la glucemia a pesar de las complicaciones microvasculares.⁶⁶ El estudio EDIC investigó a los participantes del DCCT y comparó los grupos de tratamiento originales; realizó el seguimiento de 1.126 pacientes, divididos en dos ramas, en una de ellas los pacientes habían recibido a lo largo del DCCT tratamiento convencional y en la otra tratamiento intensificado, durante este seguimiento, pese a que los controles glucémicos fueron similares en ambos grupos, en la rama intensificada se observó menor tasa de NAC.

En el Steno-2 se informó que una intervención específica e intensiva que implica el control de la glucosa y los múltiples factores de riesgo cardiovascular reducirían la prevalencia de NAC entre los pacientes con diabetes tipo 2.

El control metabólico adecuado permitiría reducir el riesgo de neuropatía autonómica, incluyendo NAC, como también el riesgo de morbimortalidad cardiovascular.⁶⁷

No obstante esto, en el Estudio DEKAN, Ziegler y col., evaluaron la eficacia y seguridad del tratamiento oral con el antioxidante ácido alfa-lipoico (ALA) en pacientes con NAC, utilizando una dosis bien tolerada por vía oral de 800 mg / día durante 4 meses, concluyeron en dicho estudio que el tratamiento con ALA puede mejorar ligeramente la NAC. Los cambios en los síntomas autonómicos cardiovasculares no fueron significativamente diferentes entre los grupos durante el período estudiado.⁶⁸

CONCLUSIONES

La NAC es una de las complicaciones más serias y menos estudiadas de la DM, variando su prevalencia entre un 10 y 90%. Representa una de las causas más importantes de morbimortalidad en pacientes con diabetes y está asociada con un riesgo elevado de arritmias cardíacas, infarto agudo de miocardio silente y muerte súbita.^{2,3}

Generalmente, la NAC es asintomática, sus manifestaciones clínicas se caracterizan por anomalías en el control de la TA ante exigencias fisiológicas. Sin embargo, el compromiso de la variabilidad de la FC es el indicador más precoz de NAC.^{8,9}

En la actualidad, el diagnóstico de NAC se realiza con los Tests de Ewing (prueba gold estándar) que evalúan la funcionalidad de las vías simpática y parasimpática,

determinando la variabilidad de la FC en respuesta a diferentes estímulos. Dichas pruebas representan un alto costo sanitario.¹³

No obstante, y teniendo en cuenta que la NAC asociada a DM2 tiene una alta morbimortalidad cardiovascular y que su indicador más precoz es la ausencia de variabilidad de FC; aún no existe evidencia que indique que la utilización de maniobras de baja complejidad en el consultorio de atención ambulatoria permitan realizar detección precoz de NAC en pacientes con DM2, con el objetivo de alcanzar el máximo costo-beneficio sanitario.

Resulta evidente que el buen control metabólico es hasta ahora lo que demostró ser la mayor y mejor medida a adoptar en estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- International Diabetes Federation, página web: www.idf.org
- 2- María Teófila Vicente-Herrero, M^a Victoria Ramírez Iñiguez de la Torre, Luisa M. Capdevila García, M^a Jesús Terradillos García y A. Arturo López González. Complicaciones neurológicas en la Diabetes
- 3- Fearley RD, Low PA, Thomas JE. Thermoregulatory sweating abnormalities in diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc* 1989;64:617-28
- 4- Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP: Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham Study. *Am J Cardiol* 1974;34:29-34
- 5- Página web: www.framinghamheartstudy.org/about/spanish.html.
- 6- Rutter MK, Parise H, Benjamin EJ, Levy D, Larson MG, Meigs JB, Nesto RW, Wilson PW, Vasan RS: Impact of glucose intolerance and insulin resistance on cardiac structure and function: sex related differences in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003;107:448-454
- 7- Feuvray D, Darmellah A: Diabetes-related metabolic perturbations in cardiac myocyte. *Diabetes Metab* 2008;34(Suppl 1): S3-S9
- 8- Laura Poanta, Mihai Porojan, Dan Lucian Dumitrascu. Real Heart rate variability and diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol.* 2011 Sep;48(3):191-6. Epub 2011 Feb 5
- 9- Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetes. From the Department of Internal Medicine, Division of Metabolism, Endocrinology and Diabetes, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan. *Diabetes Care*, volume 33, number 2, February 2010.
- 10- Aristidis Veves, Rayaz A Malik. Diabetic neuropathy: Clinical Management Second Edition. Totowa, New Jersey, 2007
- 11- Ticse Aguirre Ray1, Villena Chavez Jaime2, Pimentel Valdivia Renán. Prevalence of Cardiovascular Autonomic Neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus of general hospital. *Rev Med Hered* 18 (3), 2007
- 12- Collado Márquez, Sonia; Vegas Jádenes, Iciar; Delgado Cortés, Sonia; de Miguel Ballano, Alberto; Escortell Mayor, Esperanza; Saá Requejo, Carmen. Neuropatía autonómica diabética diagnosticada mediante un test cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2. Publicado en *Atención Primaria*. 2008; 40:511-5. - vol.40 núm 10
- 13- Actualización de consenso de Neuropatía Diabética. Bahía Blanca, 29 de mayo de 2009. Comité de Neuropatía Diabética de la Sociedad Argentina de Diabetes.
- 14- Dra Teresa Silva Costa Gomes, Servicio de Anestesia y Reanimación, Hospital del Mar – Esperanza - Barcelona). *Fisiología del Sistema Nervioso Autónomo (SNA)*.
- 15- Witte DR, Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, Kempler P, Fuller JH, EURODIAB Prospective Complications Study Group. Risk factors for cardiac autonomic neuropathy in type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2005;48:164-171
- 16- Pacher P, Liaudet L, Soriano FG, Mabley JG, Szabo E, Szabo C. The role of poly-(ADP-ribose) polymerase activation in the development of myocardial and endothelial dysfunction in diabetes. *Diabetes* 2002;51:514-521
- 17- Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, Feldman EL. Diabetic neuropathy: mechanisms to management. *Pharmacol Ther* 2008;120:1-34
- 18- Lattimer SA, Sima AAF, Greene DA. In vitro correlation of impaired Na⁺-K⁺-ATPase in diabetic nerve by protein kinase C agonist. *Am J Physiol* 1989;256:E264-9.

- 19- Yorek MA, Dunlap JA, Leewney EM. Effect of galactose and glucose levels and sorbitol treatment on myo-inositol metabolism and NA⁺-K⁺ pump activity in cultured neuroblastoma cells. *Diabetes* 1989;38:996-1004
- 20- Sima AAF, Brismar T. Reversible diabetic nerve dysfunction: structural correlates to electrophysiological abnormalities. *Ann Neurol* 1985;18:21-9.
- 21- Sima AAF, Prashar A, Zhang WX. The preventive effect of long-term aldose reduction inhibitors (Ponalrestat) on nerve conduction and sural nerve structure in the spontaneously diabetic BB-rat. *J Clin Invest* 1990;85:1410-20.
- 22- Greene DA, Sima AAF, Stevens MJ, Feldman EL, Lattimer SA. Complications: neuropathy, pathogenetic considerations. *Diabetes Care* 1992;15:1902-25.
- 23- Fisher SK, Heacock AM, Agranoff BW. Inositol lipids and signal transduction in the nervous system: an update. *J Neurochem* 1992; 58:18-38.
- 24- Guy RJC, Richards F, Edmonds ME, Watkins PJ. Diabetic autonomic neuropathy and iritis: an association suggesting an immunological cause. *Br Med J* 1988;289:343-5.
- 25- Rabinowe SL, Brown FM, Watts M, Smith AM. Complement-fixing antibodies to sympathetic and parasympathetic tissues in IDDM. *Diabetes Care* 1990;13:1084-8.
- 26- Sundkvist G, Lind P, Bergstrom B, Lilja B, Rabinowe SL. Autonomic nerve antibodies and autonomic nerve function in type-I and type-II diabetic patients. *J Int Med* 1991;229:505-10.
- 27- Stevens MJ. Nitric oxide as a potential bridge between the metabolic and vascular hypotheses of diabetic neuropathy. *Diabetic Medi* 1995;12:292-5.
- 28- Recientes avances en la neuropatía autonómica cardiovascular de la diabetes mellitus Dr. Juan Carlos Romero Mestre, *Rev. Cubana Endocrinología* 1998; 9(2):149-63
- 29- Mustonen J. Changes in autonomic nervous function during 4 years follow-up in aged diabetic and nondiabetic subjects free of coronary heart disease. *J Intern Med* 1997; 241:227-235.
- 30- Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen OSO. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003 Jan 30; 348(5):383-93.
- 31- Pfeifer MA, Weinberg CR, Cook DL, Reenan A, Halter JB, Ensinnck JW, Porte D Jr. Autonomic neural dysfunction in recently diagnosed diabetic subjects. *Diabetes Care*. 1984 Sep-Oct;7(5):447-53
- 32- Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 1996;93:1043-1065
- 33- Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation* 2007;115:387-397
- 34- Uusitupa MJ, Mustonen J, Airaksinen KEJ. Diabetic muscle heart disease. *Ann Med* 1990;22:377-86
- 35- Maser RE, Pfeifer MA, Dorman JS, Kuller LH, Becker DJ, Orchard TJ. Diabetic autonomic neuropathy and cardiovascular risk. Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study III. *Arch Intern Med* 1990;150:1218-22
- 36- Furlan R, Guzzetti S, Crivellaro W, Dassi S, Tinelli M, Baselli G, Cerutti S, Lombardi F, Pagani M, Malliani A. Continuous 24-hour assessment of the neural regulation of systemic arterial pressure and RR variabilities in ambulant subjects. *Circulation* 1990;81:537-547
- 37- Spallone V, Bernardi L, Ricordi L, Solda` P, Maiello MR, Calciati A, Gambardella S, Fratino P, Menzinger G. Relationship between the circadian rhythms of blood pressure and sympathovagal balance in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes* 1993;42:1745-1752
- 38- Lurbe E, Redon J, Kesani A, Pascual JM, Tacons J, Alvarez V, Batlle D. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2002;347:797-805
- 39- Schwartz PJ, La Rovere MT, Vanoli E. Autonomic nervous system and sudden cardiac death. Experimental basis and clinical observations for post-myocardial infarction risk. *Circulation*. 1992 Jan;85(1 Suppl):177-91
- 40- Proceedings of a Consensus Development Conference on Standardized Measures in Diabetic Neuropathy *Diabetes Care* 15:1080-1107, 1992
- 41- American Diabetes Association, Academy of Neurology. Consensus statement: report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1988;11: 592-97
- 42- Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. Assessment of cardiovascular effects in diabetic autonomic neuropathy and prognostic implications. *Ann Intern Med* 1980;92:308-311
- 43- Stein PK, Bosner MS, Kleiger RE, Conger BM. Heart rate variability: a measure of cardiac autonomic tone. *Am Heart J* 1994;127:1376-81.
- 44- Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2003;26:1553-1579
- 45- Spallone V, Morganti R, Fedele T, D'Amato C, Maiello MR. Reappraisal of the diagnostic role of orthostatic hypotension in diabetes. *Clin Auton Res* 2009;19: 58-64
- 46- Consensus Committee of the American Autonomic Society

- and the American Academy of Neurology. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. *Neurology* 1996;46:1470
- 47- Hamner JW, Taylor JA. Automated quantification of sympathetic beat-by-beat activity, independent of signal quality. *J Appl Physiol* 2001;91:1199-206
- 48- Página web: www.hoornstudie.nl
- 49- Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, Freeman R. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2003; 26:1895-901
- 50- Lykke JA, Tarnow L, Parving HH and Hilsted J. A combined abnormality in heart rate variation and QT corrected interval is a strong predictor of cardiovascular death in type 1 diabetes. *Scand J Clin Lab Invest* 2008;12:1-6
- 51- Ziegler D, Zentai CP, Perz S, Rathmann W, Haastert B, Doring A, Meisinger C, KORA Study Group. Prediction of mortality using measures of cardiac autonomic dysfunction in the diabetic and nondiabetic population: the MONICA/KORA Augsburg Cohort Study. *Diabetes Care* 2008;31:556-561
- 52- Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, Heller GV, Iskandrian AE, Wittlin SD, Filipchuk N, Ratner RE, Inzucchi SE, DIAD Investigators. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:1547-1555
- 53- Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, Freeman R. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2003;26:1895-901
- 54- Milaskiewicz RM, Hall GM. Diabetes and anaesthesia: the past decade. *Br J Anaesth* 1992;68:198-206.
- 55- Knutthen D, Weidemann D, Doehn M. Diabetic autonomic neuropathy: abnormal cardiovascular reactions under general anesthesia. *Klin Wochenschr* 1990;68:1168-72
- 56- Ko SH, Song KH, Park SA, Kim SR, Cha BY, Son HY, Moon KW, Yoo KD, Park YM, Cho JH, Yoon KH, Ahn YB. Cardiovascular autonomic dysfunction predicts acute ischaemic stroke in patients with Type 2 diabetes mellitus: a 7-year follow-up study. *Diabet Med* 2008;25:1171-1177
- 57- Romero JC, Licea M, Faget O, Perich P, Marquez-Guillén A. Pruebas de función autonómica cardiovascular y duración del intervalo QTc en sujetos fumadores. *Rev Esp Cardiol* 1996;49:259
- 58- Chokroverty S. The assessment of sleep disturbance in autonomic failure. En: Bannister R, Mathias CJ, eds. *Autonomic failure*. Oxford:Oxford Medical Publications, 1992:442-6.
- 59- Seppala T, Partinen M, Penttila A, Aspholm R, Tiainen E, Kaukianen A. Sudden death and sleeping history among Finnish men. *J Intern Med* 1991;229:23-8.
- 60- Page MMcB, Watkins PJ. Cardiorespiratory arrest in diabetic autonomic neuropathy. *Lancet* 1978;1:14-6.
- 61- Towler DT, Havlin CE, Craft S, Cryer PE. Mechanism of awareness of hypoglycemia: perception of neurogenic (predominantly cholinergic) rather than neuroglycopenic symptoms. *Diabetes* 1993;42:1791-8.
- 62- Hepburn DA, Patrick AW, Eadington DW, Ewing DJ, Frier BM. Unawareness of hypoglycemia in insulin-treated diabetic patients: prevalence and relationship to autonomic neuropathy. *Diabetic Med* 1990;7:711-7.
- 63- Cryer PE, Gerich JE. Hypoglycemia in insulin dependent diabetes mellitus: insulin excess and defective counterregulation. En: Rifkins H, Porte D, eds. *Ellenberg, Rifkins's Diabetes Mellitus: Theory and Practice*. New York: Elsevier, 1990:526-53.
- 64- Jornadas de Actualización sobre Dolor en Neuropatía Diabética. *Revista Sociedad Argentina de Diabetes* 2007; 41(3):107-116
- 65- The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Diabetologia* 1998;41:416-423
- 66- Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *JAMA* 2003; 290: 2159-2167
- 67- Steno 2 - Multifactorial Intervention and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes - Peter Gæde, Pernille Vedel, Nicolai Larsen, Gunnar Jensen, Hans-Henrik Parving, and Oluf Pedersen - *N Engl J Med* 348:383-93, 2003
- 68- Efectos del tratamiento con el antioxidante ácido alfa-lipoico sobre la neuropatía autonómica cardíaca en pacientes con DMNID. (Estudio DEKAN). Ziegler D, H Schatz, Conrad F, FA Gries, Ulrich H, G Reichel. *Diabetes Care*. 1997 Mar; 20 (3) :369-73.