

Enfoque actual

Instituto Nacional de Endocrinología

RECIENTES AVANCES EN LA NEUROPATÍA AUTÓNOMICA CARDIOVASCULAR DE LA DIABETES MELLITUS

Dr. Juan Carlos Romero Mestre¹

RESUMEN

Se revisó la literatura médica referente a la neuropatía autonómica cardiovascular para actualizar la información al respecto pues la misma afecta a una elevada proporción de diabéticos, que corren el riesgo de sufrir una muerte súbita. Se ha estimado que su prevalencia oscila entre el 10 y el 80 % de los pacientes estudiados. Este insatisfactorio estado del conocimiento se explica por los diferentes criterios para seleccionar las muestras y los diversos métodos diagnósticos utilizados. Según su patogenia, se consideran las alteraciones en la vía de los polioles, las microvasculares, en los productos finales de la glicolización, deprivación de factores neurotróficos y alteraciones en la acción del óxido nítrico. Dentro de los hallazgos clínicos más frecuentemente asociados a esta complicación está el incremento de la frecuencia cardíaca y su signo patognomónico, la ausencia o disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca a los estímulos habituales; la hipotensión postural, la denervación sensitiva, la intolerancia al ejercicio físico, la disfunción ventricular izquierda, los infartos silentes del miocardio, la inestabilidad intraoperatoria, la prolongación del intervalo QTc, y los trastornos respiratorios. En conclusión, los recientes avances en la investigación de la evolución de la NACV permiten una visión más global de esta afección y constituyen el fundamento teórico para emplear nuevas estrategias terapéuticas para revertir o evitar la progresión de esta complicación de la diabetes mellitus.

Descriptores DeCS: DIABETES MELLITUS/complicaciones; NEUROPATIAS DIABÉTICAS/etiología.

La neuropatía autonómica cardiovascular (NACV) afecta de forma silente a una elevada proporción de diabéticos, los cuales están en riesgo de sufrir una muerte súbita

en aquellos estados o condiciones que presuponen una respuesta adaptativa del sistema nervioso autónomo sobre el control cardiovascular y respiratorio como el estrés

¹ Especialista de I Grado en Endocrinología. Instructor.

físico, intervenciones quirúrgicas, infecciones, etc; y probablemente se asocie a la presencia de isquemia o infartos silentes del miocardio en estos pacientes.^{1,2} Cualquier órgano inervado por el sistema nervioso simpático-vagal puede ser afectado por disfunción autonómica (DA),³ la cual se define como una disminución en la función del sistema nervioso autónomo periférico expresada a través de su órgano-efector.⁴ La DA comprende principalmente 2 categorías: 1. aquella en la cual se demuestran lesiones estructurales al nivel de las neuronas periféricas, denominada neuropatía autonómica, y 2. el fallo autonómico funcional, en el cual no se demuestran alteraciones estructurales. A su vez, la NACV en la diabetes mellitus puede dividirse en 1. subclínica -la que se diagnostica sólo por pruebas de función autonómicas, y 2. clínica con presencia de síntomas y signos.⁴

EPIDEMIOLOGÍA

Los diversos estudios clínicos realizados han señalado una amplia prevalencia de la NACV que oscila entre el 10 y el 80 % de los diabéticos examinados.⁵⁻⁷ Este insatisfactorio estado del conocimiento de la afección se debe a los diferentes criterios empleados en la selección de las muestras, el relativo 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 la falta de consenso en relación con una batería estandarizada de pruebas autonómicas cardiovasculares.⁸ Al margen de estas limitaciones, es generalmente aceptado que afecta a una cuarta parte de los diabéticos tipo 1 y a una tercera parte de los diabéticos tipo 2.⁴

En relación con el empleo de una metodología estandarizada para diagnosticar la NACV, en la actualidad existe controversia entre los diversos grupos de investigación dedicados a su estudio.^{7,8} En 1988, la Asociación Americana de Diabetes y la Academia Americana de Neurología⁹ se pronunciaron en consenso por la introducción de una batería de 5 pruebas autonómicas cardiovasculares basada en los estudios de *Ewing y Clarke*.¹⁰

Sin embargo, dicha propuesta ha sido ampliamente criticada por diversos autores por no tener en cuenta la edad en la definición de los rangos de normalidad para las pruebas, así como la presencia de errores metodológicos en el registro de los resultados de algunas maniobras.⁸

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

(Ref. 9) Diabetes Care 1988;11:592-97.

Posteriormente, en 1992, durante un consenso sobre mediciones estandarizadas en la neuropatía diabética, se recomendaron sólo 3 índices para las pruebas de función cardiovascular, teniendo en cuenta su adecuada sensibilidad, especificidad y reproducibilidad para diagnosticar la NACV, pero no se llegó a un acuerdo entre los diferentes investigadores en cuanto a la aceptación para su introducción en la práctica clínica.¹¹ En consecuencia, en la actualidad es necesaria una real estandarización de los estudios para el diagnóstico de la NACV.

**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

- I- Cardiovasculares:
 - 1. Variabilidad de la FC
 - 2. Maniobra de Valsalva
 - 3. Presión arterial durante cambios posturales
- II- Pupilares:
 - 1. Adaptación del diámetro pupilar a la oscuridad (después del bloqueo total parasimpático)
- III- Sudomotoras:
 - 1. Función posganglionar mediante la prueba cuantitativa del reflejo sudomotor del axón

(Ref. 11) Diabetes Care 1992;15:1080-1107.

PATOGÉNESIS

Una gran variedad de estudios clínicos y experimentales han arrojado nuevos conocimientos sobre la patogénesis de la neuropatía diabética. Algunos de estos conceptos han sido ampliamente aceptado y otros continúan aún siendo fuente de debate.¹² Sin embargo, se acepta que es una complicación multifactorial.

ALTERACIONES EN LA VÍA DE LOS POLIOLES

En condiciones fisiológicas, la glucosa es convertida en glucosa-6-fosfato por la enzima hexoquinasa. En presencia de un exceso de glucosa, se produce una saturación de la hexoquinasa, lo que origina la conversión de la glucosa en sorbitol por la enzima aldosa reductasa y, posteriormente, en fructosa por acción de la sorbitol deshidrogenasa. El incremento del sorbitol ocasiona daño al nivel de los tejidos que necesitan insulina y en otros cuyo contenido intracelular de glucosa es semejante al del plasma (córnea, retina, nervios periféricos, glomérulo renal y cerebro). La hiperglicemia y la acumulación del sorbitol intracelular producen deplección del mio-inositol. El sorbitol y el mio-inositol son miembros de una familia de osmolitos orgánicos 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 ostensiblemente, como consecuencia de la deplección de mio-inositol, probablemente por la vía del mecanismo de la proteinquinasa C.¹² Estos cambios pueden ser revertidos mediante la administración de inhibidores de aldosa reductasa.^{13,14}

ALTERACIONES MICROVASCULARES ENDONEURALES

Se ha señalado, que los capilares endoneurales presentan alteraciones en el diámetro y la distancia intercapilar.¹⁵ 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.^{15,16}

FORMACIÓN DE PRODUCTOS FINALES DE LA GLICOLIZACIÓN (PFG) NO ENZIMÁTICA

Se ha sugerido la formación de PFG en los nervios y en las proteínas de la pared vascular, en la génesis de la DA.¹⁷ Esta observación se fundamenta en la normalización del flujo de oxígeno y en la regresión de las alteraciones morfológicas en modelos experimentales de neuropatía diabética con la administración de aminoguanidina, un inhibidor competitivo de la generación de los PFG no enzimática.¹⁷

DEPRIVACIÓN DE FACTORES NEUROTRÓPICOS

La DA pudiera ser expresión de una disminución del tono neurotrópico, como consecuencia de trastornos en la síntesis, secreción o respuesta de algunos factores neurotrópicos, como el factor de crecimiento nervioso (FCN), factor de crecimiento insulínico tipo I (IGF-I) imprescindibles para el desarrollo normal de las neuronas y axones.¹⁸ Se ha demostrado que la respuesta neurotrópica en presencia

de hiperglicemia crónica muestra diversas alteraciones que afectan el funcionamiento neuroaxonal.¹⁸

MECANISMOS INMUNOLÓGICOS

La presencia de iritis, una enfermedad de tipo autoinmune asociada a la NACV sintomática severa ha llevado a postular que los mecanismos inmunológicos pudieran estar implicados en la génesis de la NACV.^{19,20} Otros estudios han demostrado una frecuente asociación entre la NACV y la uveítis anterior idiopática. Se ha especulado que los anticuerpos (Ac) antiinsulina son capaces de generar respuesta cruzada con los FCN, los cuales poseen semejanza estructural y determinantes antigénicos comunes con la insulina. Debido a que los FCN 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 la fibras nerviosas simpáticas. Otros fenómenos inmunológicos descritos 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).^{21,22} Otras evidencias han implicado la existencia de cierta predisposición genética (fenotipo HLA-DR3/4) asociada a la NACV, debido a que este fenotipo está relacionado con la diabetes tipo 1.^{8,23}

ÓXIDO NÍTRICO

Se ha postulado que la función del óxido nítrico (ON) en la patogénesis de la

neuropatía pudiera constituir el nexo común entre la hipótesis vascular y la metabólica (fig. 1). El ON es un radical altamente reactivo de vida corta y se 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, 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 conducción del nervio, lo cual apoya el planteamiento 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, al nivel proximal vascular y más distalmente, en la vía metabólica.²⁴

HALLAZGOS CLÍNICOS

FRECUENCIA CARDÍACA

Se ha demostrado que los diabéticos con NACV poseen una frecuencia cardíaca (FC) fija entre 90 y 100 lat/min, que no se modifica con la respiración, los cambios posturales o el ejercicio moderado. La comparación de los diabéticos con NACV y los controles apareados muestra un incremento promedio superior de la FC de aproximadamente 10 lat/min en los primeros.

Este incremento es frecuente en los pacientes con lesiones parasimpáticas, pero los que presentan lesiones combinadas, simpáticas y parasimpáticas, muestran una FC disminuida.²⁵ Por lo tanto, el incremento de la FC no constituye un criterio de severidad de la lesión autonómica, más bien, su disminución es un indicador del daño en ambas vías reflejas (simpático-vagal).¹ Sin embargo, la falta de variabilidad de la FC (VFc) sí se considera como el marcador patognomónico de la NACV, constituyendo el fundamento teórico para su estudio mediante pruebas de función autonómicas cardiovasculares de carácter no invasivo y es un indicador certero de la casi completa desnervación cardíaca.²⁶ En nuestra experiencia con 62 diabéticos tipo 1 con NACV y sin ella, comparados con 29 sujetos normales encontramos un incremento significativo de la FC en los primeros.¹

HIPOTENSIÓN POSTURAL

La hipotensión postural (HP) es un hallazgo frecuente en los diabéticos con NACV. Se define como la disminución de la presión arterial sistólica durante la bipedestación ≥ 30 mmHg.²⁷ Recientemente, *Ziegler* y otros²⁸ han definido, en 120 sujetos normales, niveles ≥ 27 mmHg, utilizando dispositivos automatizados para el registro de la presión arterial. Esta entidad se acompaña de vahídos, alteraciones visuales e incluso síncope, durante los cambios posturales. Estos síntomas ortostáticos suelen enmascarar la hipoglicemia y pueden agravarse por el uso de medicamentos como vasodilatadores, diuréticos, fenotiacinas y, en particular, los antidepresivos tricíclicos e insulina.²⁹

Se conoce que los mecanismos de adaptación durante el paso del decúbito a la posición de pie, producen una

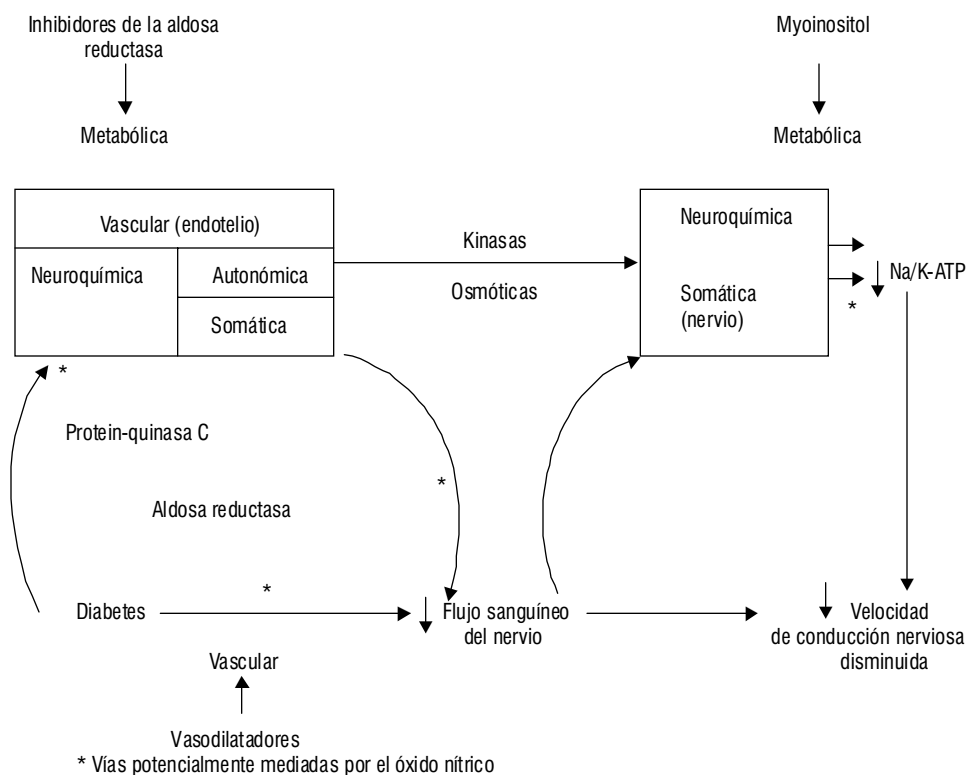


FIG. 1. Modelo propuesto para el papel del óxido nítrico en la patogénesis de la neuropatía diabética

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 norepinefrina (NE). Todo esto provoca un incremento y aceleración de la FC. La HP se caracteriza por la incapacidad para el aumento de la resistencia periférica e incluye la resistencia vascular subcutánea y esplénica.^{30,31}

La fisiopatología adrenérgica del paciente diabético con HP 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 HP

hipoadrenérgica. En otros pacientes dicha respuesta es normal o incrementada (>2 DE de la media de los controles) durante la bipedestación, denominada HP hiperadrenérgica. La HP hipoadrenérgica se ha asociado a la neuropatía autonómica vascular simpática, mientras que la variante hiperadrenérgica se considera una respuesta adrenérgica compensatoria a la contracción del volumen intravascular o un fenómeno de resistencia hormonal vascular a la acción de la NE endógena.^{32,33} En los diabéticos con HP por neuropatía simpática, la producción y secreción basal de NE se encuentran disminuidas.³⁴

DESNERVACIÓN HIPERSENSITIVA

En los diabéticos con NACV existe un incremento de la sensibilidad vascular a la

infusión de alfaadrenérgicos y agonistas betaadrenérgicos. Este hallazgo se le ha atribuido a la deservación hipersensitiva y se considera como expresión de la degeneración nerviosa simpática.³⁵ La infusión de agonistas alfaadrenérgicos en bajas dosis en diabéticos con NACV produce un incremento importante de la presión arterial (fenilefrina) o una vasoconstricción máxima (NE), 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 es primariamente determinada por una captación neuronal reducida para las catecolaminas, más que por un incremento en la sensibilidad del alfaadrenorreceptor vascular postsimpático.³⁶ En los diabéticos con NACV la respuesta cardiovascular al agonista betaadrenérgico 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.³⁷

INTOLERANCIA AL EJERCICIO

Durante el ejercicio moderado en sujetos normales se produce un incremento de la FC, primariamente por la "retirada de la actividad vagal", mientras que en el ejercicio más pronunciado se debe al "incremento del tono simpático".³⁸ Durante el período de recuperación posejercicio, se observa un incremento gradual de la actividad vagal.³⁹ En los diabéticos sin evidencias de enfermedad cardíaca, pero con NACV asintomática vagal, la capacidad de ejercicio, FC, presión arterial, volumen cardíaco y la resistencia vascular hepatoesplénica se encuentran disminuidas.⁴⁰ La severidad de la NACV se

correlaciona inversamente con el incremento de la FC en cualquier momento del ejercicio.⁴⁰

Además, existe reducción de la fracción de eyección media, del gasto cardíaco en reposo y al ejercicio máximo durante la ventriculografía con radionúclidos en pacientes con NACV, sin evidencias de enfermedad isquémica cardíaca.⁴¹ Por todo lo anterior, la NACV contribuye a la intolerancia al ejercicio; es recomendable emplear pruebas de función autonómicas cardiovasculares antes de incluir a los diabéticos en programas de entrenamiento físico, para identificar a los pacientes en riesgo de intolerancia al ejercicio.

DISFUNCIÓN VENTRICULAR IZQUIERDA

Los pacientes diabéticos (tipos 1 y 2) con NACV presentan alteraciones en la función sistólica ventricular izquierda en ausencia de enfermedad cardíaca.⁴² Sin embargo, parece ser más frecuente la disfunción ventricular diastólica izquierda.⁴³⁻⁴⁶ Los estudios con radionúclidos demuestran una disminución en el llenado diastólico ventricular izquierdo (ejemplo: tiempo prolongado en el pico diastólico de llenado ventricular) en diabéticos con NACV y fracción de eyección ventricular izquierda normal, al compararlos con diabéticos sin NACV.⁴⁷ Un estudio reciente en diabéticos tipo 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.⁴⁸ En la actualidad, no es posible definir con exactitud la contribución de la NACV 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.⁴⁹ 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 NACV en la génesis de la disfunción ventricular izquierda.⁵⁰

INFARTOS E ISQUEMIA MIOCÁRDICA SILENTE

Se ha demostrado una elevada incidencia de infartos silentes en pacientes diabéticos, lo cual se ha atribuido a la presencia de daño simpático aferente en las fibras que inervan el miocardio.^{47,51} La prevalencia de isquemia miocárdica silente en 136 diabéticos (rango de edades entre 35 y 75 años) mediante electrocardiograma (ECG) de esfuerzo, registro de ECG ambulatorio en 24 h y escintigrafía con talio, fue del 29 % en los diabéticos y de sólo 5 % en el grupo control.⁵² Sin embargo, la existencia de isquemia silente en sujetos no diabéticos y en diabéticos sin NACV, así como la variabilidad intrasujeto 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.^{53,54} A pesar de estas controversias, los diabéticos se consideran candidatos potenciales para el pesquizado, mediante estudios de ECG de esfuerzo o métodos no invasivos para la detección temprana y prevención de la enfermedad coronaria isquémica.

Los recientes estudios con técnica de radionúclidos, se han utilizado para cuantificar de forma directa la inervación simpática del corazón.⁵⁵ 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 éstos, progresan desde la base del corazón al ápex, penetran gradualmente al miocardio e inervan el endocardio por los plexos terminales. Dentro de los radionúclidos, el metayodo-benzilguanidina (MIBG), un análogo no metabolizable de la NE, participa en la captación de NE al nivel de las neuronas simpáticas posganglionares. Diversos estudios han demostrado una disminución de la captación de MIBG al nivel del miocardio en pacientes con NACV diagnosticados por estudios de función autonómica.^{44,55}

INESTABILIDAD PERIOPERATORIA

Se ha estimado que la morbilidad y la mortalidad perioperatorias cardiovasculares en la diabetes mellitus están incrementadas en 2-3 veces, en relación con los pacientes no diabéticos.⁵⁶ En estos pacientes, la FC y la presión arterial disminuyen marcadamente durante la anestesia general y se incrementan en menor grado después de la intubación y extubación endotraqueal, cuando se comparan con sujetos no diabéticos.⁵⁶ Otros pacientes pueden presentar reacción hipertensiva durante la inducción anestésica.⁵⁷ En aquéllos en que es necesario un apoyo intraoperatorio para mantener la presión arterial, mediante la administración de medicamentos vasoactivos, se ha demostrado una disminución en los resultados de las pruebas de función

autonómica cardiovascular, al compararlos con los que no necesitaron medicamentos vasoactivos.⁵⁸

En diabéticos con NACV se ha descrito la presencia de depresión cardiovascular con necesidad de resucitación inmediata, después del bloqueo del plexo braquial.⁵⁹ Por lo tanto, se recomienda el pesquijaje de la NACV en todo paciente que deba ser sometido a intervención quirúrgica, para identificar a los pacientes con riesgo intraoperatorio. Además es necesaria una cuidadosa planificación del tratamiento anestésico del diabético con NACV.

TRASTORNOS DE LA REGULACIÓN HORMONAL

Se han realizado múltiples estudios para conocer la influencia de la regulación hormonal en la NACV en condiciones dinámicas (ejercicio, cambios posturales, hipoglicemia provocada) y de reposo.^{60,61} Dentro de ellos se han estudiado con claridad la función de la NE, endotelín, hormona antidiurética (ADH), factor atrial natriurético y el sistema renina-angiotensina.⁶⁰⁻⁶² Con anterioridad hemos aclarado brevemente la función de la NE en las alteraciones de la NACV. En relación con el péptido vasoconstrictor endotelín sintetizado por las células endoteliales de los vasos sanguíneos de las neuronas hipotalámicas, se ha comprobado que es liberado por la activación del reflejo barorreceptor y es esencial para mantener la presión arterial postural⁶²⁻⁶⁴

La secreción de ADH durante la ortostasia pasiva se ha considerado como indicador funcional de la integridad de las vías aferentes cardiovasculares.⁶³ Finalmente, múltiples interacciones se han

señalado entre el factor atrial natriurético, sistema renina-angiotensina y el arco barorreceptor.^{64,65}

ALTERACIONES EN LA DURACIÓN DEL INTERVALO Q-T

Por analogía con el síndrome de QTc prolongado, se ha asociado la frecuente aparición de intervalo QTc prolongado conjuntamente con la NACV, al incremento en el riesgo de muerte súbita por arritmias ventriculares (torsades de punta) en el paciente diabético.⁶⁶⁻⁶⁸ El intervalo QTc generalmente se determina por la fórmula⁶⁶ de Bazett ($QTc = QT / \sqrt{RR}$).

Diversos estudios han encontrado relación entre la duración del intervalo QT y la frecuencia o severidad de la NACV.⁶⁷ Sin embargo, informes recientes indican que en 44 parejas de gemelos idénticos con diabetes mellitus tipo 1, no se encontró asociación entre la presencia de NACV e intervalo QT prolongado⁶⁸ y *Bravenboer y otros*⁶⁹ no pudieron demostrar esta asociación con el empleo de una moderna fórmula para determinar dicho intervalo. A pesar de estas contradicciones, aún es aceptada la existencia de una estrecha interrelación entre la presencia de la NACV y la prolongación del intervalo QT, este último es considerado por algunos autores como un índice de función autonómica cardiovascular⁶⁶⁻⁶⁸ (fig. 2).

TRASTORNOS RESPIRATORIOS

La respuesta ventilatoria a la hipoxia y la hipercapnia se ha estudiado extensivamente en los diabéticos con NACV con resultados contradictorios. Algunos autores han informado que existe disminución en dichos parámetros.⁶⁹ Por otra parte, como la reactividad bronquial se encuentra regulada por el control nervioso

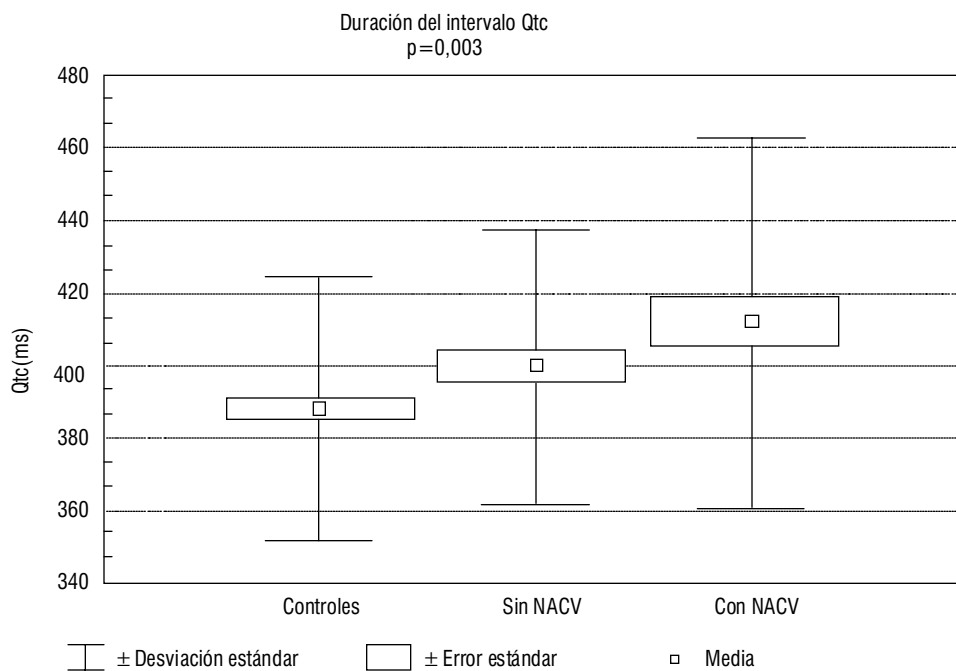


FIG. 2. Duración del intervalo Qtc en diabéticos tipo I sin (n=53) y con (57) neuropatía autonómica cardiovascular y 100 controles sanos.

autonómico, se ha estudiado la respuesta del tono broncomotor y bronquial a diferentes agentes provocativos (ej: ipratropium) en pacientes con NACV y se ha comprobado una disminución de la dilatación bronquial, al compararlos con controles sanos.⁷⁰ Estos hallazgos sugieren un tono vagal reducido en las vías respiratorias de los pacientes con NACV. Las implicaciones 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 como infecciones y sustancias tóxicas.⁷¹

Considerable atención ha generado el hallazgo de apnea durante el sueño en los pacientes con NACV.⁷² Este fenómeno conocido como *síndrome de apnea durante el sueño* se caracteriza por la presencia de 5 o más crisis de apnea o hipoapnea por hora de sueño (índice apnea/hipoapnea) e

hipersomnolencia durante el día; comúnmente se relaciona con la existencia de braditaquiritmias, bradicardia sinusal, latidos ventriculares ectópicos e incremento de la morbilidad y la mortalidad cardiovascular y de la frecuencia de muerte súbita durante la noche.^{72,73} Por todo lo anterior, la apnea durante el sueño se ha sugerido como causa de muerte súbita en los diabéticos con NACV. El paro cardiorrespiratorio inexplicable y recurrente se ha observado en diabéticos con NACV durante la inducción anestésica con drogas que deprimen el sistema respiratorio o en el curso de enfermedades respiratorias con hipoxia asociada.⁷⁴

Guilleminault y otros⁷⁵ estudiaron 4 diabéticos tipo 1 con signos de NACV y encontraron en 2 pacientes un síndrome de apnea durante el sueño de carácter obstructivo, otro paciente presentó apnea

de tipo central durante el sueño y el cuarto tuvo irregularidades respiratorias.

ALTERACIONES SUDOMOTORAS

La DA es responsable de las alteraciones en la sudación descrita en cerca del 50 % de los diabéticos tipo 1 y entre el 83-94 % de los diabéticos tipo 2, con neuropatía periférica.⁷⁶ Esta disfunción sudomotora se caracteriza por una degeneración de los axones sudomotores posganglionares desmielinizados, lo cual provoca anhidrosis distal, simétrica y bilateral. La disminución de la sudación provoca sequedad en la piel, con mayor tendencia a la fisuración y aparición de úlceras en los miembros inferiores.⁷⁶ Los trastornos termorreguladores se originan por la ausencia de perspiración del segmento superior del organismo, incluyendo la cara.⁷⁶ La denominada «sudación gustativa» en la cara y segmento superior, suele ser observada en ciertos diabéticos tras la ingestión de algunos alimentos.⁷⁷

HIPOGLICEMIA SIN FASE ADRENÉRGICA

En condiciones normales, la disminución de la glicemia plasmática origina

una respuesta de las hormonas contrarreguladoras (glucagón, cortisol, hormona del crecimiento y adrenalina). Los principales síntomas relacionados con la hipoglicemia 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 hipoglicemia, que comúnmente se asocia a la DA.⁷⁸⁻⁸⁰ Sin embargo, diversos autores han encontrado que esta alteración puede presentarse independientemente de la DA.⁷⁹ A pesar de estas contradicciones, se debe tener especial cuidado al instaurar tratamientos intensivos con insulina en pacientes con DA severa, pues el riesgo de hipoglicemia iatrogénica grave está marcadamente incrementado.⁷⁹

En conclusión, los recientes avances en la investigación de la magnitud, patogenia y trastornos clínicos relacionados con la evolución de la NACV 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 diabetes mellitus.

SUMMARY

The medical literature on cardiovascular autonomic neuropathy was reviewed to update the information on this regard, since it affects a high number of diabetic running the risk of having a sudden death. It was been estimated that its prevalence ranges from 10 to 80 % of the patients under studied. This unsatisfactory state of knowledge is due to the different criteria used to select the samples and to the different diagnostic methods utilized. According to its pathogeny, the alterations in the pathway of polyoles, the microvascular alterations, those in the end products of glycosylation, the deprivation of neurotropic factors, and the alterations in the action of nitric oxide are taken into consideration. The increase of heart rate and its

pathognomonic sign, the absence or decrease of the variability of heart rate to habitual stimuli, the postural hypotension, the sensitive denervation, the intolerance to physical exercise, the left ventricular dysfunction, the silent myocardial infarctions, the intraoperative instability, the prolongation of the QT_c interval and the respiratory disorders are among the most frequent clinical findings associated with this complication. In conclusion, the recent advances obtained in the investigation of the evolution of the cardiovascular autonomic neuropathy allow to have a wider view of this affection and they are the theoretical foundation to use new therapeutic strategies in order to prevent the progression of this complication of diabetes mellitus.

Subject headings: DIABETES MELLITUS/complications; DIABETIC NEUROPATHIES/etiology.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Romero JC. Análisis espectral de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en diabéticos tipo I (insulinodependientes) con polineuropatía. *Av Diabetol* 1996;12:213-9.
2. Ziegler D, Dannehl K, Volksw D, Muhlen H, Spuler M, Gries FA. Prevalence of cardiovascular autonomic dysfunction assessed by spectral analysis and standard test of heart-rate variation in newly diagnosed IDDM patients. *Diabetes Care* 1992;15:908-11.
3. Romero JC, Hernández A, Agramonte O, Hernández P. Cardiovascular autonomic dysfunction in sickle cell anemia: a possible risk factor for sudden death? *Clin Auton Res* 1997;7:121-125.
4. Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: prognosis, diagnosis and treatment. *Diabetes Metab Rev* 1994;10:339-83.
5. 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.
6. Malpas SC, Whiteside EA, Maling TJB. Heart rate variability and cardiac autonomic function in diabetes. *Diabetes* 1990;41:1177-82.
7. Ziegler D, Gries FA, Muhlen H, Rathmann W, Spuler M, Lessmann F, et al. Prevalence and clinical correlates of cardiovascular autonomic and peripheral diabetic neuropathy in patients attending diabetes centers. *Diabetes Metab* 1993;19:143-51.
8. Ryder REJ, Hardisty CA. Which battery of cardiovascular autonomic function tests?. *Diabetologia* 1990;33:177-9.
9. American Diabetes Association and American Academic of Neurology. Consensus Statement. Report and recommendations of the San Antonio Conference on diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1988;11:592-7.
10. Ewing DJ, Clarke BF. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *Br Med J* 1982;285:916-8.
11. American Diabetes Association and American Academic of Neurology. Proceedings of a Consensus Development Conference on Standardized Measures in Diabetic Neuropathy. *Diabetes Care* 1992;15:1080-1107.
12. Romero JC, Licea M. Patogenia de la neuropatía diabética. *Rev Cubana Endocrinol* 1996;7:44-51.
13. 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.
14. 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.
15. Sima AAF, Brismar T. Reversible diabetic nerve dysfunction: structural correlates to electrophysiological abnormalities. *Ann Neurol* 1985;18:21-9.
16. 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.
17. Greene DA, Sima AAF, Stevens MJ, Feldman EL, Lattimer SA. Complications: neuropathy, pathogenetic considerations. *Diabetes Care* 1992;15:1902-25.

18. Fisher SK, Heacock AM, Agranoff BW. Inositol lipids and signal transduction in the nervous system: an update. *J Neurochem* 1992;58:18-38.
19. 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.
20. Rabinowe SL, Brown FM, Watts M, Smith AM. Complement-fixing antibodies to sympathetic and parasympathetic tissues in IDDM. *Diabetes Care* 1990;13:1084-8.
21. 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.
22. Sundkvist G, Velloso LA, Kampe O, Rabinowe SL, Ivarsson SA, Lilja B, et al. Glutamic acid decarboxylase antibodies, autonomic nerve antibodies and autonomic neuropathy in diabetic patients. *Diabetología* 1994;37:293-9.
23. Licea M, Romero JC. Estrategias para la prevención de la diabetes mellitus. En: Tratamiento de la diabetes mellitus. Brasilia: Ideal, 1995:1-19.
24. Stevens MJ. Nitric oxide as a potential bridge between the metabolic and vascular hypotheses of diabetic neuropathy. *Diabetic Medi* 1995;12:292-5.
25. Pfeifer MA, Peterson H. Cardiovascular autonomic neuropathy. En: Dyck PJ, Thomas PK, Asbury AK, Winegrad AI, Porte AD, eds. *Diabetic neuropathy*. Philadelphia: WB Saunders, 1987:122-33.
26. Stein PK, Bosner MS, Kleiger RE, Conger BM. Heart rate variability: a measure of cardiac autonomic tone. *Am Heart J* 1994;127:1376-81.
27. Ewing DJ, Clarke BF. Diabetic autonomic neuropathy: a clinical viewpoint. En: Dyck PJ, Thomas PK, Asbury AK, Winegrad AI, Porte AD, eds. *Diabetic neuropathy*. Philadelphia: WB, Saunders, 1987:66-8.
28. Ziegler D, Laux G, Dannehl K, Spuler M, Muhlen H, Mayer P, et al. Assessment of cardiovascular autonomic function: age related normal ranges and reproducibility of spectral analysis, and standard tests of heart rate variation and blood pressure responses. *Diabetic Med* 1992;9:166-75.
29. Low PA, Opfer-Gehrking TL. Differential effects of amitriptyline on sudomotor, cardiovascular, and adrenergic function in human subjects. *Muscle Nerve* 1992;15:1340-4.
30. Hilstead J, Parving HH, Christensen NJ, Benn J, Galbo H. Hemodynamics in diabetic orthostatic hypotension. *J Clin Invest* 1981;68:1427-34.
31. Eckberg DL, Harkins SW, Frisch JM, Musgrave GE, Gardner DF. Baroreflex control of plasma norepinephrine and heart rate period in healthy subjects and diabetic patients. *J Clin Invest* 1986;78:366-74.
32. Caviazel F, Picotti GB, Margonato A, Slaviero G, Galva MD, Camagna P, et al. Plasma adrenaline and noradrenaline concentrations in diabetic patients with and without autonomic neuropathy at rest and during sympathetic stimulation. *Diabetologia* 1982;23:19-23.
33. Hilsted J. Pathophysiology in diabetic autonomic neuropathy. Cardiovascular, hormonal, and metabolic studies. *Diabetes* 1982;31:730-7.
34. Hilsted J, Richter E, Madsbad S, Tronier B, Christensen NJ, Hildebrandt P, et al. Metabolic and cardiovascular responses to epinephrine in diabetic autonomic neuropathy. *N Engl J Med* 1987;317:421-6.
35. Eichler HG, Blaschke TF, Kraemer FB, Ford GA, Bloch-Daum B, Hoffman BB. Responsiveness of superficial hand vein to alfa-adrenoreceptor agonist in insulin-dependent diabetic patients. *Clin Sci* 1992;82:163-8.
36. Dejgard A, Hilsted J, Henriksen JH, Christensen NJ. Plasma adrenaline kinetics in type-1 (insulin-dependent) diabetic patients with and without autonomic neuropathy. *Diabetologia* 1989;32:810-3.
37. Dejgard A, Ligget SB, Christensen NJ, Cryer PE, Hilsred J. Adrenergic receptors are a fallible index of adrenergic denervation hypersensitivity. *Scand J Clin Lab Invest* 1991;51:659-66.
38. Arai Y, Saul JP, Albrecht P, Hartley LH, Lilly LS, Cohen RJ, et al. Modulation of cardiac autonomic activity during and immediately after exercise. *Am J Physiol* 1989;25:H132-41.
39. Kahn JK, Zola B, Juni JE, Vinik AI. Decreased exercise heart rate and blood pressure response in diabetic subjects with cardiac autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 1986;9:389-94.
40. Hilsted J, Galbo H, Christensen NJ, Parving HH, Benn J. Haemodynamic changes during graded exercise in patients with cardiac autonomic neuropathy. *Diabetología* 1982;22:318-94.
41. Zola B, Kahn JK, Juni JE, Vinik AI. Abnormal cardiac function in diabetic patients with autonomic neuropathy in the absence of ischemic heart disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63:208-14.
42. Kahn JK, Zola B, Juni JE, Vinik AI. Radionuclide analysis of left ventricular diastolic filling in diabetes mellitus with and without cardiac autonomic neuropathy. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:1303-9.

43. Illan F, Valdés-Chávarri M, Tebar J, García A, Pascual H, Soria F, et al. Anatomical and functional cardiac abnormalities in type I diabetes. *Clin Invest* 1992;70:403-10.
44. Schnell O, Kirsch CM, Stemplinger J, Halsbeck M, Standl E. Scintigraphic evidence for cardiac sympathetic dysinnervation in long-term IDDM patients with and without ECG-based autonomic neuropathy. *Diabetologia* 1995;38:1345-52.
45. Mustonen J, Uusitupa MIJ, Lansimies E, Vainio P, Laakso M, Pyorala K. Autonomic nervous function and its relationship to cardiac performance in middle-aged diabetic patients without clinically evidence cardiovascular disease. *J Intern Med* 1992;232:65-72.
46. Airaksinen KEJ, Koistinen MJ, Ikaheimo MJ, Huikuri HV, Korhonen U, Pirttiaho H, et al. Augmentation of atrial contribution to left ventricular filling in IDDM subjects as assessed by Doppler echocardiography. *Diabetes Care* 1989;12:159-6.
47. Langer A, Freeman MR, Josse RG, Steiner G, Armstrong PW. Detection of silent myocardial ischemia in diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1991;67:1073-8.
48. Vanninen E, Mustonen J, Vainio P, Lansimies E, Uusitupa MIJ. Left ventricular function and dimensions in newly diagnosed non-insulin dependent diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1992;70:371-8.
49. Uusitupa MIJ, Mustonen J, Airaksinen KEJ. Diabetic muscle heart disease. *Ann Med* 1990;22:377-86.
50. Uusitupa MIJ, Mustonen J, Korpiljaakko A, Pukkila KM, Puntila J. Drug-induced acute autonomic blockade impairs left ventricular systolic and diastolic function. *Am J Noninvas Cardiol* 1989;3:42-7.
51. Ambepityia G, Kopelman PG, Ingram D, Swash M, Mills PG, Timmis AD. Exertional myocardial ischemia in diabetes: a quantitative analysis of anginal perceptual threshold and the influence of autonomic function. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:72-7.
52. Koistinen MJ. Prevalence of asymptomatic myocardial ischaemia in diabetic subjects. *Br Med J* 1990;301:92-5.
53. Marchant B, Umachandran V, Stevenson R, Kopelman PG, Timmis AD. Silent myocardial ischemia: role of subclinical neuropathy in patients with and without diabetes. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1433-7.
54. Claus D, Feistel H, Brunholz C, Platsch C, Neundorfer B, Wolf F. Investigation of parasympathetic and sympathetic cardiac innervation in diabetic neuropathy: heart rate variation versus meta-iodo-benzylguanidine measured by single photon emission computed tomography. *Clin Auton Res* 1994;4:117-23.
55. Ziegler D, Rathmann W. New aspects of diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Diab Stoffw* 1994;3:410-6.
56. Milaskiewicz RM, Hall GM. Diabetes and anaesthesia: the past decade. *Br J Anaesth* 1992;68:198-206.
57. Knuthen D, Weidemann D, Doehn M. Diabetic autonomic neuropathy: abnormal cardiovascular reactions under general anesthesia. *Klin Wochenschr* 1990;68:1168-72.
58. Burgos LG, Ebert TJ, Asiddao C, Turner LA, Pattison CZ, Wang- Cheng R, et al. Increased intraoperative cardiovascular morbidity in diabetics with autonomic neuropathy. *Anesthesiology* 1989;70:591-7.
59. Lucas LF, Tsueda K. Cardiovascular depression after brachial plexus block in two diabetic patients with renal failure. *Anesthesiology* 1990;73:1032-5.
60. Cryer PE. Adrenomedullary hypofunction and diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1989;12:169-70.
61. Kauffmann H, Oribe E, Oliver JA. Plasma endothelin during upright tilt: relevance for orthostatic hypotension. *Lancet* 1991;338:1542-5.
62. Reed W, Ewing DJ, Lightman SL, Eadington D, Williams TDM, Roulston JE, et al. Vasopressin secretion in diabetic subjects with and without autonomic neuropathy: responses to osmotic and postural stimulation. *Clin Sci* 1989;77:589-97.
63. Sundkvist G, Bergstrom B, Brammert M, Lilja B, Manhem P. The activity of the renin-angiotensin-aldosterone system before and during submaximal bicycle exercise in relation to circulatory catecholamines in patients with type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1990;33:148-51.
64. Marfella R, Giugliano D, Cozzolino D, Di Maro G, Guinta R, Rossi F. Plasma endothelial in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 1994;17:161-2.
65. Thompson CJ, Leslie PJ, Lightman SL, Clarke BF, Ewing DJ. Regulation of ANP secretion in insulin-dependent diabetes mellitus and the influence of autonomic neuropathy. *Regul Pept* 1991;36:311-63.
66. 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.
67. Yokoyama A. Prognostic significance of QT prolongation and autonomic nervous dysfunction in alcoholics with diabetes mellitus. *Keio J Med* 1993;42:141-8.

68. Silvieri R, Veglio M, Chinaglia A, Scaglione P, Cavallo-Perin P. Prevalence of QT prolongation in a Type I diabetic population and its association with autonomic neuropathy. The Neuropathy Study Group of the Italian Society for the Study of Diabetes. *Diabet Med* 1993;10:920-4.
69. Strojek K, Ziora D, Sroczynski JW, Oklek K. Pulmonary complications in type-I (insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1992;35:1173-6.
70. Bertherat J, Lubetzki J, Lockart A, Regnard J. Decreased bronchial response to methacoline in IDDM patients with autonomic neuropathy. *Diabetes* 1991;40:1100-6.
71. Wanke T, Abrahamian H, Lahrmann H, Formanek D, Merkle M, Auinger M, et al. No effect of naloxone on ventilatory response to progressive hypercapnia in IDMM patients. *Diabetes* 1993;42:283-7.
72. 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.
73. Seppala T, Partinen M, Penttila A, Aspholm R, Tiainen E, Kaukianen A. Sudden death and sleeping history among Finish men. *J Intern Med* 1991;229:23-8.
74. Page MMcB, Watkins PJ. Cardiorespiratory arrest in diabetic autonomic neuropathy. *Lancet* 1978;1:14-6.
75. Guillerminault C, Briskin JG, Greenfield MS, Silvestri R. The impact of autonomic dysfunction on breathing during sleep. *Sleep* 1981;4:263-78.
76. Navarro X, Kennedy WR, Fries TJ. Small nerve fiber dysfunction in diabetic neuropathy. *Muscle Nerve* 1989;12:498-507.
77. Fearley RD, Low PA, Thomas JE. Thermoregulatory sweating abnormalities in diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc* 1989;64:617-28.
78. 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.
79. 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.
80. 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.

Recibido: 5 de mayo de 1997. Aprobado: 21 de octubre de 1997.

Dr. *Juan Carlos Romero Mestre*. Instituto Nacional de Endocrinología, Zapata y D, El Vedado, Ciudad de La Habana, Cuba, CP 10400.