

**DETECCION DE NEUROPATIA  
AUTONOMICA CARDIACA CON  
MANIOBRAS DE BAJA COMPLEJIDAD EN  
ATENCION AMBULATORIA**

***Instituto Universitario de Ciencias de la  
Salud***

***Fundación H.A. Barceló. Facultad de  
Medicina***

***Especialización en Nutrición***

***Director Dr. Gustavo Frechtel***

***Autor: Dra. Martin Soledad***

***Tutor: Dra. Graciela Fuente.***

***Jefa de Unidad de Nutrición Hospital  
Carlos Durand***

***Año 2013***

| <b><u>Indice</u></b>         | <b><u>Página</u></b> |
|------------------------------|----------------------|
| Introducción.....            | 3                    |
| Historia .....               | 5                    |
| Epidemiología .....          | 6                    |
| Clasificación .....          | 8                    |
| Fisiología .....             | 9                    |
| Fisiopatología .....         | 11                   |
| Evaluación clínica .....     | 21                   |
| Diagnóstico y estadíos ..... | 28                   |
| Tratamiento .....            | 30                   |
| Material y métodos .....     | 32                   |
| Resultados .....             | 39                   |
| Discusión .....              | 52                   |
| Conclusiones .....           | 53                   |
| Resumen .....                | 55                   |
| Bibliografía .....           | 58                   |

## **Introducción**

La Neuropatía Autonómica Cardíaca (NAC) es una de las complicaciones más serias y menos estudiadas de la Diabetes Mellitus (DM) y 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. (1)

La NAC representa una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad en pacientes diabéticos y está asociada con un riesgo elevado de arritmias cardíacas y muerte súbita. (2)

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, (3 ,4) 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 anormalidades 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 (3, 4, 5, 6).

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: anormalidades 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. (7)

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. (8)

El diagnóstico precoz de la misma se realiza con las pruebas de Ewing, necesitándose 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.

*Por tal motivo, el objetivo de este trabajo es sistematizar la detección precoz de NAC en pacientes con DM2 con maniobras de baja complejidad en el consultorio de atención ambulatoria.*

*Esto permitiría que los médicos de atención primaria cuenten con una herramienta de baja complejidad para su evaluación, que detecte en forma temprana la NAC, con el fin de establecer los ajustes necesarios para la optimización del tratamiento de la enfermedad de base y de la complicación propiamente dicha.*

## 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 mayor atención a éstas.

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 tests sensitivos cuantitativos 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

demonstró 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. (9)

### EPIDEMIOLOGIA

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. (8)

Los informes de prevalencia de NAC varían enormemente dependiendo del criterio diagnóstico utilizado y de la población estudiada. Los rangos de prevalencia van desde 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. Ha 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 que el 25.3% de los pacientes con DM1 y el 34.3% de pacientes con DM2, arrojaron resultados patológicos; edad, sexo y otros factores de riesgo también pueden influir en el desarrollo de NAC. (8)

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 electromiografía para el diagnóstico de neuropatía periférica. Se dividió en dos grupos según la presencia o no de NACV y se buscó 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 halló 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 enfermedad. (10)

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 observacional, 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. (11)

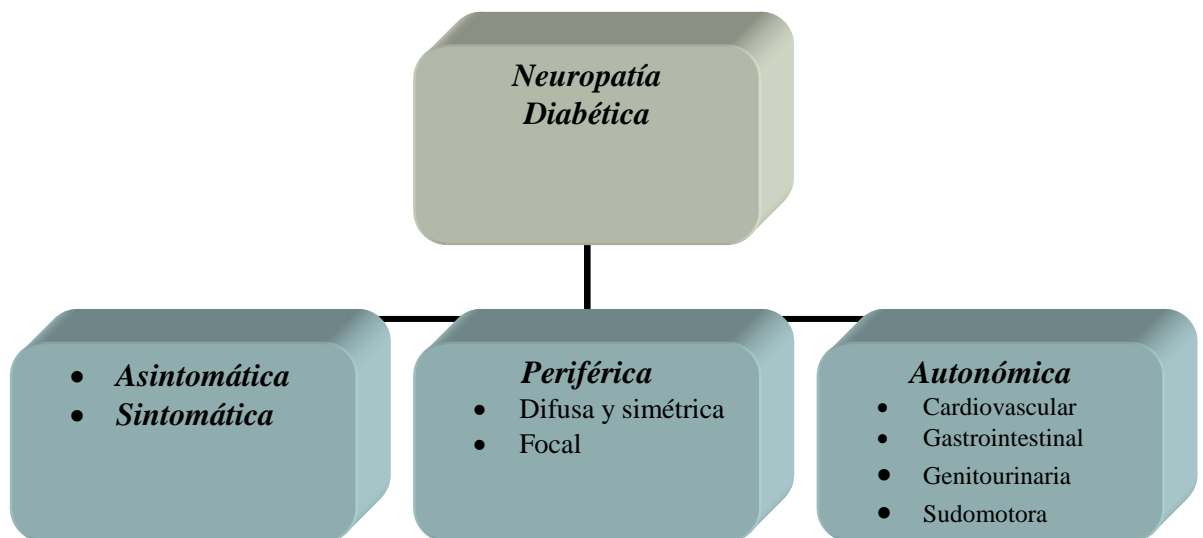
Evaluando los estudios presentados con anterioridad, resulta evidente que, a medida que se implementan nuevos métodos instrumentales para su diagnóstico, la prevalencia aumenta notoriamente. Además, a mayor tiempo de evolución de la DM y deterioro del control glucémico, mayor es la frecuencia de

NAC, estableciéndose una asociación entre antigüedad de la enfermedad y la hiperglucemia, con incremento de la afección nerviosa.

### CLASIFICACION

La ND incluye síndromes clínicos y subclínicos con distintas manifestaciones, caracterizado por daño focal o difuso del sistema nervioso periférico, y/o autonómico. 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 diabetes (12)

En más del 50 % de los casos, la neuropatía es asintomática 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 DM1 (12); 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.

### FISIOLOGIA

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. (13) Ver Figura 1.

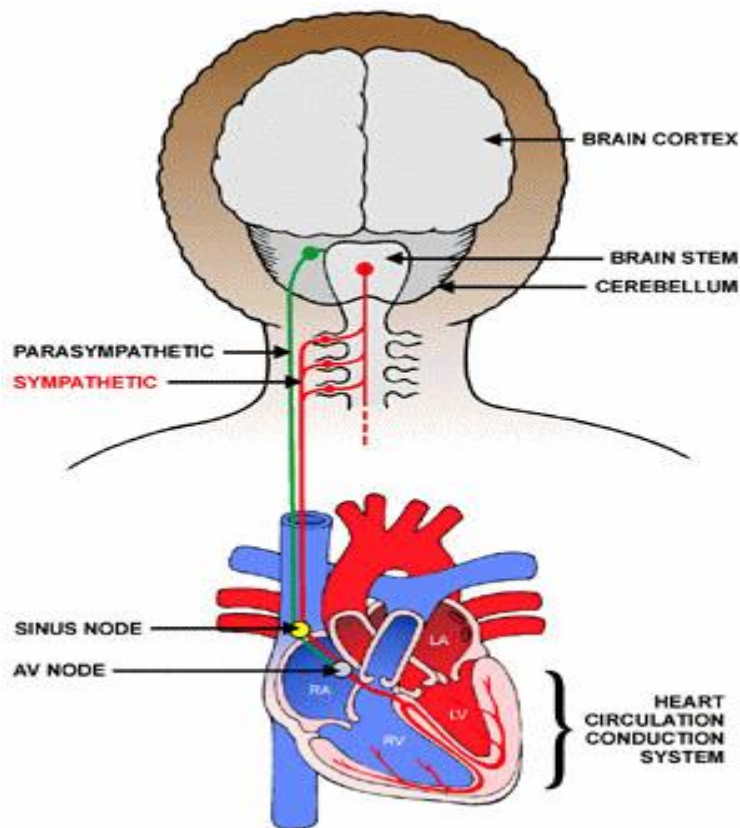


Figura 1

FISIOLOGÍA DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO (SNA)  
 Dra Teresa Silva Costa Gomes (13)

## FISIOPATOLOGIA

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. (14)

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,

aumento de la activación y 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 (15, 16), cada uno de los cuales desarrollaremos a continuación.

## A) ETIOPATOGENIA DE LA NEUROPATIA DIABETICA

### 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 ATP asa  $\text{Na}^+$   $\text{K}^+$  en el nervio diabético, disminuye como consecuencia de la depleción de mioinositol, probablemente por la vía del mecanismo de la proteinquinasa C. (17, 18)

### 2) Alteraciones microvasculares endoneurales

Los capilares endoneurales presentan alteraciones en el diámetro y 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. (19, 20)

### 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 morfológicas en modelos experimentales de neuropatía diabética con la administración de aminoguanidina, un inhibidor competitivo de la generación de los productos de glicación. (21)

### 4) Deprivación de factores neurotróficos

Se observa en pacientes con ND, una disminución del tono neurotrófico como consecuencia de trastornos en la síntesis, secreción o respuesta de algunas proteínas, como el factor de crecimiento nervioso, factor de crecimiento insulínico tipo I (IGF-I), imprescindibles para el desarrollo normal de las neuronas y axones. Se ha demostrado que la respuesta neurotrófica en presencia de hiperglucemia sostenida, muestra alteraciones que afectan el funcionamiento neuroaxonal. (22)

### 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), los cuales poseen 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 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). 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. (23, 24, 25)

#### 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 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. (26) 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.

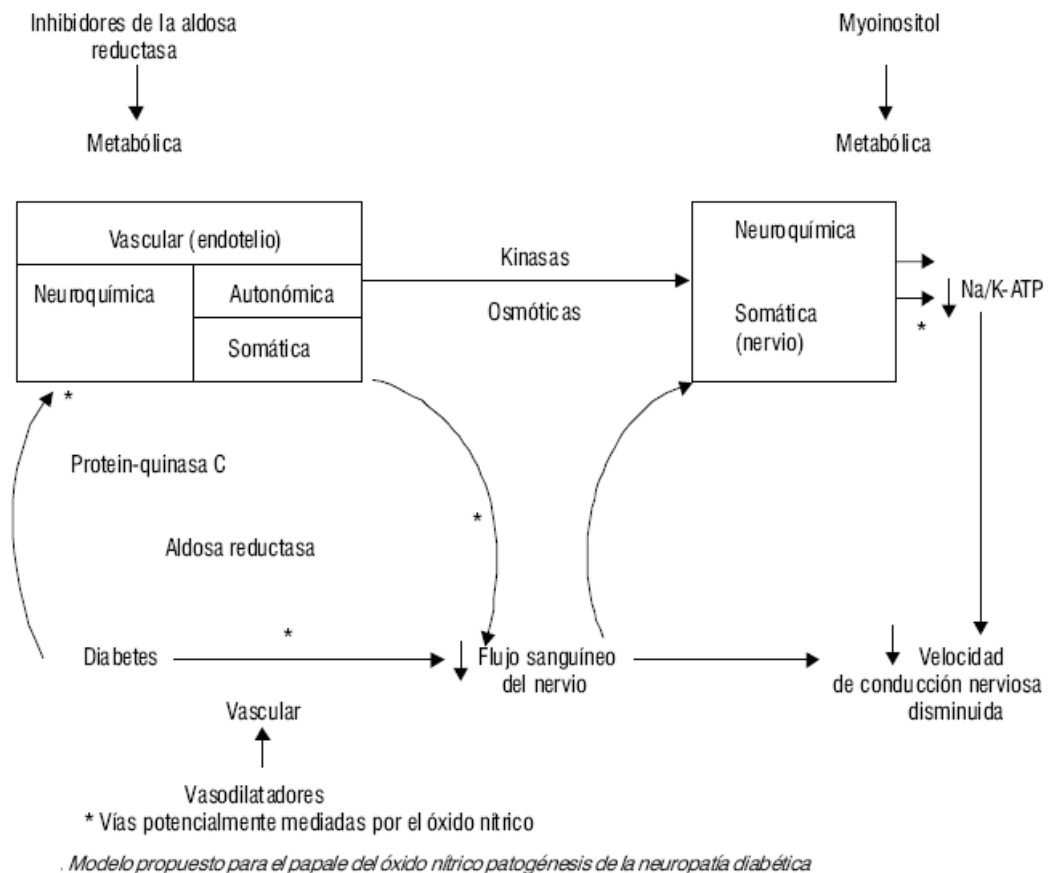


Figura 2 - Recientes avances en la neuropatía autonómica cardiovascular de la diabetes mellitus Dr. Juan Carlos Romero Mestre, Rev. Cubana Endocrinología 1998; 9(2):149-63

## B) NEUROPATÍA AUTONÓMICA CARDIACA Y FUNCIÓN CARDIACA

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 en un 75% de toda la actividad parasimpática. La neuropatía es vista 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.

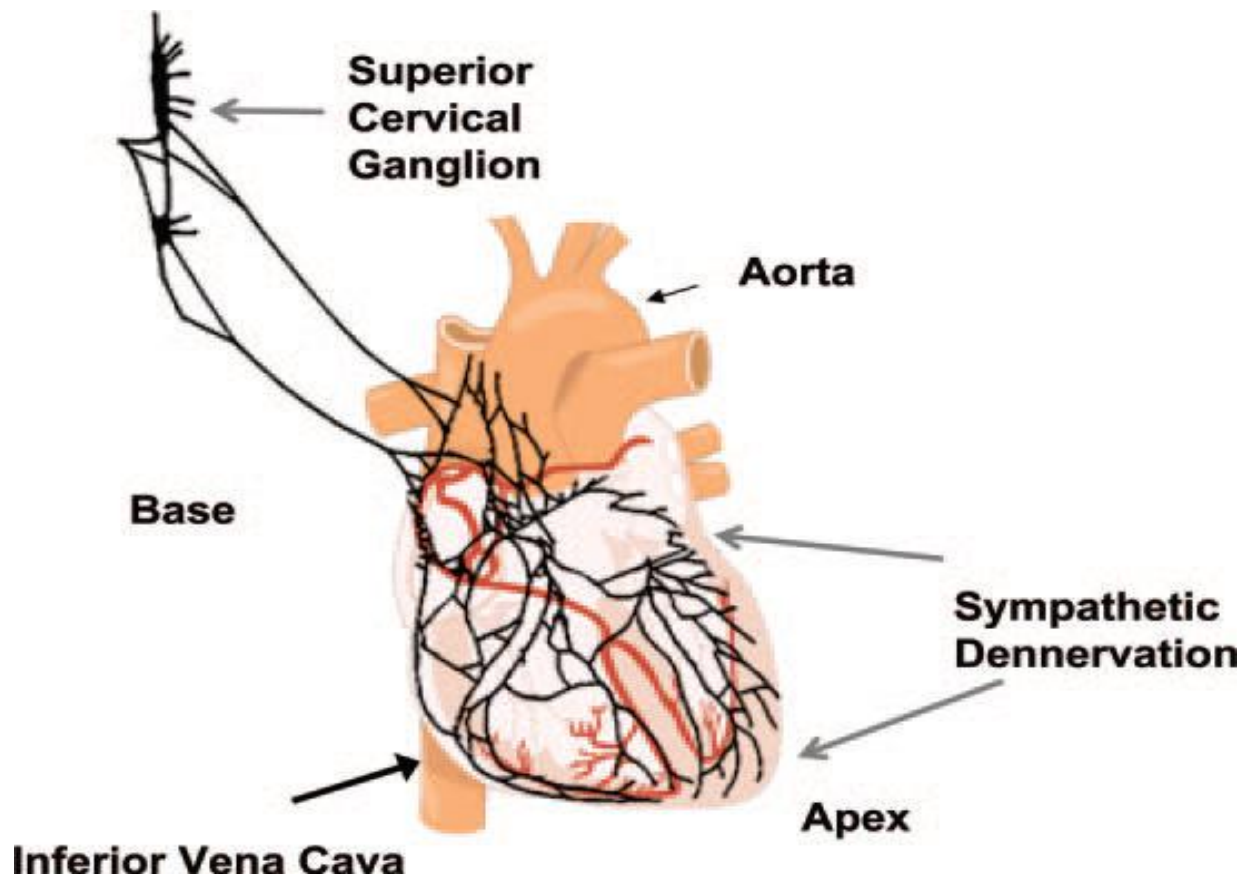


Figura 3 - La inervación autónoma del corazón y los efectos de la diabetes. Se ha demostrado que en la diabetes, de una manera que es paralela al desarrollo de la neuropatía periférica, que comienza en la punta de los dedos del pie y puede progresar proximalmente, la neuropatía que afecta al corazón comienza en el vértice de los ventrículos y progresa hacia la base. (Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetes) (8)

El aumento inicial de la actividad cardíaca simpática con la consiguiente anormalidad en la señalización de la norepinefrina (NE) y el metabolismo, (con el aumento de las mitocondrias, el estrés oxidativo y la apoptosis calcio dependiente) (27), pueden contribuir a la lesión miocárdica (27,28) 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 puede manifestarse con cambios en la VFC, y puede ser detectada precozmente, dentro de un año de diagnóstico de DM 2, y dentro de los 2 años siguientes al diagnóstico de la DM1 (29). 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 es una función 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 implicancia de la VFC anormal fue evidente sólo a finales de 1980, cuando se confirmó que la misma era fuerte predictor independiente de mortalidad después de un infarto agudo de miocardio (30).

### 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. (31)

### 3-Intolerancia al ejercicio

Durante el ejercicio moderado en sujetos normales se 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, FC, presión arterial, 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 (31).

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 radionucleídos 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 reciente 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 (32). 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.(33) 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. (34) Es conocido que por la noche, los sujetos no diabéticos presentan un predominio del tono vagal y una disminución de tono simpático, asociado con la reducción de la presión arterial nocturna (35). En los pacientes diabéticos con NAC este modelo podría estar alterado, dando como resultado el predominio simpático durante el sueño y posterior hipertensión arterial nocturna (36); el aumento de la frecuencia cardíaca asociado a la hipertrofia ventricular izquierda lleva a los pacientes diabéticos a la muerte por eventos cardiovasculares. (37,38)

#### D) HIPOTENSION ORTOSTATICA

En la diabetes, la hipotensión ortostática (HO) es en gran parte, consecuencia de 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 pueden agravarse 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 ND (31), 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 hipoadrenérgica.

La HO hipoadrenérgica 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. (32)

## E) DENERVACIÓN HIPERSENSITIVA

En los diabéticos con NAC existe un incremento de la sensibilidad vascular a la administración de alfa adrenérgicos y agonistas beta adrenérgicos. Este hallazgo se le ha 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 adrenoceptor vascular postsimpático. 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. (32)

### EVALUACION CLINICA

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 hs 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, pero puede 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:

| <b>RECOMENDACIONES DEL CONSENSO SOBRE MEDICIONES ESTANDARIZADAS EN LA NEUROPATÍA DIABÉTICA PARA LOS ESTUDIOS AUTONÓMICOS. (ASOCIACIÓN AMERICANA DE DIABETES Y ACADEMIA AMERICANA DE NEUROLOGÍA, 1992).</b>  | <b>RECOMENDACIONES DE LA ASOCIACIÓN AMERICANA DE DIABETES Y LA ACADEMIA AMERICANA DE NEUROLOGÍA (1988) PARA LOS ESTUDIOS DE FUNCIÓN AUTONÓMICA</b>   |
|---|--|
| <hr/> <b>Pruebas autonómicas</b> <hr/>  | <hr/> <b>Pruebas autonómicas      Sistema explorado</b> <hr/>  |
| <b>I- Cardiovasculares:</b><br>1. Variabilidad de la FC<br>2. Maniobra de Valsalva<br>3. Presión arterial durante cambios posturales<br><br><b>II- Pupilares:</b><br>1. Adaptación del diámetro pupilar a la oscuridad (después del bloqueo total parasimpático)<br><br><b>III- Sudomotoras:</b><br>1. Función posganglionar mediante la prueba cuantitativa del reflejo sudomotor del axón | <b>I- Determinaciones de la VFc</b> <b>Parasimpático</b><br>1. Maniobra de Valsalva<br>2. Respiraciones profundas<br>3. Ortostasia<br><b>II- Pruebas de control de la presión arterial</b> <b>Simpático</b><br>1. Ortostasia activa o pasiva<br>2. Dinamómetro ( <i>handgrip</i> )<br><b>III- Pruebas del control sudomotor</b><br>1. Sudación inducida por temperatura <b>Simpático</b><br>2. Sudación inducida por agentes químicos (acetilcolina o pilocarpina) |

Diabetes Care 1992;15,1080-1107

Diabetes Care 1988;11,592-97

### 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 cardiovagal.

Durante la década de 1970, Ewing y col. (39) diseñaron una serie de pruebas sencillas para detectar NAC en los pacientes diabéticos, incluyendo:  
1- cambios en los intervalos R-R con la respiración profunda, que mide la

arritmia sinusal durante la respiración tranquila y refleja principalmente función parasimpática,

2- 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; y

3- la maniobra de Valsalva, que evalúa la respuesta estandarizada de la función cardiovagal, 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, el sexo. Por lo tanto, la ADA además recomienda, ajustar estas variables para una mayor precisión. (40)

## 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 ponerse de pie, sin taquicardia compensatoria (31). Hay algunos aspectos controvertidos relacionados con el valor de corte para la caída de diagnóstico en presión arterial sistólica, es decir, 30 mm hg (41) o 20 mmHg (39, 42), 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 (43). La evidencia reciente sugiere que hipotensión postural sólo tiene 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. (44)

### D) Implicaciones clínicas

Riesgo de mortalidad: la NAC está asociada con un riesgo elevado de arritmias cardíacas y de muerte súbita. (45)

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).(46)

Más recientemente, otros dos estudios, en los cuales fueron evaluados pacientes diabéticos tipo 1 y diabéticos tipo 2, muestran que la combinación de alteraciones en la VFC y el QT, fue un fuerte predictor de mortalidad independiente de los factores de riesgo convencionales.(47, 48)

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 predictor de isquemia silente y eventos cardiovasculares posteriores. (49)

#### 1- Infartos e isquemias silentes

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.



La existencia de isquemia silente en sujetos no diabéticos y en diabéticos sin NAC, 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.

En los pacientes diabéticos se debería realizar, mediante estudios de ECG de esfuerzo u otros métodos no invasivos, la detección temprana y prevención de la enfermedad coronaria isquémica. Los recientes estudios con técnicas de radionucleídos, 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 radionucleídos, 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 al nivel del miocardio en pacientes con NACV diagnosticados por pruebas de función autonómica. (49, 50)

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 extubación endotraqueal, cuando se comparan con sujetos no diabéticos. (51)

Otros pacientes pueden presentar reacción hipertensiva durante la inducción anestésica. En aquéllos 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. (52)

### 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 edad e hipertensión. (53)

### 4- Alteraciones en la duración del intervalo Q-T

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

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. (54)

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 la hipercapnia se han estudiado exhaustivamente en los diabéticos con NAC con resultados contradictorios. Algunos autores han informado que existe disminución en dichos parámetros. La reactividad bronquial se encuentra regulada por el sistema nervioso autónomo; 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 implicancias 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/taquiarritmias, bradicardia sinusal, latidos ventriculares ectópicos e incremento de la morbilidad y la mortalidad cardiovascular y de muerte súbita durante la noche. (55, 56)

Por todo lo anterior, la apnea del sueño se ha sugerido 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. (57)

## 6- Alteraciones sudomotoras

La disfunción autonómica 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. Esta disfunción sudomotoras 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 las fisuras y aparición de úlceras en los miembros inferiores. (58)

### 7-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. (59, 60) Sin embargo, diversos autores han encontrado que esta alteración puede presentarse independientemente dicha disfunción. (61)

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 marcadamente 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.

## DIAGNOSTICO 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 America 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 los tests mencionados previamente no sólo para el diagnóstico, sino también para el seguimiento de la progresión de la enfermedad (29).

Los tests de respuesta sudomotora, respuesta simpática cutánea, reflejos pupilares, funciones genitourinaria y gastrointestinal, no se aconsejan para uso rutinario, por no estar suficientemente estandarizados.

Dado que los tests 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.
- Los tests propuestos deben realizarse para establecer el diagnóstico.
- La anormalidad de más de 1 test 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 tests debería realizarse para el seguimiento y evaluación del deterioro en los pacientes diagnosticados.
- La repetición de los tests debe realizarse anualmente. (62)

## DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

| <i>DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL</i>   |  |
|----------------------------------|--|
| <i>MANIFESTACIÓN</i>             |  |
| No percepción de la hipoglucemia | Medicaciones, ignorancia de lo que es la hipoglucemia                                  |
| Hipotensión ortostática          | Medicaciones, hipovolemia, panhipopituitarismo, feocromocitoma, síndrome de Shy-Drager |

## TRATAMIENTO

### A) Tratamiento No farmacológico

#### 1- 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 (63). 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 (64). 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, así como también riesgo de morbilidad cardiovascular. (65)

## 2- De la hipotensión ortostática

El tratamiento de la hipotensión ortostática es un desafío.

Los tratamientos incluyen evitar los repentinos cambios en la postura del cuerpo al levantarse de la cama, evitar las drogas que agravan la hipotensión, tales como antidepresivos tricíclicos y fenotiacinas, consumir alimentos en pequeñas porciones y frecuentes para evitar el dumping temprano.

### B) Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico de la NAC excede los objetivos de nuestro trabajo por lo que hacemos solamente mención de las drogas mas utilizadas. (16)

- Midodrina
- Acetato de fludrocortisona
- Eritropoyetina
- Bloqueantes no selectivos
- Clonidina
- Bromuro de piridostigmina

Planteada la importancia de la Neuropatía Diabética en general y la Neuropatía Autonómica Cardíaca en particular, se describirá a continuación el trabajo desarrollado por nuestro equipo.

## **Trabajo de Campo**

### **Objetivos:**

Primario: Realizar detección temprana de la NAC utilizando maniobras de baja complejidad en pacientes con diagnóstico de DM 2, en consultorio de atención ambulatoria, determinar su sensibilidad y comparar resultados con el gold estándar (pruebas de Ewing).

Secundario: Dividir la muestra en dos grupos según presenten menos o más de 5 años desde el diagnóstico de DM 2, y comparar el control metabólico de ambos grupos.

## **Materiales y Métodos**

### **DISEÑO METODOLOGICO**

#### **Tipo de estudio:**

Estudio observacional, transversal y comparativo, para determinar la sensibilidad de las maniobras de baja complejidad, comparadas con las pruebas de Ewing.

#### **Análisis estadístico:**

Se realizó un análisis de grado a través del Índice kappa de Kohan, en las variables de patología autonómica y frecuencia cardíaca.

Las variables cualitativas se distribuyen en porcentajes a proporciones, se aplicó test chi cuadrado con corrección de continuidad para establecer posibles asociaciones, los valores con distribución normal informan la Media con su desvío estándar, y el rango de valores con distribución no normal se informa con Mediana con el desvío en el percentil 25 y 75. Se consideró estadísticamente significativa una p menor a 0.05.



### Población

Se incluyeron pacientes de ambos sexos, entre 40 y 80 años de edad, con diagnóstico de DM 2 que concurren, los días jueves entre las 8 y 12 hs, desde el 1º de junio hasta el 30 de noviembre de 2011 a la Unidad de Nutrición del Hospital Carlos Durand. En dicha Unidad en forma sistemática se realiza la detección de hipotensión ortostática en la consulta ambulatoria y se solicita ECG; además se cuenta con la infraestructura y el software necesarios para la realización de las pruebas de Ewing.

### Criterios de inclusión:

- Pacientes de ambos sexos con diagnóstico de DM 2 entre 40 y 80 años.
- Pacientes con factores de riesgo cardiovascular (HTA, tabaquismo, dislipemia). (66)
- Pacientes con retinopatía o nefropatía. (64)
- Pacientes que van a iniciar un programa de actividad física.

### Criterios de exclusión:

- DM 1
- Pacientes con DM 2, menores de 40 años y mayores de 80 años.
- Diagnóstico previo de arritmia.
- Antecedentes de isquemia coronaria.
- Insuficiencia cardíaca.
- Taquicardia en reposo.
- Pacientes con NAD en otros territorios.
- Pacientes con neuropatía periférica de causa no diabética.
- Bajo tratamiento con drogas que prolongan el QT (antiarrítmicos, antihistamínicos, antipsicóticos, macrólidos, imidazólicos, cocaína, etc).
- Pacientes con serología positiva para Chagas asociada a alteraciones electrocardiográficas.
- Bajo tratamiento con beta bloqueantes, bloqueantes cálcicos, bloqueantes alfa, digitálicos, amiodarona u otros fármacos con efecto cronotrópico negativo.
- Bajo tratamiento con vasodilatadores (por taquicardia refleja)

- Hipotiroidismo o hipertiroidismo no controlados.
- Pacientes que presenten glucemia menor a 70 mg, en el momento de la evaluación.
- Pacientes embarazadas.

#### Descripción de las maniobras utilizadas

A los pacientes que concurrieron al consultorio y que cumplieron con los criterios de inclusión, se les efectuaron las maniobras de Ewing.

Los tests de Ewing comprenden 5 pruebas, a las que por razones didácticas se las suele dividir en simpáticas y parasimpáticas; se aconseja la realización de las mismas luego de que el paciente permanezca varios minutos en reposo, sin haber ingerido medicaciones que modifiquen la FC, sin fumar, ni presentar hipoglucemia, ni fiebre. El ambiente donde se llevan a cabo debe ser de temperatura agradable.

Los 3 tests parasimpáticos, se realizaron con el paciente conectado al electrocardiógrafo y a la computadora, con el software adecuado para la medición de los complejos RR correspondientes (AKONIC PC).

Estos exámenes, permiten investigar la variabilidad de la frecuencia cardíaca, en respuesta a distintos estímulos como son el cambio de decúbito, la maniobra de Valsalva y la respiración profunda, y sus resultados se obtienen del análisis de los espacios R-R del electrocardiograma. Para poner de manifiesto el daño simpático, se realiza la búsqueda de hipotensión ortostática y la maniobra de "hand-grip" o apretón manual.

- 1) Cambio de decúbito: el paciente en posición supina debe incorporarse lo más rápido posible, evaluándose el cociente entre el RR del latido 30/el RR del latido 15, el valor normal de esta prueba es mayor o igual a 1,04, borderline es entre 1,01 y 1,03 y el resultado patológico es inferior a 1.
- 2) Maniobra de Valsalva: con el paciente sentado, debe instruírsele para que sople por una boquilla para mantener durante 15 segundos una presión de 40 mm de Hg. El resultado se obtiene al dividir RR más largo posvalsalva/ RR más corto intravalsalva, el valor normal es mayor o

igual a 1,21 y patológico menor o igual a 1,20. Esta maniobra se contraindica cuando hay antecedentes de retinopatía preproliferativa o proliferativa.

- 3) Respiración profunda: durante 60 segundos el paciente debe inspirar y espirar con una frecuencia regular que permita que cada movimiento respiratorio dure 5 segundos, el resultado de esta prueba se obtiene de hallar la diferencia entre el promedio de la FC, durante las inspiraciones y espiraciones, siendo el valor normal mayor o igual a 15, borderline entre 11 y 14, patológico menor o igual a 10.
  
- 4) Hipotensión ortostática: busca la existencia de un descenso de la TA sistólica, con el cambio de decúbito sin que se presente taquicardia compensatoria. Se considera patológico la caída de 20 o más mm. de Hg. de la TA sistólica.
  
- 5) Maniobra de Handgrip: debe controlarse la TA del paciente antes y después de realizar un esfuerzo continuado de 2 minutos apretando un resorte calibrado a una presión fija. El valor normal de esta prueba se define cuando se observa un ascenso de la TA diastólica mayor o igual a 15 mm. de Hg; valores inferiores son considerados patológicos (Figura 5)

## NEUROPATIA AUTONOMICA CARDIACA PRUEBAS CARDIOVASCULARES

|                             | <b>NORMAL</b>           | <b>DUDOSA</b>          | <b>ANORMAL</b>            |
|-----------------------------|-------------------------|------------------------|---------------------------|
| <b>MANIOBRA DE VALSALVA</b> | <b>1.21 o más</b>       | <b>-----</b>           | <b>1.20 o menos</b>       |
| <b>RESPIRACION PROFUNDA</b> | <b>15 latidos o más</b> | <b>11 a 14 latidos</b> | <b>10 latidos o menos</b> |
| <b>CAMBIO DE DECUBITO</b>   | <b>1.04 o más</b>       | <b>1.01 a 1.03</b>     | <b>1.00 o menos</b>       |
| <b>HIPOTENSION POSTURAL</b> | <b>10 mm Hg</b>         | <b>11 a 19 mm Hg</b>   | <b>20 mm Hg o más</b>     |
| <b>HANDGRIP</b>             | <b>16 mm Hg o más</b>   | <b>11 a 15 mm Hg</b>   | <b>10 mm Hg o menos</b>   |

Figura 5. Valores de las pruebas autonómicas cardiovasculares.

De los cinco tests de Ewing para pacientes ambulatorios, solo tres son actualmente recomendadas por la Asociación Americana de Diabetes (ADA) y Academia Americana de Neurología (ANA), para la DM2 en el momento del diagnóstico, y para la DM1 cinco años después del diagnóstico, estos son: test de respiración profunda, maniobra de Valsalva y prueba ortostática. Estas pruebas deben repetirse anualmente. Las mismas tienen una buena reproducibilidad, una especificidad superior del 91%, y una sensibilidad del 93% (prueba de la respiración profunda y prueba ortostática) al 98% (Valsalva). La medición del segmento QT también es de utilidad en la evaluación de la función autonómica cardíaca, ya que existe evidencia de la relación entre muerte súbita y la longitud de este segmento, el que es considerado indicador de la repolarización cardíaca; su regulación depende del sistema nervioso simpático; el valor normal del QT es  $\leq 440$  milisegundos.(12)

Otro examen que aporta datos de valor es el análisis espectral de la frecuencia cardíaca; el mismo se obtiene por medio de un sistema computarizado, y permite determinar la relación de la actividad simpática/parasimpática del

corazón en condiciones de reposo, obteniéndose información sobre el estado autonómico cardíaco (Figura 6).

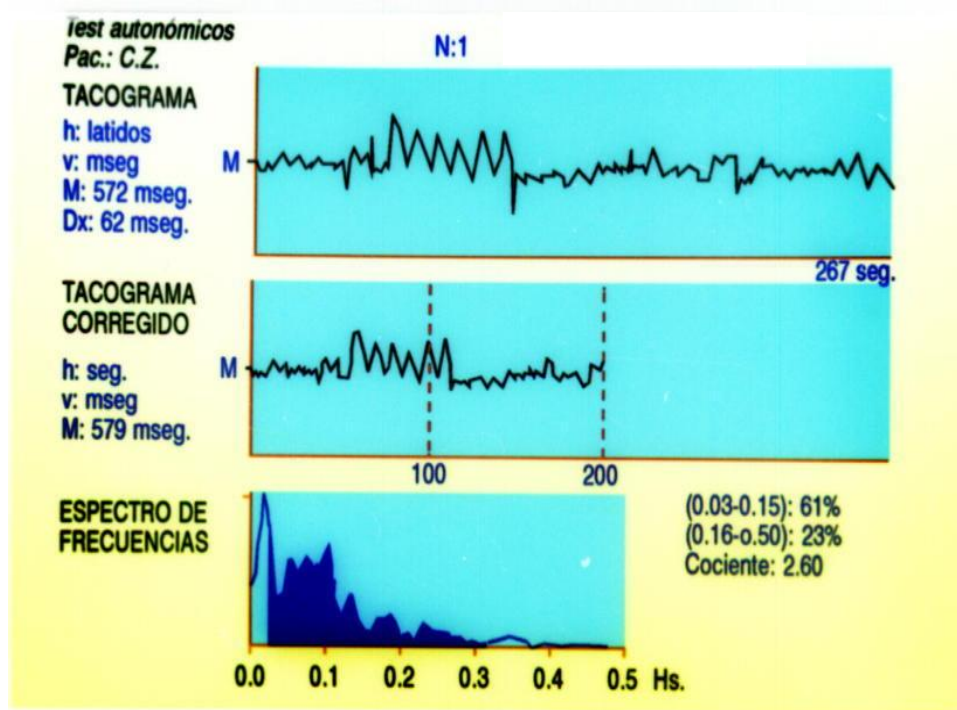


Figura 6. Análisis espectral

En nuestro trabajo un operador realizó los Tests de Ewing y otro investigador que desconocía los resultados, efectuó en todos los pacientes las siguientes maniobras:

Frecuencia cardíaca central: con el paciente en decúbito dorsal, sentado y de pie, en ese orden. Definimos su variación como el aumento de 20 latidos por minuto de la frecuencia cardíaca entre cada medición. Consideramos el resultado de la prueba patológica a la falta de variación, es decir que el aumento sea menor o igual a 10 latidos por minuto.

Tensión arterial: medida con el paciente en reposo al menos 30 minutos, en una habitación tranquila antes de realizar las mediciones, con el brazo a la altura cardíaca (sea cual fuere la posición del individuo), libre de toda

compresión, pronado y con el antebrazo apoyado sobre una superficie firme (JNC7). Se utilizó tensiómetro aneroide con cámara neumática adecuada a la circunferencia del brazo. Se tomaron mediciones en decúbito dorsal, sentado y de pie, en ese orden. Definimos como prueba patológica a la caída de 20 mmHg y 10 mmHg en la presión sistólica y diastólica respectivamente.

ECG de 12 derivaciones: Se realizó medición del intervalo QT en las derivaciones DII, V2 o V3, ya que son las derivaciones en donde se registra mayor duración del mismo, se efectuó corrección de los valores de QT según fórmula ( $QTc = QT / \sqrt{RR'}$ ), finalmente se calculó un promedio, con el objetivo de evaluar la prolongación de dicho intervalo, considerando como normal una duración de hasta 440 milisegundos. (12)

En todos los pacientes además se evaluó:

Peso: con balanza calibrada, paciente descalzo y mínima ropa.

Talla: paciente de pie, descalzo, cuerpo erguido, mirando al frente en posición de Francfort (arco orbital inferior alineado con trago de la oreja), de espaldas al estadiómetro, con pies y rodillas juntos.

IMC (Índice de Masa Corporal) según fórmula:  $\text{peso}/\text{talla}^2$ .

Se registraron los siguientes datos de la historia clínica: sexo, edad, años desde el diagnóstico de DM 2, dislipemia, HTA, presencia o ausencia de retinopatía y nefropatía, tratamiento antidiabético (agentes orales y/o insulina).

Se solicitaron análisis bioquímicos y serología en el laboratorio del Hospital C. Durand, al inicio del estudio: Glucosa, Hb A1c (método: turbidimetría), Urea, Creatinina, Colesterol Total, Colesterol HDL, Colesterol LDL, Triglicéridos, Enzimas hepáticas (TGO y TGP), TSH, Serología para Chagas.

Todos estos datos fueron volcados en una planilla Excel y en la historia clínica de cada paciente ya que son datos que se evalúan en la consulta de forma rutinaria.

## Resultados

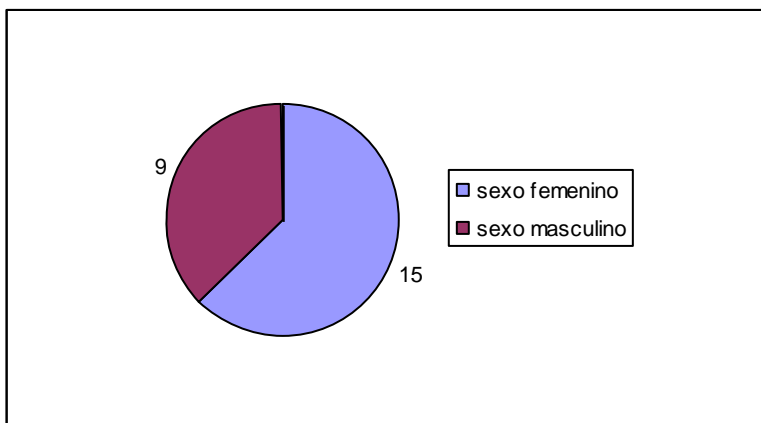
Entre el 1 de junio y el 30 de noviembre del 2011, fueron evaluados en la Unidad de Nutrición del Hospital C. Durand, los días jueves entre las 8 y 12 horas, 243 pacientes, cumplieron criterios de inclusión 29 de ellos, 5 pacientes no se presentaron para realizar las pruebas autonómicas, por lo que la muestra poblacional resultó en 24 pacientes estudiados.

En el total de nuestra muestra, se observó la siguiente distribución:  
15 mujeres (62,5%). (Tabla A, Gráfico 1)

Tabla A: Distribución por sexo

|           | N  | %     |
|-----------|----|-------|
| Femenino  | 15 | 62.5  |
| Masculino | 9  | 37.5  |
| Total     | 24 | 100.0 |

Gráfico 1: Distribución por sexo



La media de la edad de la muestra poblacional fue de 56,54 años (47 – 72).  
Analizando el IMC se evidenció que del total de nuestra muestra, la mayoría de los pacientes presentaban sobrepeso. (Tabla B)

Tabla B: IMC

| IMC       | N  | %    |
|-----------|----|------|
| Normopeso | 6  | 29.2 |
| Sobrepeso | 10 | 37.5 |
| Obesidad  | 8  | 33.3 |
| Total     | 24 | 100  |

IMC: peso/ Altura<sup>2</sup> Kg. /m<sup>2</sup> Se considera normopeso IMC < 24.9, sobrepeso > de 25 y menor a 29.9, obesidad >30.

En la siguiente tabla (Tabla C) se presentan los resultados del análisis bioquímico de la muestra con las respectivas medias, con su desvío estándar, y la Mediana con el desvío en el percentil 25 y 75.

Tabla C: Edad en años, Urea, Cr: creatinina, Glu: glucemia (mg/dl), HbA1C Hemoglobina Glicosilada A1C (%), CT: colesterol total (mg/dl), HDL-C (mg/dl), LDL-C (mg/dl), TG: Triglicéridos mg/dl, TGO o ASAT (UI), TGP o ALAT

|                 | edad  | Urea   | Cr     | Glu    | HbA1c  | CT     | HDL    | LDL    | TG     | TGO   | TGP   |
|-----------------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|-------|
| Total Pacientes | 24    | 24     | 24     | 24     | 24     | 24     | 24     | 24     | 24     | 24    | 24    |
| Media           | 56.54 |        |        |        |        |        |        |        |        | 20.29 | 21.58 |
| Mediana         |       | 42.00  | 0.7800 | 120.00 | 6.250  | 175.50 | 49.50  | 101.00 | 141.00 |       |       |
| Desv. Típ.      | 7.163 | 12.541 | 0.1799 | 55.399 | 1.6068 | 50.650 | 15.837 | 41.493 | 80.277 | 6.571 | 6.324 |
| Mínimo          | 42    |        |        |        |        |        |        |        |        | 11    | 12    |
| Máximo          | 72    |        |        |        |        |        |        |        |        | 40    | 38    |
| Percentiles 25  |       | 31.00  | 0.650  | 100.00 | 5.750  | 165.25 | 39.75  | 90.25  | 92.50  |       |       |
| Percentiles 75  |       | 42.00  | 0.930  | 120.00 | 6.950  | 175.50 | 49.50  | 101.00 | 141.00 |       |       |

Al evaluar los parámetros, según metas de la ADA (67), de glucemia y Hb A1c, se observó que se encontraban dentro de objetivos el 54% y el 79% de los pacientes, respectivamente.

Con respecto a las comorbilidades y complicaciones de la DM, encontramos que presentaban HTA el 66,6% (n=16) de los pacientes, dislipemia el 66,6% (n=16), retinopatía el 25% (n= 6) y nefropatía el 20,8% (n =5). (Tabla D)



Tabla D: Comorbilidades y complicaciones

| Complicaciones y comorbilidades | N  | %    |
|---------------------------------|----|------|
| HTA                             | 16 | 66.6 |
| Dislipemia                      | 16 | 66.6 |
| Nefropatía                      | 5  | 20.8 |
| Retinopatía                     | 6  | 25   |

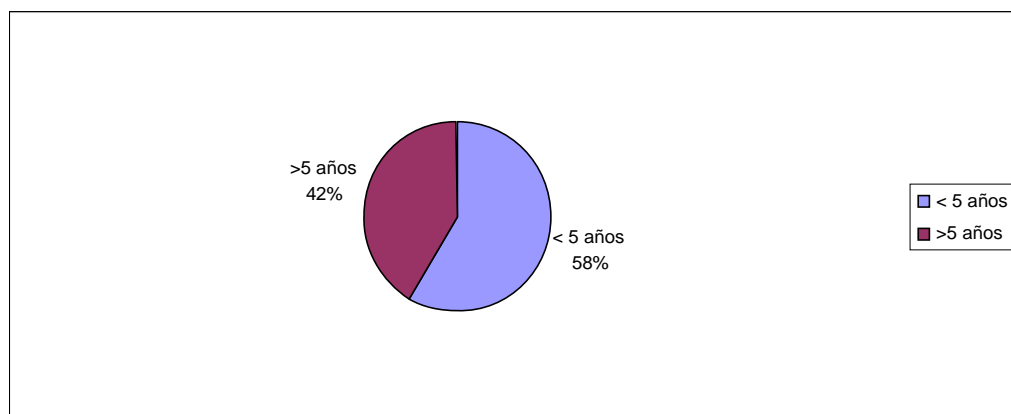
Al analizar la muestra se observó que recibían agentes orales (HGO) el 66.6% (n=16) de los pacientes, insulina el 12.5% (n =3) y tratamiento combinado el 20,8% (n =5). (Tabla E)

Tabla E: Tratamiento

| Tratamiento    | N  | %    |
|----------------|----|------|
| HGO            | 16 | 66.6 |
| Insulina       | 3  | 12.5 |
| HGO + Insulina | 5  | 20.8 |

Al subdividir la muestra en 2 grupos, según los años desde el diagnóstico de DM, en menos y más de 5 años, se observó un 58,4% (n=14) en el grupo de menos de 5 años y un 41,6% (n =10) en el grupo de más de 5 años. (Gráfico 2)

Gráfico 2: Años de diagnóstico de DM



### Subgrupo con menos de 5 años de diagnóstico de DM

Analizando el subgrupo de pacientes con menos de 5 años desde el diagnóstico de DM, pudimos observar que el 57.1% de la muestra era de sexo femenino y la mediana de edad fue de 55 años.

Con respecto al IMC, vemos que la mayoría de las pacientes se encontraban en rangos de normopeso y sobrepeso. (Tabla F)

Tabla F: IMC en pacientes con menos de 5 años de diagnóstico

| IMC       | N  | %    |
|-----------|----|------|
| Normopeso | 5  | 35.7 |
| Sobrepeso | 5  | 35.7 |
| Obesidad  | 4  | 28.6 |
| Total     | 14 | 100  |

En este subgrupo, 85.7% (n=12) se encontraba en tratamiento con hipoglucemiantes orales, el 7.1% (n=1) con insulina y el 7.1% (n=1) con tratamiento combinado. (Tabla G)

Tabla G Tratamiento en pacientes con menos de 5 años de diagnóstico

| Tratamiento    | N  | %    |
|----------------|----|------|
| HGO            | 12 | 85.7 |
| Insulina       | 1  | 7.1  |
| HGO + Insulina | 1  | 7.1  |

La mediana de los parámetros bioquímicos con sus respectivos percentilos 25 y 75 de este subgrupo se describen en la tabla H.

Tabla H: Parámetros bioquímicos en pacientes con menos de 5 años de diagnóstico de DM

|                | Edad  | Urea   | Cr    | Glu    | HbA1c  | C T    | HDL    | LDL    | TG     | TGO   | TGP   |
|----------------|-------|--------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|-------|
| N              | 14    | 14     | 14    | 14     | 14     | 14     | 14     | 14     | 14     | 14    | 14    |
| Media          |       |        |       |        |        |        |        |        |        | 21.07 | 23.43 |
| Mediana        | 55.00 | 38.50  | 0.765 | 100.50 | 5.950  | 177.00 | 51.00  | 110.50 | 159.50 |       |       |
| Desv. Típ.     | 5.682 | 10.363 | 0.123 | 31.881 | 0.3997 | 60.846 | 11.546 | 45.244 | 69.353 | 7.385 | 6.734 |
| Mínimo         |       |        |       |        |        |        |        |        |        | 12    | 14    |
| Máximo         |       |        |       |        |        |        |        |        |        | 40    | 38    |
| Percentiles 25 | 51.00 | 30.75  | 0.650 | 82.50  | 5.675  | 162.50 | 42.75  | 90.75  | 95.00  |       |       |
| Percentiles 75 | 59.50 | 46.00  | 0.877 | 146.50 | 6.300  | 219.25 | 55.00  | 148.75 | 205.00 |       |       |

Tabla H: Edad en años, Cr: creatinina , Glu: glucemia (mg/dl), HbA1C Hemoglobina Glicosilada A1C (%), CT: colesterol total (mg/dl), HDL-C (mg/dl), LDL-C (mg/dl), TG: Triglicéridos mg/dl, TGO o ASAT (UI), TGP o ALAT (UI).

Analizando las comorbilidades y complicaciones de la DM en este subgrupo, observamos que el 78,6% presentó HTA y el 57,1% dislipemia, mientras que nefropatía y retinopatía estuvieron presentes en el 21.4% de los pacientes. (Tabla I).

Tabla I: Comorbilidades y complicaciones en el subgrupo con menos de 5 años de diagnóstico de DM

| Comorbilidades y Complicaciones | N  | %    |
|---------------------------------|----|------|
| HTA                             | 11 | 78.6 |
| Dislipemia                      | 8  | 57.1 |
| Nefropatia                      | 3  | 21.4 |
| Retinopatía                     | 3  | 21.4 |

Cuando se analizan los resultados y correlacionando la glucemia en ayunas y la HbA1c, según objetivos ADA, para el subgrupo de menos de 5 años de diagnóstico, se evidenciaron los siguiente resultados:

La media de la HbA1c fue de 5,91 % y la media de la glucemia en ayunas fue de 108 mg/dl; en este subgrupo el 72% de los pacientes estaba en meta para glucemia en ayunas y el 100% de los pacientes estaban en meta para HbA1c. (Tabla J)

Tabla J: Glucemia en ayunas y HbA1c en pacientes con menos de 5 años de diagnóstico de DM

|       | N  | Media  | Desviación estándar |
|-------|----|--------|---------------------|
| HbA1c | 14 | 5.914  | 0.3997              |
| Glu   | 14 | 108.50 | 31.881              |

#### Subgrupo con más de 5 años de diagnóstico de DM

Cuando se analizó el subgrupo de pacientes con más de 5 años desde el diagnóstico de DM, se observó que el 70% era de sexo femenino, y la mediana de edad fue de 58,9.

Con respecto al IMC, la mayoría de los pacientes se encontraban en rangos de sobrepeso y obesidad. (Tabla K)

Tabla K: IMC en el subgrupo con más de 5 años de diagnóstico de DM

| IMC       | N  | %   |
|-----------|----|-----|
| Normopeso | 2  | 20  |
| Sobrepeso | 4  | 40  |
| Obesidad  | 4  | 40  |
| Total     | 10 | 100 |

En este subgrupo el 40% (n=4) se encontraba en tratamiento con HGO, el 20% (n=2) con insulina y el 40% (n=4) con tratamiento combinado. (Tabla L)

Tabla L: Tratamiento en subgrupo con más de 5 años de diagnóstico de DM

| Tratamiento    | N | %  |
|----------------|---|----|
| HGO            | 4 | 40 |
| Insulina       | 2 | 20 |
| HGO + Insulina | 4 | 40 |

Los parámetros bioquímicos en este subgrupo se informan en la tabla M

|                | Edad  | Urea   | Cr     | Glu    | HbA1c  | C T    | HDL    | LDL    | TG     | TGO   | TGP   |
|----------------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|-------|
| N              | 10    | 10     | 10     | 10     | 10     | 10     | 10     | 10     | 10     | 10    | 10    |
| Media          |       |        |        |        |        |        |        |        |        | 19.20 | 19.00 |
| Mediana        | 57.50 | 45.00  | 0.815  | 157.00 | 7.050  | 175.50 | 46.50  | 99.50  | 116.50 |       |       |
| Desv. Típ.     | 8.595 | 15.394 | 0.2403 | 62.573 | 2.1475 | 34.526 | 21.093 | 34.724 | 97.345 | 5.412 | 4.899 |
| Mínimo         |       |        |        |        |        |        |        |        |        | 11    | 12    |
| Máximo         |       |        |        |        |        |        |        |        |        | 27    | 29    |
| Percentiles 25 | 50.75 | 30.50  | 0.6300 | 120.00 | 6.575  | 168.75 | 38.00  | 80.00  | 89.00  |       |       |
| Percentiles 75 | 69.25 | 50.00  | 1.0500 | 206.50 | 7.825  | 220.50 | 73.75  | 130.50 | 198.25 |       |       |

**Tabla M:** Edad en años, Cr: creatinina , Glu: glucemia (mg/dl), HbA1C Hemoglobina Glicosilada A1C (%), CT: colesterol total (mg/dl), HDL-C (mg/dl), LDL-C (mg/dl), TG: Triglicéridos mg/dl, TGO o ASAT (UI), TGP o ALAT (UI).

Dentro de las comorbilidades y complicaciones de este subgrupo, se observó HTA en un 50% (n=5), dislipemia en el 80% (n=8), retinopatía en un 30 % (n=3) y nefropatía en un 20 % (n=2). (Tabla N)

Tabla N: Comorbilidades y complicaciones en pacientes con más de 5 años de diagnóstico de DM

| Comorbilidades y Complicaciones | N | %  |
|---------------------------------|---|----|
| HTA                             | 5 | 50 |
| Dislipemia                      | 8 | 80 |
| Nefropatía                      | 2 | 20 |
| Retinopatía                     | 3 | 30 |

Analizando los objetivos, según ADA, para HbA1c y glucemia en ayunas, en estos pacientes se evidenció que el 10% estaba en meta para glucemia en ayunas, con una media de 170.10 mg/dl y el 50% para HbA1c, con una media de 7.56%. (Tabla O)

Tabla O: HbA1c y Glucemia en ayunas en pacientes con más de 5 años de diagnóstico de DM

|       | N  | Media  | Desviación estándar |
|-------|----|--------|---------------------|
| HbA1c | 10 | 7.560  | 2.1475              |
| Glu   | 10 | 170.10 | 62.573              |

Cuando se realiza la comparación entre los dos grupos, con menos de 5 años, más de 5 años de diagnóstico de DM y el total de la muestra podemos observar los siguientes resultados:

Tabla P: Distribución por sexo

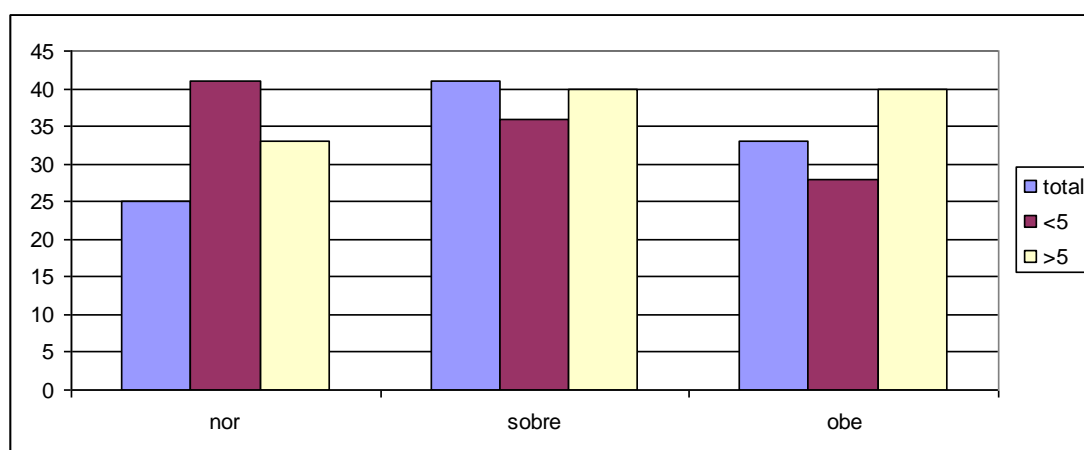
| Sexo      | total | <5 años | >5 años |
|-----------|-------|---------|---------|
| Total     | 24    | 14      | 10      |
| Femenino  | 15    | 8       | 7       |
| Masculino | 9     | 6       | 3       |

La media de edad del total de la muestra fue de 56.54, la mediana del grupo menores de cinco años es de 55 años y los mayores a 5 años es de 57.5 años. Al comparar el IMC se evidenció mayor porcentaje de pacientes con normopeso y sobrepeso en el subgrupo con menos de 5 años respecto a los pacientes con más de 5 años, donde se encontró mayor porcentaje de sobrepeso y obesidad. (Tabla Q y gráfico 3)

Tabla Q: IMC

| IMC       | Total de la muestra (%) | < 5 años (%) | > 5 años (%) |
|-----------|-------------------------|--------------|--------------|
| Normopeso | 29.2                    | 35.7         | 20           |
| Sobrepeso | 37.5                    | 35.7         | 40           |
| Obesidad  | 33.3                    | 28.6         | 40           |
| Total     | 100                     | 100          | 100          |

Gráfico 3: IMC por años de diagnóstico



Nor: normopeso, sobre: sobrepeso, obe: obesidad

Luego de la descripción de nuestra muestra poblacional y los subgrupos de la misma, detallamos los resultados más relevantes del análisis estadístico que surgió de comparar ambos subgrupos.

Existieron diferencias significativas entre ambos subgrupos con respecto a la media de HbA1c y de las glucemias en ayunas. Dichas medias fueron significativamente mayores en los pacientes con más de 5 años de diagnóstico de DM ( $p < 0,0001$  para ambas variables). (Gráficos 4 y 5, Tabla R)

Gráfico 4: HbA1c por subgrupos

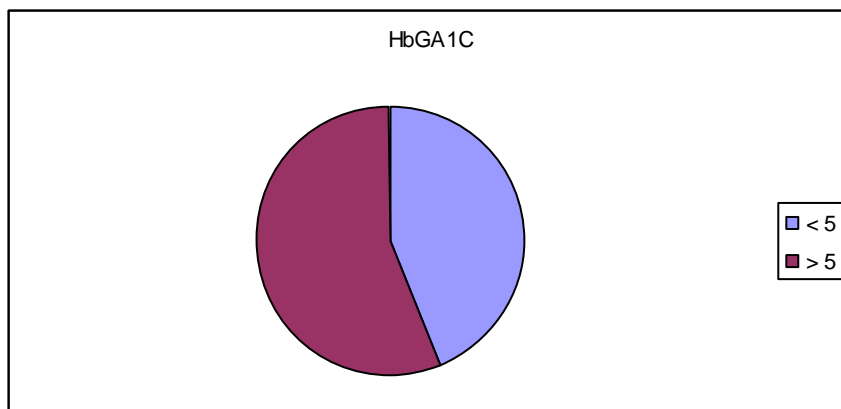


Gráfico 5: Glucemia en ayunas por subgrupos

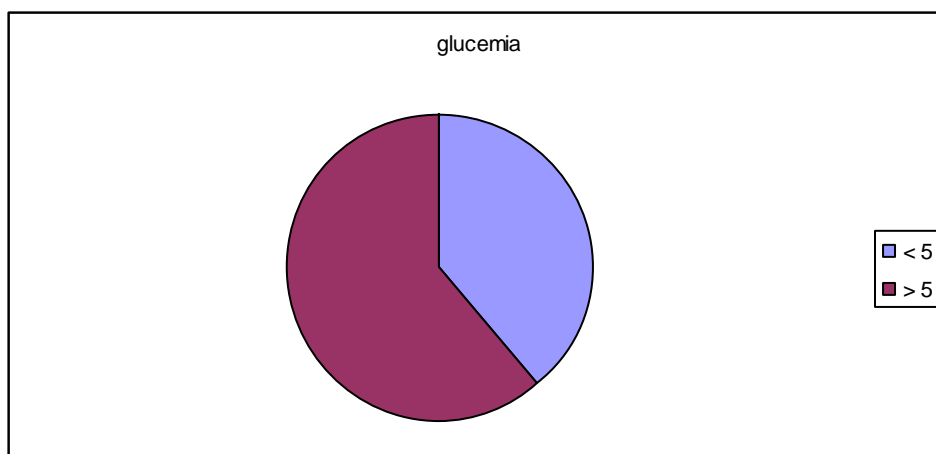




Tabla R: HbA1c y glucemia en ayunas en ambos subgrupos

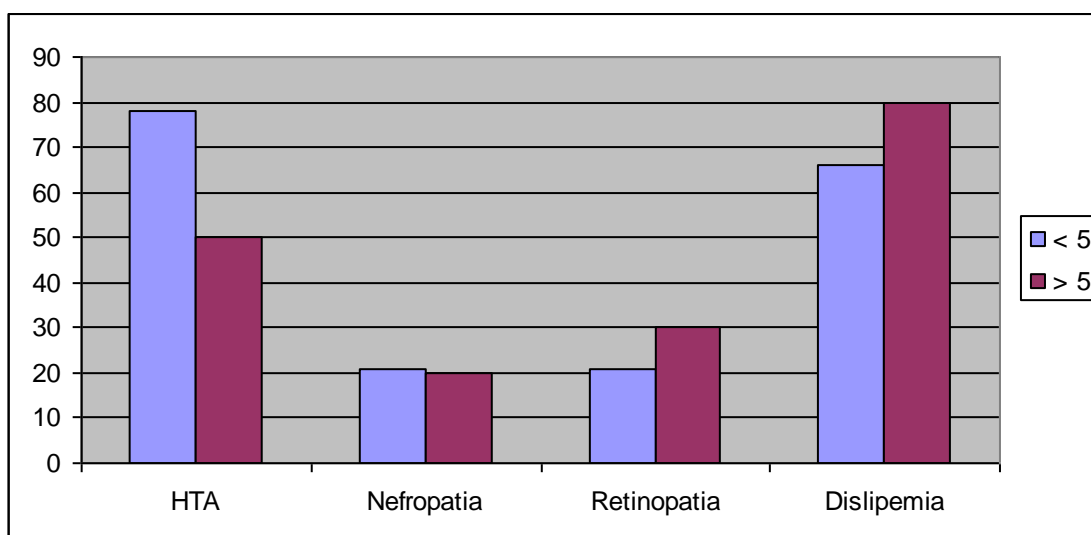
|          | N  | Media  | IC 95% inferior | IC 95% Superior | Desviación estándar |
|----------|----|--------|-----------------|-----------------|---------------------|
| < 5 años |    |        |                 |                 |                     |
| HbA1c    | 14 | 5.914  | 5.683           | 6.145           | 0.3997              |
| Glu      | 14 | 108.50 | 90.09           | 126.91          | 31.881              |
| > 5 años |    |        |                 |                 |                     |
| HbA1c    | 10 | 7.560  | 6.024           | 9.096           | 21.475              |
| Glu      | 10 | 170.10 | 125.34          | 214.86          | 62.573              |

Analizando las comorbilidades se observó mayor porcentaje de HTA y menor porcentaje de dislipemia en el subgrupo de menos de 5 años de diagnóstico; en referencia a las complicaciones de la DM, presentaron menor retinopatía y mayor nefropatía los pacientes de este mismo subgrupo. (Tabla S, Gráfico 6)

Tabla S: Comorbilidades y complicaciones en ambos grupos

| Comorbilidades y Complicaciones | Total (%) | < 5 años (%) | > 5 años (%) |
|---------------------------------|-----------|--------------|--------------|
| HTA                             | 66.6      | 78.6         | 50           |
| Dislipemia                      | 66.6      | 57.1         | 80           |
| Nefropatía                      | 20.8      | 21.4         | 20           |
| Retinopatía                     | 25        | 21.4         | 30           |

Gráfico 6: Comorbilidades y Complicaciones en ambos grupos



En cuanto al tratamiento que recibían los pacientes de nuestra muestra, a pesar de no haberse hallado una diferencia estadísticamente significativa ( $p > 0.05$ ), la utilización de insulina fue mayor en el subgrupo con más de 5 años de diagnóstico de DM. (Gráfico 7, Tabla T)

Gráfico 7: Tratamiento con Insulina por subgrupos

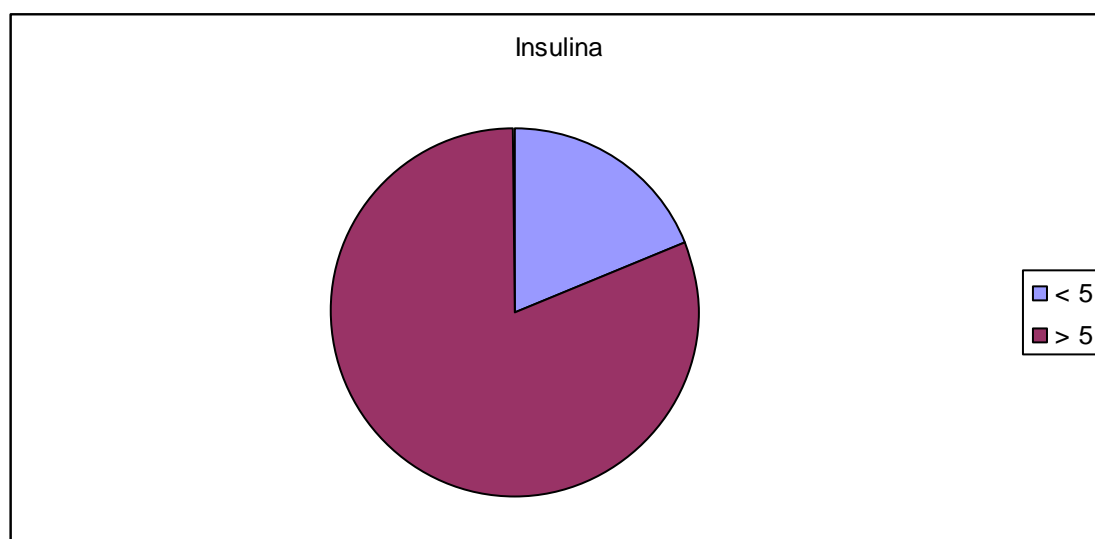


Tabla T: Tratamiento

| Tratamiento    | Total (%) | <5 años (%) | > 5 años (%) | P        |
|----------------|-----------|-------------|--------------|----------|
| HGO            | 66.6      | 85.7        | 40           | 0.05 n/s |
| Insulina       | 12.5      | 7.1         | 20           | 0.05 n/s |
| HGO + Insulina | 20.8      | 7.1         | 40           | 0.05 n/s |

Al analizar los resultados para el **end point primario** de las variables de TA y QTc, en toda la muestra se hallaron valores dentro de los parámetros de la normalidad. Sin embargo al analizar los valores de la FC, se observó que en 20 pacientes (83,3%), los valores se encontraron fuera de los puntos de corte que

definen la normalidad, con un valor predictivo positivo del 80 % (VPP) y un valor predictivo negativo del 25 % (VPN), con una sensibilidad del 84 % (S) y especificidad del 20 % (E). Los resultados de las pruebas de Ewing, fueron patológicos en 19 pacientes, teniendo en cuenta que dichas pruebas tienen una especificidad superior del 91%, y una sensibilidad del 93% (prueba de la respiración profunda y prueba ortostática) al 98% (Valsalva).

Dentro del subgrupo con menos de 5 años del diagnóstico (n=14) encontramos que los tests de Ewing resultaron patológicas en 9 de ellos; dentro de los pacientes con pruebas de Ewing patológicas, 2 pacientes presentaron FC normal, y dentro de aquellos con pruebas de Ewing normales (n=5), un paciente presentó FC normal, con una sensibilidad del 78% y una especificidad del 20% para la variable FC.

En aquellos pacientes con más de 5 años desde el diagnóstico de DM (n=10), encontramos en todos los casos pruebas de Ewing patológicas, de estos solo un paciente presentó FC normal, con una sensibilidad del 90%.

## **Discusión**

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 diabéticos y está asociada con un riesgo elevado de arritmias cardíacas, infarto agudo de miocardio silente y muerte súbita. (1, 2)

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. (7, 8)

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. (12)

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 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.

Si bien nuestro trabajo no aporta elementos nuevos para el diagnóstico de NAC, intentamos mejorar la detección precoz.

Reconocemos como limitación el pequeño tamaño de la muestra estudiada, que podría influir en los resultados estadísticos, por lo que consideramos que se requieren estudios con mayor cantidad de pacientes con el fin de ratificar o no dichos resultados.

## **Conclusiones**

Es importante en primera instancia reconocer a la NAC como causa importante de morbimortalidad en pacientes diabéticos ya que frecuentemente la NAC es asintomática y el hecho de no diagnosticarla tempranamente significa que pueden ocurrir consecuencias severas como IAM, arritmias cardíacas y muerte súbita, constituyendo esto un fracaso en la prevención de estas complicaciones y en el freno de la enfermedad.

Se ha observado la variación de su prevalencia debido a los distintos métodos de estudio utilizados y los diferentes criterios empleados en la selección de las muestras.

La variabilidad de la FC es el indicador más precoz de NAC y en la actualidad las pruebas de Ewing son las utilizadas para evaluarla.

Este trabajo demuestra que en el subgrupo de los pacientes con menos de 5 años de diagnóstico de diabetes hay un menor porcentaje de pruebas de Ewing patológicas que en el subgrupo de los pacientes con más de 5 años de diagnóstico de la enfermedad en el cual todos presentaron pruebas patológicas y además menor control metabólico.

En comparación con las pruebas de detección de baja complejidad utilizadas en el consultorio de atención ambulatoria (variación de la FC y TA ante cambios de decúbito y medición del QTc), se observa que en ambos subgrupos en la mayoría de los pacientes la FC no es normal, existiendo una correlación lineal entre las pruebas de Ewing patológicas y la FC anormal pero sin lograr alcanzar la sensibilidad y especificidad de los test de Ewing que continúan siendo el gold estándar.

Entender los orígenes y la historia natural de la enfermedad es fundamental, y a su vez, asumir que los principales factores que siguen siendo los más importantes determinantes en el desarrollo de la misma, son los años de evolución de la diabetes y el control glucémico.

Es importante considerar que se realicen trabajos con muestras de tamaño mayor para poder concluir si las pruebas de baja complejidad que además implican menores costos, podrían ser utilizadas sistemáticamente en el

consultorio para el diagnóstico temprano de NAC y unificar criterios de diagnóstico que abarquen una cuidadosa evaluación clínica y las pruebas autonómicas cardíacas, continúa siendo un desafío para obtener un consenso que permita lograr una intervención temprana más eficaz.

## **Resumen**

**Objetivo:** Detectar la NAC de manera temprana con maniobras de baja complejidad en pacientes con diabetes tipo 2 que acuden al consultorio del Servicio de Nutrición del Hospital Carlos Durand, determinando la sensibilidad de las mismas y compararlas con las pruebas gold standard. **Material y métodos:** Se realizó un estudio observacional, transversal y comparativo, en el cual se incluyeron 24 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión. Se les aplicaron cuatro pruebas para el diagnóstico de NAC: medición de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en diferentes decúbitos, hipotensión ortostática, medición del intervalo QT con ECG de 12 derivaciones, todas ellas maniobras de baja complejidad y las pruebas de Ewing que son el gold standard. Además se tomaron en cuenta los años de diagnóstico de la diabetes según presenten más o menos de 5 años de diagnóstico y el control glucémico de ambos subgrupos y se buscó diferencias entre ambos. **Resultados:** Las maniobras de baja complejidad utilizadas demostraron una sensibilidad del 84% y especificidad del 20%, en comparación con las pruebas gold standard (test de Ewing) que presentaron una sensibilidad del 93% y especificidad del 91%. El subgrupo de más de 5 años de diagnóstico demostró medias de Hb A1C significativamente mayores que el subgrupo de menos de 5 años de diagnóstico ( $7,56 \pm 2,14$  vs.  $5,91 \pm 0,39$ ) al igual que las medias de glucemia en ayunas ( $170,10 \pm 62,57$  vs.  $108,5 \pm 31,88$ ) con una  $p < 0,0001$ . Además las pruebas de Ewing mostraron una menor sensibilidad en el subgrupo de menos de 5 años de diagnóstico que en el grupo de más de 5 años de diagnóstico (72% vs. 90%). **Conclusiones:** Las pruebas de Ewing tienen mayor sensibilidad y especificidad que las pruebas de baja complejidad que se utilizaron en el consultorio y la presencia de NAC se asocia a mayor tiempo de evolución de la diabetes y peor control glucémico.

## Abstract

**Objective:** To detect early CAN (Cardiac Autonomic Neuropathy) through low complex maneuvers on patients with diabetes type 2 who assist regularly to consultation Nutrition service at Carlos Durand Hospital in order to determine the sensitivity of those maneuvers and compare them with gold standard proves. **Material and Methods:** A transverse and comparative study based on observation was made and included twenty-four patients who fulfilled inclusion and exclusion criteria. They were applied four tests to diagnose CAN: Measuring variability of cardiac frequency on different positions, orthostatic hypotension, measuring of QT interval thorough ECG (electrocardiogram) of twelve derivations, all of them are low complex maneuvers and patients were applied also Ewing proves which constitutes the gold standard. Besides, other factors were considered as well such as the years that passed since diabetes was diagnosed if the disease was diagnosed five years ago more or less and glycemia control in both sub – groups in order to search for differences between them. **Results:** Low complex maneuvers that were employed showed a % 84 of sensitivity and a % 20 of specificity comparing with gold standard proves (Ewing test) which showed a % 93 of sensitivity and a % 91 of specificity. The subgroup which had been diagnosed more than five years ago showed average of Hb A1C significantly greater than the subgroup which had been diagnosed less than five years ago (7,56 + 2,14 vs. 5,91+0,39) just as fasting glucose levels (170,10+62,57 vs. 108,5+31,88) with a  $p < 0,0001$ . In addition to this, Ewing tests showed a fewer sensitivity on subgroup which had been diagnosed less than five years ago than the subgroup which had an older diagnosis (72% vs. 90%). **Conclusions:** Ewing tests have a greater sensitivity and specificity than low complex proves that were used on consultation room and CAN presence is connected to diabetes evolved in longer times and to a worse glycemia control.



## **Resumo**

**Objetivo:** Detectar a NAC (neuropatia autonômica cardíaca) de forma precoce com manobras de baixa complexidade em pacientes com diabetes tipo 2 que assistem ao consultório do Serviço de Nutrição do Hospital Carlos Durand, determinando a sensibilidade das mesmas e compará-las com as provas gold standard. **Material e métodos:** Foi realizado um estudo observacional, transversal e comparativo, no qual se incluíram 24 pacientes que cumpriram com os critérios de inclusão e exclusão. Foram aplicadas quatro provas para o diagnóstico de NAC: medição da variabilidade da frequência cardíaca em diferentes decúbitos, hipotensão ortostática, medição do intervalo QT com ECG (electrocardiograma) de 12 derivações, todas elas manobras de baixa complexidade e as provas de Ewing que são o gold standard. Foram levados em consideração também os anos de diagnóstico da diabetes segundo apresentem mais ou menos de 5 anos de diagnóstico e o controle glicêmico de ambos os subgrupos e foram buscadas diferenças entre ambos. **Resultados:** As manobras de baixa complexidade utilizadas demonstraram uma sensibilidade de 84% e especificidade de 20%, em comparação com as provas gold standard (test de Ewing) que apresentaram uma sensibilidade de 93% e especificidade de 91%. O subgrupo de mais de 5 anos de diagnóstico demonstrou medias de Hb A1C significativamente maiores as do subgrupo de menos de 5 anos de diagnóstico (  $7,56 \pm 2,14$  vs.  $5,91 \pm 0,39$ ) ao igual que as médias de glicemia em jejum ( $170,10 \pm 62,57$  vs.  $108,5 \pm 31,88$ ) com uma  $p < 0,0001$ . Também as provas de Ewing mostraram uma menor sensibilidade no subgrupo de menos de 5 anos de diagnóstico que no grupo de mais de 5 anos de diagnóstico (72% vs. 90%). **Conclusões:** As provas de Ewing têm maior sensibilidade e especificidade que as provas de baixa complexidade que foram utilizadas no consultório e a presença de NAC se associa a maior tempo de evolução da diabetes e pior controle glicêmico.

## **Bibliografía**

1. María Teófila Vicente-Herrero, M<sup>a</sup> Victoria Ramírez Iñiguez de la Torre, Luisa M. Capdevila García, M<sup>a</sup> Jesús Terradillos García y A. Arturo López González. Complicaciones neurológicas en la Diabetes
2. Fearley RD, Low PA, Thomas JE. Thermoregulatory sweating abnormalities in diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc* 1989;64:617-28
3. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP: Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham Study. *Am J Cardiol* 1974;34:29–34
4. Página web: [www.framinghamheartstudy.org/about/spanish.html](http://www.framinghamheartstudy.org/about/spanish.html).
5. 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
6. Feuvray D, Darmellah A: Diabetes-related metabolic perturbations in cardiac myocyte. *Diabetes Metab* 2008;34(Suppl 1): S3–S9
7. 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
8. 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.

9. Aristidis Veves, Rayaz A Malik. Diabetic neuropathy: Clinical Management Second Edition. Totowa, New Jersey, 2007
10. Ticse Aguirre Ray<sup>1</sup>, Villena Chavez Jaime<sup>2</sup>, Pimentel Valdivia Renán. Prevalence of Cardiovascular Autonomic Neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus of general hospital. Rev Med Hered 18 (3), 2007
11. Collado Márquez, Sonia; Vegas Jáudenes, Icíar; Delgado Cortés, Sonia; de Miguel Ballano, Alberto; Escortell Mayorc, 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
12. Actualización de consenso de Neuropatía Diabética. Bahía Blanca, 29 de mayo de 2009. Comité de Neuropatía Diabética de la Sociedad Argentina de Diabetes.
13. Dra Teresa Silva Costa Gomes, Servicio de Anestesia y Reanimación, Hospital del Mar – Esperanza - Barcelona). Fisiología del Sistema Nervioso Autónomo (SNA).
14. 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
15. 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

16. Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, Feldman EL. Diabetic neuropathy: mechanisms to management. *Pharmacol Ther* 2008;120:1–34
17. Lattimer SA, Sima AAF, Greene DA. In vitro correlation of impaired Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase in diabetic nerve by protein kinase C agonist. *Am J Physiol* 1989;256:E264-9.
18. Yorek MA, Dunlap JA, Leewney EM. Effect of galactose and glucose levels and sorbitol treatment on myo-inositol metabolism and Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> pump activity in cultured neuroblastoma cells. *Diabetes* 1989;38:996-1004
19. Sima AAF, Brismar T. Reversible diabetic nerve dysfunction: structural correlates to electrophysiological abnormalities. *Ann Neurol* 1985;18:21-9.
20. 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.
21. Greene DA, Sima AAF, Stevens MJ, Feldman EL, Lattimer SA. Complications: neuropathy, pathogenetic considerations. *Diabetes Care* 1992;15:1902-25.
22. Fisher SK, Heacock AM, Agranoff BW. Inositol lipids and signal transduction in the nervous system: an update. *J Neurochem* 1992; 58:18-38.
23. 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.

24. Rabinowe SL, Brown FM, Watts M, Smith AM. Complement-fixing antibodies to sympathetic and parasympathetic tissues in IDDM. *Diabetes Care* 1990;13:1084-8.
25. 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.
26. Stevens MJ. Nitric oxide as a potential bridge between the metabolic and vascular hypotheses of diabetic neuropathy. *Diabetic Medi* 1995;12:292-5.
27. 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.
28. 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.
29. Pfeifer MA, Weinberg CR, Cook DL, Reenan A, Halter JB, Ensinck JW, Porte D Jr. Autonomic neural dysfunction in recently diagnosed diabetic subjects.
30. 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
31. Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation* 2007;115:387–397

32. Recientes avances en la neuropatía autonómica cardiovascular de la diabetes mellitus Dr. Juan Carlos Romero Mestre, Rev. Cubana Endocrinología 1998; 9(2):149-63
33. Uusitupa MIJ, Mustonen J, Airaksinen KEJ. Diabetic muscle heart disease. Ann Med 1990;22:377-86
- 34 . 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
35. 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
36. 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
37. 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
38. Schwartz PJ, La Rovere MT, Vanoli E. Autonomic nervous system and sudden cardiac death. Experimental basis and clinical observations for post-myocardial infarction risk.

39. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. Assessment of cardiovascular effects in diabetic autonomic neuropathy and prognostic implications. *Ann Intern Med* 1980;92:308–311
40. Stein PK, Bosner MS, Kleiger RE, Conger BM. Heart rate variability: a measure of cardiac autonomic tone. *Am Heart J* 1994;127:1376-81.
41. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2003;26:1553–1579
42. 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
43. 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
44. Hamner JW, Taylor JA. Automated quantification of sympathetic beat-by-beat activity, independent of signal quality. *J Appl Physiol* 2001;91:1199–206
45. Página web: [www.hoornstudie.nl](http://www.hoornstudie.nl)
46. 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
47. 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

48. Ziegler D, Zentai CP, Perz S, Rathmann W, Haastert B, Doering 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

49. 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

50. 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

51. Milaskiewicz RM, Hall GM. Diabetes and anaesthesia: the past decade. *Br J Anaesth* 1992;68:198-206.

52. Knutthen D, Weidemann D, Doehn M. Diabetic autonomic neuropathy: abnormal cardiovascular reactions under general anesthesia. *Klin Wochenschr* 1990;68:1168-72

53. 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



54. 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
55. 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.
56. 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.
57. Page MMcB, Watkins PJ. Cardiorespiratory arrest in diabetic autonomic neuropathy. *Lancet* 1978;1:14-6.
58. Navarro X, Kennedy WR, Fries TJ. Small nerve fiber dysfunction in diabetic neuropathy. *Muscle Nerve* 1989;12:498-507
59. 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.
60. 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.
61. 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.

62. Jornadas de Actualización sobre Dolor en Neuropatía Diabética. Revista Sociedad Argentina de Diabetes 2007; 41(3):107-116
63. 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
64. 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
65. 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
66. Vinik A, Erbas T. Diabetic Autonomic Neuropathy, 2004. En: *The diabetes mellitus Manual*. New York: McGraw Hill. 2004:351.
67. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2008;31(Suppl 1):S12–S54