

# Neuropatía autonómica cardiovascular diabética

Luis F. Chacín Álvarez. Médico Internista. Jefe del Servicio de Medicina 2 del Hospital Vargas de Caracas. Coordinador de la Unidad de Diabetes. Profesor Asociado de Clínica y Terapéutica Médica. Elías Jatem y Carlos Rojas, Médicos Internistas, postgrado de Medicina Interna (Magister Scientiarum en Medicina Interna), Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela.  
e-mail: chacinluis@hotmail.com

Recibido: 02/02/2009

Aceptado: 20/02/2009

## Resumen

La diabetes mellitus es una de las enfermedades crónicas más frecuentes en Venezuela, representando un serio problema de salud pública. Su prevalencia se estima en un 5%.

La neuropatía diabética, es una de las complicaciones más frecuentes. El inadecuado control de la glicemia, dislipidemia, índice de masa corporal elevado e hipertensión arterial, demostraron ser factores de riesgo para el desarrollo de la misma.

La neuropatía autonómica cardiovascular es una de las complicaciones más subestimadas en el ámbito clínico. Resulta del daño de las fibras nerviosas del sistema autónomo, que inervan el corazón, derivando en trastornos de la frecuencia cardíaca y la dinámica vascular.

La neuropatía autonómica cardiovascular se presenta tanto en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 como 2, es independiente de la edad y el sexo. Su prevalencia a los cinco años es de 10%. El riesgo de mortalidad asociado a la misma es significativo, llegando a ser hasta cinco veces más alta a los cinco años, en los individuos que la padecen. A pesar de esto, aún no se define en forma concluyente la relación causal entre dicho riesgo de mortalidad y la presencia de neuropatía cardiovascular.

Desde el punto de vista fisiopatológico, la afección de las fibras nerviosas autónomas simpáticas y parasimpáticas, ocurre por mecanismos parecidos a los ya descritos en el caso de los nervios somáticos.

Las manifestaciones clínicas asociadas a la neuropatía autonómica cardiovascular son: A) Taquicardia en reposo. B) Intolerancia al ejercicio. C) Labilidad cardiovascular pe-

rioperatoria. D) Disfunción eréctil. E) Hipotensión ortostática. F) Isquemia miocárdica silente. G) Muerte súbita.

A comienzos de los 70, Ewing y colaboradores propusieron cinco pruebas para evaluar reflejos cardiovasculares, que han sido utilizadas ampliamente. Actualmente, se han diseñado diversos procedimientos para evaluar la neuropatía autonómica cardiovascular. A grandes rasgos, estos procedimientos pueden ser invasivos como no invasivos. Los últimos, originalmente se basan en las pruebas introducidas por Ewing, y a su vez, se dividen en pruebas que evalúan las respuestas parasimpáticas, las simpáticas y pruebas mixtas. Recientemente, se han desarrollado pruebas basadas en la medición de captación de neurotransmisores por órganos diana, a través de la tomografía con emisión individual de protones, utilizando moléculas marcadas radioactivamente.

En 1981, Chacín L.F, de acuerdo con las pruebas introducidas por Ewing y utilizando como indicador de neuropatía cardiovascular las alteraciones de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, diseñó un método, de interpretación y realización sencillas, registrando la frecuencia cardíaca con un electrocardiograma. Su denominación, RINES VALCARDI, evalúa las variaciones de la frecuencia cardíaca en el reposo, tras la realización de una inspiración profunda, una espiración profunda, con la maniobra de Valsalva, y con el masaje de los senos carotídeos.

**Palabras clave:** Diabetes mellitus. Neuropatía diabética. Neuropatía autonómica diabética cardiovascular. RINES VALCARDI. Variabilidad de la frecuencia cardíaca. Monitorización de la frecuencia cardíaca.

# Abstract

Diabetes mellitus is one of the chronic diseases more frequent in Venezuela, representing a serious public health problem. Its prevalence is estimated in 5%.

The diabetic neuropathy, is one of the most frequent complications. The inadequate glycaemic control, dyslipidemia, elevated body surface index and high blood pressure, has been shown to be risk factor for its development.

Cardiovascular autonomic neuropathy, its one of the most underestimated complications in clinical practice. It derives from the damage to the autonomic nerves that innervate the heart, producing disorders in the heart rate control and vascular dynamics.

Cardiovascular autonomic neuropathy develops in both types of diabetes (1 and 2), and its independent from age and sex. Its prevalence at five years is 10%. The associated mortality risk is significant, being five times higher at five years in individuals that have the disorder. However, it has been not defined in a conclusive way the causal relation between this mortality risk and cardiovascular neuropathy per se.

In a physiopathological view, the affection of the autonomic nerves, occurs in the same way as in the somatic nerves.

The clinical manifestation associated with cardiovascular autonomic neuropathy are: A) Rest tachycardia. B) Exercise intolerance. C) Perioperative cardiovascular lability. D) Erectile dysfunction. E) Orthostatic hypotension. F) Silent myocardial ischemia. G) Sudden death.

In the seventies, Ewing et al, propose five test for assessing cardiovascular reflexes, that have been widely used. Today, different methods for assessing cardiovascular autonomic neuropathy, have been developed. This procedures can be sorted as invasive ones and non invasive. The latter, originally are based in the test introduced by Ewing, and can be divided in methods for the evaluation of parasympathetic responses, sympathetic responses and mixed ones. Recently, procedures based on the uptake of neurotransmitters by target organs, has been designed. They use radioactive markers and measure their uptake by single emission computed tomography.

In 1981, Chacín L.F, in accordance with the test introduced by Ewing, and using as indicators of neuropathy, the alterations in variability of the heart rate; designed a method of simple execution and interpretation, registering the heart rate by means of an electrocardiograph. Its denomination, RINES VALCARDI, evaluates the variations of heart rate in rest, after a deep inspiration, after a deep expiration, during the Valsalva maneuver and after the massage of the carotid sinuses.

**Key words:** Diabetes mellitus. Diabetic neuropathy. Cardiovascular autonomic diabetic neuropathy. RINES VALCARDI. Heart rate variability. Heart rate screening.

# Introducción

La diabetes mellitus (DM) es una de las enfermedades crónicas más frecuentes en Venezuela, representando un serio problema de salud pública. Desde 1955 hasta la actualidad, la DM se ha convertido en la séptima causa de muerte a nivel mundial. Su prevalencia se estima en un 5%, lo que se traduce en más de un millón de pacientes, la mitad de los cuales probablemente permanecen sin diagnóstico debido al elevado porcentaje de DM asintomática o subclínica<sup>1</sup>.

Las complicaciones agudas y crónicas de la DM son las responsables de la severa morbi-mortalidad de la misma<sup>1</sup>. A pesar de los últimos avances, el costo derivado del tratamiento de dichas complicaciones y sus secuelas es elevado. En ese sentido, en las últimas décadas, los esfuerzos han sido dirigidos hacia el diagnóstico en forma precoz de la enfermedad, así como la detección temprana de sus complicaciones.

La neuropatía diabética, es una de las complicaciones crónicas más frecuentes. Casi la totalidad de los diabéticos pueden tener en algún momento de su evolución clínica alguna manifestación sintomática, semiológicamente demostrable o paraclínica.

La neuropatía diabética autonómica (NDA), un subtipo de las polineuropatías, puede involucrar la totalidad del sistema nervioso autónomo. Se encuentra entre las complicaciones menos reconocidas y comprendidas a pesar de su impacto negativo en la supervivencia y calidad de vida del diabético<sup>2</sup>. Las manifestaciones clínicas de la misma generalmente se presentan después de una evolución prolongada de la DM. Sin embargo, disfunción autonómica subclínica puede ocurrir dentro del primer año posterior al diagnóstico de DM tipo 2, y dentro de los dos primeros años en el caso de DM tipo 1<sup>2</sup>.

La neuropatía diabética autonómica cardiovascular (NAC) es una de las formas de NDA más importantes y una de las más subestimada en el ámbito clínico<sup>3</sup>. Resulta del daño de las fibras nerviosas autonómicas que inervan el corazón y produce anomalías en el control de la frecuencia cardíaca y la dinámica vascular<sup>4</sup>. Diversos estudios han evidenciado una tasa de mortalidad cinco veces mayor entre individuos diabéticos con NAC en comparación con pacientes sin esta<sup>2</sup>. No obstante, la relación causal entre NAC y el elevado riesgo de mortalidad no ha sido establecida en forma definitiva. Diversos mecanismos han sido planteados incluyendo trastornos del control autonómico de la función respiratoria, difi-

cultad para reconocer la hipoglicemia y capacidad limitada de recuperación de episodios hipoglicémicos por mecanismos neuroendocrinos defectuosos; e interacciones con otras complicaciones crónicas concomitantes que a su vez implican alto riesgo de mortalidad<sup>2</sup>.

La introducción de pruebas sencillas y no invasivas para evaluar la función autonómica cardiovascular, han permitido la realización de extensas investigaciones clínico-epidemiológicas<sup>2</sup>. En los años 70 Ewing et al, propusieron cinco pruebas no invasivas, basadas en reflejos cardiovasculares (el radio de Valsalva, respuesta de la frecuencia cardíaca a la inspiración profunda y al ponerse de pie; respuesta de la tensión arterial al levantarse y con el apretón de mano sostenido ("handgrip"). Estas pruebas son válidas como marcadores específicos de neuropatía autonómica, siempre que se descarte daño terminal de órganos blanco, así como otros factores (enfermedades concomitantes, farmacoterapia, estilos de vida, edad...)<sup>2</sup>. Eventualmente, otros métodos fueron introducidos como el estudio de la variabilidad de la frecuencia cardíaca a través del análisis espectral de la misma.

En 1981, en Venezuela L. Chacín, desarrolló y publicó un método sencillo, de rápida interpretación y realización, para evaluar la NAC. El "RINES VALCARDI", basado en las variaciones de la frecuencia cardíaca en reposo, inspiración profunda, espiración, maniobra de Valsalva, masaje del seno carotídeo derecho e izquierdo, registrado por un electrocardiograma convencional.

A continuación, se exponen los aspectos etiopatogénicos y epidemiológicos más importantes de la NAC, su comportamiento clínico, así como su evaluación y diagnóstico mediante las pruebas no invasivas, disponibles en la actualidad.

### Neuropatía diabética autonómica

El inadecuado control de la glicemia, dislipidemia, índice de masa corporal elevado e hipertensión, demostraron ser factores de riesgo para el desarrollo de la neuropatía diabética<sup>2</sup>, de modo que un adecuado control de dicho factores de riesgo disminuye la aparición de esta complicación a lo largo del tiempo, como lo demostró los estudios de prevención secundaria en DM 1 (DCCT) y en DM 2 (UKPDS)<sup>3,5,6</sup>.

### Neuropatía autonómica cardiovascular

#### Definición:

Es una de las variantes de neuropatía diabética, y probablemente una de las complicaciones crónicas de la DM más subestimadas<sup>7</sup>. Resulta del daño de las fibras nerviosas del sistema autónomo, que inervan el corazón, derivando en trastornos del control de la frecuencia cardíaca y dinámica vascular<sup>8</sup>. De acuerdo con el Consenso en Neuropatía Diabética de San Antonio, celebrado en 1992, para establecer la presencia de NAC es "*deseable*" la documentación de disfunción autonómica, en más de una ocasión y en más de una de las pruebas diseñadas

para este propósito y previamente aprobadas<sup>2</sup>, las cuales serán descritas posteriormente.

### Etiopatogenia y epidemiología:

La NAC se presenta tanto en pacientes con DM tipo 1 como tipo 2, es independiente de la edad y el sexo. La NAC tiene una prevalencia estimada a los 5 años en 10%<sup>9</sup>.

El riesgo de mortalidad asociada a NAC es significativo. Estudios realizados en las últimas décadas, han demostrado en forma consistente un incremento significativo de la tasa de mortalidad en pacientes diabéticos con NAC, en comparación con aquellos que no la presentan<sup>2</sup>. Se ha observado que la tasa de mortalidad a los cinco años es cinco veces más alta en individuos con NAC<sup>10</sup>. Ewing et al, reportaron una tasa de mortalidad a los 2,5 años, de 27,5%, que incrementaba a 53% después de cinco años, en diabéticos con pruebas de función autonómica alteradas; comparado con una tasa de mortalidad a los cinco años de 5% en pacientes con pruebas dentro del rango de normalidad<sup>11</sup>. O'Brien encontró una tasa de mortalidad a los cinco años de 27% en pacientes con NAC sintomática, y 8% de mortalidad en sujetos diabéticos con pruebas autonómicas normales. En los individuos que fallecieron, no se encontró diferencia significativa en la duración de la diabetes<sup>12</sup>. Es de notar que, al igual que en el estudio realizado por Ewing, un significativo número de las muertes entre los pacientes con NAC fueron atribuidos a insuficiencia renal. Sin embargo, comparando la importancia relativa de diversos factores asociados con la mortalidad, mediante el análisis discriminativo de sobrevivientes y no sobrevivientes a través del método de Rao, la NAC resultó ser un factor independiente predictivo, más significativo que la hipertensión arterial sistólica, pie diabético, neuropatía sensitiva, proteinuria, macroangiopatía y el índice de masa corporal<sup>12,13</sup>. Rathmann et al<sup>14</sup>, diseñaron un estudio con los fines de determinar el riesgo de mortalidad por NAC, en pacientes donde se demostró la misma pero que no presentaban manifestaciones clínicas y paraclínicas de complicaciones severas (proteinuria, retinopatía proliferativa, enfermedad coronaria o enfermedad vascular cerebral). La mortalidad en los pacientes diabéticos con NAC se incrementó en forma estable de 6% a los dos años y 23% a los 8 años de la evaluación inicial. En un grupo control con características similares en cuanto a edad, sexo y duración de la diabetes, sólo se reportó una muerte. Se concluyó que la disfunción autonómica es un factor de riesgo independiente de mal pronóstico. En un meta-análisis de quince estudios prospectivos, las tasas de mortalidad fueron inicialmente más altas en sujetos con NAC, comparado con aquellos con pruebas normales, con diferencias estadísticamente significativas en once de los estudios<sup>2</sup>.

A pesar de estos hallazgos, aún no se define en forma concluyente, la relación causal entre NAC y el riesgo de mortalidad<sup>2</sup>. Diversos mecanismos han sido propuestos, entre estos, disfunción autonómica respiratoria relacionada a la neuropatía, capacidad alterada de los pacien-

tes para reconocer la hipoglicemia y la asociación de la NAC con múltiples factores de riesgo de alta mortalidad<sup>2</sup>. Page y Watkins<sup>15</sup>, sugieren que diabéticos con NAC presentan respuestas respiratorias alteradas ante condiciones de hipoxia, pudiendo ser particularmente susceptibles a fármacos que deprimen la respiración. La incapacidad para reconocer la hipoglicemia como consecuencia de mecanismos endocrinos contrarregulatorios defectuosos, son una causa potencial de muerte<sup>12</sup>. Clarke et al, especulaban que la mortalidad incrementada en pacientes con manifestaciones clínicas de NAC se debían a efectos directos derivados de la disfunción autonómica, en paralelo e indirectamente con complicaciones microvasculares en aceleración<sup>10</sup>. O'Brien et al<sup>12</sup>, sugerían que la presencia de NAC podría acelerar la progresión de la nefropatía diabética. Estudios de corte transversal en adultos jóvenes y de edad media han encontrado asociación entre NAC y microalbuminuria<sup>14,15,16</sup>. Resultados de estudios longitudinales, sin embargo, han sido conflictivos, encontrándose a la NAC en DM tipo 1, como factor predictor de deterioro de función renal<sup>17,18</sup>; condición no observada en el caso de DM tipo 2<sup>19</sup>. Por otra parte, Moran et al<sup>20</sup>, en el 2004, en una investigación de corte transversal en población anciana con DM tipo 2, encontró asociación estadísticamente significativa entre NAC y microalbuminuria, independientemente de la tensión arterial. Los hallazgos de dicho estudio son consonantes con una hipótesis previamente sugerida por varios investigadores, según la cual la disfunción autonómica conduce a incremento del flujo sanguíneo renal<sup>21</sup>, hiperfiltración glomerular<sup>22,23</sup> y natriuresis, factores que aceleran la progresión de la nefropatía diabética de los estadios más iniciales, a la fase de microalbuminuria.

Dos investigaciones prospectivas han estudiado la relación entre NAC y eventos cardiovasculares mayores<sup>2,24,25</sup>. Sólo en una se encontró riesgos relativos estadísticamente significativos de NAC para eventos isquémicos mayores. Aún así, todo parece indicar una asociación entre ambas condiciones. Toyry et al<sup>26</sup> estudiaron el impacto de la NAC sobre el riesgo de accidentes cerebro-vasculares (ACV), haciendo seguimiento a 133 pacientes diabéticos tipo 2 por diez años, durante los cuales 19 sujetos sufrieron uno o más ACVs. Encontraron, en esa cohorte, que anomalías de la función parasimpática y simpática, se constituyeron en predictores independientes para ACV.

Los pacientes diabéticos con NAC están predispuestos a no presentar la disminución normal de la tensión arterial durante la noche, por incremento de la actividad simpática<sup>27</sup>. Un patrón circadiano alterado de actividad simpático-vagal, con predominio nocturno de la primera, sumado a tensiones arteriales elevadas en la noche e hipertrofia ventricular izquierda, representan una asociación importante entre NAC y riesgo aumentado de mortalidad cardiovascular<sup>2</sup>.

Sin embargo, otros investigadores han encontrado asociaciones independientes entre la disfunción autonómi-

ca con diversos marcadores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, albuminuria, peso corporal, etc)<sup>28,29</sup>. Estudios prospectivos a largo plazo se requerirán, para definir en forma exacta los roles de los factores de riesgo cardiovascular, nefropatía y NAC en la etiopatogenia de los eventos isquémicos<sup>2</sup>.

### Aspectos fisiopatológicos:

Desde el punto de vista fisiopatológico, la afectación de las fibras nerviosas autónomas simpáticas y parasimpáticas, ocurre por mecanismos parecidos a los ya descritos en el caso de los nervios somáticos. No obstante, existen algunos hallazgos encontrados por las últimas investigaciones en ese respecto, relacionados a la forma como el sistema nervioso autónomo cardiovascular es afectado:

- 1.) Se ha descrito que el sistema nervioso parasimpático es el más precozmente alterado, en el sentido de que es el sistema cuyas alteraciones pueden detectarse en forma más temprana. Por lo tanto, las alteraciones del control de la frecuencia cardíaca. De ahí la disminución de la variabilidad de la misma. Sin embargo, esto no necesariamente sucede. El compromiso del sistema simpático inicialmente se evidencia en la circulación periférica, y la principal consecuencia es la hipotensión ortostática, cuya severidad puede ser tal, que su impacto, domina el curso clínico del paciente<sup>30</sup>. La hipotensión ortostática presenta dos variedades, una "hipoadrenérgica" y otra "hiperadrenérgica", menos frecuente. El espectro de la misma será tratado con más detalle, posteriormente. La respuesta a la hipoglicemia también se halla alterada, el sistema simpático juega un papel preponderante entre los mecanismos contrarregulatorios asociados a esta<sup>31,32</sup>. El compromiso de dichos mecanismos es tal, que el riesgo de hipoglicemia severa incrementa substancialmente<sup>33</sup> y por lo tanto, la mortalidad.
- 2.) En pacientes con NAC u otras formas de neuropatía autonómica, se halla incrementada la sensibilidad vascular a agonistas alpha-adrenérgicos, como la norepinefrina. Se ha planteado que este efecto se deba a hipersensibilidad de desnervación, luego de la degeneración de las fibras simpáticas<sup>34</sup>.
- 3.) La desnervación cardíaca, una complicación severa de la NAC, la cual puede ser parcial o total, es predominantemente vagal<sup>35</sup>. Kuikka et al<sup>36</sup> en un estudio donde cuantificaron la captación miocárdica de metilodobenzylguanidina (123I-MIBG), observaron que la desnervación es mucho más acentuada en los casos de DM tipo 2. Stevens et al, observaron que tal desnervación podía ser modificada por el control de la glicemia<sup>37</sup>.
- 4.) Recientemente, se ha planteado un origen autoinmune para la NAC, particularmente en pacientes con DM tipo 1<sup>38</sup>. Ha sido reportada infiltración linfocitaria y daño de fibras nerviosas pequeñas en pacientes

con NAC sintomática severa<sup>39</sup>. De la misma forma se ha encontrado asociación de NAC con niveles incrementados de inmunocomplejos circulantes y células T activadas<sup>40</sup>. Granberg et al<sup>41</sup>, publicaron en el 2005 los resultados de un estudio prospectivo donde encontraron asociación estadísticamente significativa de títulos de autoanticuerpos contra estructuras nerviosas autonómicas (ANabs), y el desarrollo de neuropatía autonómica periférica en pacientes con DM tipo 1. En función de dichos hallazgos, plantearon un escenario en el cual, el daño nervioso autonómico primariamente causado por factores metabólicos o vasculares (hiperglicemia), exponían epítopes contra los que no existe tolerancia inmunológica, conduciendo a la infiltración de los nervios autonómicos de linfocitos, y a la producción de ANabs; los cuales a su vez promovían la progresión de la neuropatía.

Considerando lo anteriormente expuesto, pueden obtenerse las siguientes observaciones respecto a la NAC:

- Puede ser detectada al momento del diagnóstico de DM<sup>42,43,44</sup>.
- Ni la edad, ni el tipo de diabetes, son factores limitantes en su aparición<sup>2</sup>
- El deficiente control glicérico juega un rol central en su desarrollo y progresión<sup>38,44,45,46,47</sup>.
- El tratamiento intensivo puede retardar su aparición, enlentecerla e incluso inducir regresión<sup>48</sup>.
- Puede ser detectada precozmente por pruebas no invasivas<sup>2</sup>.
- Manifestaciones clínicas relacionadas con disfunción simpática autonómica cardiovascular con complicaciones relativamente tardías de esta<sup>2,49</sup>.
- Existe una asociación entre NAC y nefropatía diabética, que contribuye a la elevada tasa de mortalidad observada<sup>11,20,43,48</sup>.

#### Manifestaciones clínicas:

La presencia de manifestaciones clínicas sugestivas, no necesariamente implica diagnóstico de NAC, pero con mucha frecuencia, al hallarse presentes indican un grado avanzado de la misma.

- 1.) Taquicardia en reposo
- 2.) Intolerancia al ejercicio: En un estudio de individuos con y sin NAC, Kahn et al<sup>50</sup>, mostraron una reducida respuesta en la frecuencia cardíaca y tensión arterial durante el ejercicio en el caso de los sujetos con NAC. Roy et al<sup>55</sup> demostró en pacientes con NAC disminución del gasto cardíaco en respuesta al ejercicio. La severidad de la NAC se correlaciona inversamente con un incremento de la frecuencia cardíaca en cualquier momento durante el ejercicio y con el máximo incremento en esta.

- 3.) Labilidad cardiovascular intraoperatoria: Se ha observado que se requiere con mayor frecuencia el uso de vasopresores en el acto operatorio en pacientes diabéticos con NAC, en comparación con aquellos que no la presentan, por deficiente respuesta autonómica (vasoconstricción, taquicardia) al efecto vasodilatador de los anestésicos<sup>56</sup>. Sobotka et al<sup>57</sup>, demostró que algunos pacientes diabéticos con NAC tenían una respuesta ventilatoria a la hipoxia reducida.
- 4.) Disfunción eréctil: Es la forma más común de disfunción orgánica en varones con DM. Su etiología es multifactorial, incluyendo en esta la NAC.
- 5.) Hipotensión ortostática: Clínicamente puede caracterizarse por lipotimia, síncope, mareos, debilidad general y palpitaciones, con el cambio de posición. Se define como el descenso de la TA, > 20 mmHg de la tensión arterial sistólica (TAS) ó >10 mmHg de la tensión arterial diastólica (TAD), con el cambio de posición (al adoptar la bipedestación)<sup>58</sup>. En pacientes diabéticos, la hipotensión ortostática usualmente se asocia a daño simpático eferente, especialmente de la vasculatura esplácnica<sup>59</sup>. Se han descrito 2 presentaciones clínicas de hipotensión ortostática en pacientes con DM. Una "hipoadrenérgica", más frecuente, dada por una baja respuesta a la norepinefrina plasmática con el cambio postural<sup>60</sup>. Otra, menos frecuente, donde los niveles de norepinefrina plasmática al levantarse se encuentran anormalmente altos, denominada "hiperadrenérgica". Inicialmente se pensaba que esta última forma de hipotensión ortostática no se asociaba a NAC, no obstante, Giris et al<sup>60</sup> en un estudio prospectivo durante cinco años, demostró disfunción autonómica en este tipo de pacientes, además encontró deficiente secreción de renina con el cambio postural. Observó que algunos pacientes inicialmente con hipotensión "hiperadrenérgica" en cinco años evolucionaban a un estado "hipoadrenérgico", planteando que aquella fase (hiperadrenérgica) sería una manifestación inicial de NAC y la deficiente respuesta de renina al cambio de posición, se debería al compromiso de la innervación autonómica renal.
- 6.) Isquemia miocárdica silente/síndrome de deneración cardíaca: La causa de isquemia miocárdica silente en pacientes diabéticos es controversial. Es claro, sin embargo, que una apreciación reducida del dolor asociado a la isquemia, puede retardar el reconocimiento a tiempo de un evento isquémico y demorar tratamiento médico apropiado<sup>2</sup>. En un metanálisis que incluía doce estudios de corte transversal, se encontró en pacientes diabéticos con NAC una prevalencia de isquemia miocárdica silente de 1,96, valor estadísticamente significativo.
- 7.) Muerte súbita: Diferentes investigadores han reportado asociación significativa entre muerte súbita y

NAC<sup>61,55,56</sup>. Una posible explicación sea, la instalación de isquemia miocárdica severa pero asintomática, conllevando arritmias letales. Trastornos del balance simpático/parasimpático miocárdico, promueven prolongación del intervalo Q-T, situación a su vez predisponer a arritmias severas. Estudios de imágenes del miocardio, utilizando marcadores radioactivos (123I-MIBG por ejemplo), han demostrado desbalances simpáticos intracardíacos que predisponen a las mismas<sup>62,63</sup>. Sin embargo, el considerar a la NAC como factor causal independiente, de muerte súbita ha sido cuestionado<sup>64</sup>. En el sentido de que los sujetos, en los estudios que apoyaban este hecho, padecían de enfermedad coronaria severa o disfunción ventricular. La asociación entre NAC y muerte súbita, por lo tanto, en estos momentos, requiere ser nuevamente estudiada.

### **Evaluación y diagnóstico:**

A comienzos de los 70, Ewing et al<sup>65</sup>, propusieron cinco pruebas para evaluar reflejos cardiovasculares, que han sido utilizados ampliamente. Dichas pruebas son válidas como marcadores de disfunción autonómica siempre que se descarte la presencia de enfermedad terminal y se consideren factores como la edad, ciertos estilos de vida (tabaquismo), medicaciones (por ejemplo antiarrítmicos, antidepresivos...), los cuales afectan directa e indirectamente la fisiología del sistema nervioso autónomo<sup>2</sup>.

En la actualidad se han diseñado diversas variedades de procedimientos para evaluar el funcionamiento del sistema nervioso autónomo cardiovascular. Estas, a grandes rasgos, pueden ser clasificadas como invasivas y no invasivas. Los procedimientos no invasivos, originalmente basados en las cinco pruebas introducidas por Ewing, a su vez, se dividen en pruebas que evalúan las respuestas del sistema parasimpático (como la variabilidad de la frecuencia cardíaca) y aquellas que evalúan el sistema simpático (como la respuesta de la tensión arterial al levantarse). Algunas pruebas, debido a la naturaleza mixta, de la respuesta autonómica inducida por la maniobra correspondiente (por ejemplo, la maniobra de Valsalva), permiten evaluar ambos sistemas. Existe un número de pruebas de uso relativamente reciente, basadas en el empleo de la tomografía axial computarizada con emisión individual de protones (SPECT), para medir indirectamente la captación de neurotransmisores (por ejemplo catecolaminas) por órganos diana como el miocardio (y de esta manera la actividad simpática, parasimpática y el estado de inervación), utilizando agentes químicos marcados radioactivamente.

A continuación se hará descripción de los procedimientos no invasivos para evaluar disfunción autonómica:

A) Respuesta de la tensión arterial sistólica al levantarse: La tensión arterial normalmente varía ligeramente al levantarse desde el decúbito supino. Dicha respuesta al cambio de posición es mediada por fibras

nerviosas simpáticas. En sujetos sanos, se produce un descenso de la tensión arterial, que es rápidamente corregido por vasoconstricción y taquicardia refleja<sup>2</sup>. El descenso de la tensión arterial diastólica es < 10 mmHg en 30 segundos. Esta respuesta, en pacientes con neuropatía autonómica, se altera, considerándose la prueba anormal si la TAD desciende más de 10 mmHg o la TAS desciende 30 mmHg, dentro de los primeros dos minutos, tras levantarse<sup>44,66,67</sup>.

B) Prueba del “handgrip” sostenido: La máxima contracción voluntaria de la mano del paciente, al ejecutar un apretón de mano (“handgrip”), es determinada mediante un dinamómetro. Posteriormente el paciente mantiene aproximadamente el 30% de esta fuerza en forma sostenida por un máximo de cinco minutos. La tensión arterial es medida durante el esfuerzo, en el miembro superior en reposo, tres veces durante el reposo y a intervalos de un minuto durante la contracción. La respuesta de la TA al “handgrip” es definida como la diferencia entre el promedio de TAD en reposo y la TAD medida en el último intervalo antes de cesar “handgrip”. En condiciones normales, la contracción muscular isométrica a través de fibras aferentes induce impulsos eferentes desde el sistema simpático, que producen vasoconstricción, aumento de la frecuencia cardíaca y de la contractilidad miocárdica, con el consecuente incremento de la TA<sup>2</sup>.

C) Respuesta hemodinámica al “tilting”: El cambio de postura corporal desencadena reflejos vegetativos, que producen vasoconstricción y taquicardia. Este método, permite medir en forma precisa y estandarizada dicha respuesta autonómica<sup>2</sup>. En condiciones de reposo, se sitúa al paciente en una mesa con capacidad de modificar su ángulo de reclinación, a 0. Secuencialmente, el ángulo es llevado a + 70, con períodos de pausa de 15-60 minutos entre cada cambio, haciendo que el paciente mantenga una frecuencia respiratoria de 15 respiraciones por minuto, utilizando un metrónomo (con los fines de mantenerlo distraído). La tensión arterial es medida a los 0 y a los + 70. Se hace registro electrocardiográfico durante toda la prueba. Con los datos obtenidos, se determina la variabilidad de la frecuencia cardíaca y de la TA<sup>2,68</sup>.

D) Respuesta a la infusión de fármacos hemodinámicamente activos: Se mide la respuesta hemodinámica a una infusión controlada de agonistas beta-adrenérgicos, alpha-adrenérgicos<sup>69</sup> ó antagonistas de receptores muscarínicos (atropina). En pacientes con NAC la sensibilidad a la infusión de dichos fármacos se encuentra alterada, describiéndose una hipersensibilidad simpática de deservación a los agonistas-alpha, en pacientes con neuropatía avanzada<sup>30</sup>.

E) Respuesta de la frecuencia cardíaca a la respiración profunda: La variación de frecuencia cardíaca induci-

da por la respiración es mediada por el sistema parasimpático<sup>2</sup>. La variabilidad de la frecuencia cardíaca se encuentra disminuida en pacientes con NAC. En esta prueba el paciente permanece en reposo por un minuto. Posteriormente por otro minuto este debe realizar seis respiraciones profundas. Durante estas fases, se hace un registro electrocardiográfico continuo<sup>1</sup>. Con los datos de frecuencia cardíaca se determina la variabilidad de la misma. Existen varios métodos para hacerlo, que serán mencionados más adelante, y que tienen aplicación en diferentes pruebas. En este caso uno es el radio espiratorio/inspiratorio, que se considera patológico al ser menor de 1,10<sup>1</sup>.

- F) Monitorización durante 24 horas de la frecuencia cardíaca: Durante 24 horas mediante un dispositivo Holter, se registra la actividad eléctrica cardíaca del paciente. Posteriormente se determina a variabilidad de la frecuencia cardíaca<sup>2,1</sup>.
- G) Respuesta de la frecuencia cardíaca al levantarse: Se determina la variabilidad de la frecuencia cardíaca al cambiar de una posición horizontal a la vertical. En condiciones normales, se registra un ascenso de la frecuencia cardíaca al levantarse, que es máximo, aproximadamente al décimo-quinto latido. Esto es seguido por bradicardia relativa, que es máxima, aproximadamente al trigésimo latido, tras levantarse. En los pacientes con NAC sólo se registra un ascenso gradual de la frecuencia cardíaca<sup>2</sup>. El paciente es colocado en decúbito supino y es conectado a un electrocardiógrafo. Posteriormente se le hace asumir la posición de pie. Se determina el radio máximo/mínimo 30:15, dividiendo el R-R más largo en los latidos 20 a 40, entre el R-R más corto en los latidos 5 a 2570.
- H) Respuesta de la frecuencia cardíaca a la maniobra de Valsalva: En sujetos sanos, las respuestas hemodinámicas a la maniobra de Valsalva se describen en cuatro fases<sup>3</sup>: Fase I: Elevación transitoria de la TA y caída de la frecuencia cardíaca, por compresión de la aorta y propulsión de sangre a la circulación periférica. Fase II: Descenso temprano de la TA, seguida de una recuperación de la misma al final. Los cambios de la TA son acompañados por un incremento de la frecuencia cardíaca. Se produce caída del gasto cardíaco debido a la disminución del retorno venoso, lo que produce en forma compensatoria activación del sistema simpático, liberación de catecolaminas, que a su vez generan aumento de la frecuencia cardíaca y de la resistencia vascular periférica. Fase III: La TA disminuye y la frecuencia cardíaca aumenta con el cese de la espiración. Fase IV: La TA se incrementa sobre el valor basal, debido a la vasoconstricción residual y normalización del retorno venoso y gasto cardíaco. En los pacientes con NAC las vías reflejas autonómicas se encuentran lesionadas. Se registra, una respuesta de la frecuencia cardíaca truncada y en algunos casos una disminución por debajo de lo

normal de la TA durante el esfuerzo, seguido de una recuperación lenta con el reposo<sup>2</sup>. Para realizar esta prueba, se pide al paciente que sople a través de un tubo conectado a un esfigmomanómetro anaeroide, manteniendo una presión de 40 mmHg por 15 segundos. Al mismo tiempo, mediante un ECG, se registra la frecuencia cardíaca. Posteriormente se mide la variabilidad de esta<sup>45</sup>. El radio de Valsalva se calcula dividiendo el intervalo R-R más largo después de la maniobra, entre el intervalo R-R más corto<sup>1</sup>. Ewing et al, han definido como patológico un radio de Valsalva 1,1044. El radio de Valsalva se considera como el mejor método para monitorizar la NAC longitudinalmente<sup>71</sup>.

La variabilidad de la frecuencia cardíaca una importante variable cuya disminución es indicativa de NAC puede calcularse a través de diferentes técnicas. Entre estas se mencionan: El análisis espectral, la desviación estándar, el coeficiente de variación, las diferencias máximo valor - mínimo valor, la resultante circular media, el radio inspiración/espiración, el radio de Valsalva<sup>2</sup>.

- I) Estudios con agentes marcados radioactivamente: Procedimientos basados en el uso del SPECT, utilizando agentes estructuralmente parecidos a las catecolaminas, marcados con isótopos radioactivos. Un ejemplo de estos, es la 123I-MIBG, un análogo de la norepinefrina que comparte el mismo mecanismo de almacenamiento, captación y liberación de esta<sup>35</sup>. Una vez suministrado el agente, se determina su acumulación en tejidos diana como el miocardio, midiendo la captación de mismo, que a su vez, puede utilizarse como indicador del estado de inervación autonómico, del tejido en estudio. En sujetos saludables, la captación miocárdica de MIBG es relativamente homogénea. La heterogeneidad en la misma, se observa en pacientes con edad avanzada, infarto de miocardio, isquemia silente, cardio y miocardiopatías diversas, y daño neuronal autonómico<sup>72,73,74,75</sup>.
- J) Prueba RINES VALCARDI: En 1981, Chacín<sup>76</sup>, de acuerdo con las pruebas introducidas por Ewing en la década de los 70 y utilizando como indicador de NAC las alteraciones de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, diseñó un método, donde se sintetizan y simplifican dichas pruebas, al tiempo que se calcula un indicador de variabilidad; en forma sencilla y relativamente rápida para uso del médico clínico con el único requerimiento de un electrocardiógrafo. Su denominación (RINES VALCARDI) es un criptograma nemotécnico, formado por las siglas de las maniobras y fases a los que es sometido el paciente durante la prueba: R = reposo, IN = inspiración, ES = espiración, VAL = maniobra de Valsalva, CARD = compresión del seno carotídeo derecho, I = compresión del seno carotídeo izquierdo. El paciente en condiciones de reposo es colocado en decúbito supino y conec-

tado a un electrocardiógrafo, con doble estandarización. Se realiza registro electrocardiográfico en derivación DII hasta obtener 15 intervalos R-R; en reposo, tras una inspiración profunda, tras una espiración profunda, tras realizar maniobra de Valsalva por 15 segundos, tras masaje suave del seno carotideo derecho, y tras masaje del seno carotideo izquierdo. Entre cada fase se establece un período de reposo de tres minutos. Posteriormente se determinan la diferencia entre el R-R (medido en milímetros) más largo y el R-R más corto en cada fase, para posteriormente sumarse; obteniéndose una puntuación total. Chacín concluyó que, puntuaciones iguales o menores de 15 son indicativas de NAC<sup>76</sup>.

Recientemente<sup>77</sup>, fue desarrollado otro procedimiento no invasivo para evaluar la NAC, basado en el RINES VALCARDI. En este se miden las variaciones de la frecuencia cardíaca en reposo y tras la realización por el paciente de las mismas maniobras implementadas en el RINES VALCARDI, sin embargo, en lugar de utilizarse un electrocardiógrafo, se emplea un monitor digital de frecuencia cardíaca. El nuevo procedimiento, denominado RINES VALCARDI – Monitor, permite el diagnóstico de NAC con una sensibilidad 60.9% y una especificidad de 86,6%. La prueba se inicia con el paciente en reposo (al menos tres minutos) en decúbito dorsal. Seguidamente, se coloca a este el sensor infrarrojo de un oxímetro de pulso (monitor) digital, en el 2do dedo de cualquier mano. La prueba se realiza al igual que el RINES VALCARDI en seis etapas diferentes. Entre cada etapa se aguardarán dos minutos, mientras se explican al paciente los detalles de la siguiente etapa:

- A) La primera etapa de Reposo, consiste en el registro de la frecuencia cardíaca basal, se anota la frecuencia cardíaca del paciente a los 0, 15, 30, 45 y 60 segundos. Se sugiere por razones de utilidad práctica, iniciar el conteo de los segundos en el número 12 de un reloj analógico o mediante el uso de un cronómetro, en cada etapa.
- B) La segunda etapa, de INspiración. Se le solicita al paciente que realice una sola inspiración profunda. Se registra la frecuencia cardíaca al iniciar la inspiración (0") y a los 15, 30, 45 y 60 segundos de haberla iniciado.
- C) La tercera etapa, de ESpiración. Se registrará la frecuencia cardíaca de la misma manera que en las etapas previas, a partir de una sola espiración profunda.
- D) La cuarta etapa, de VALsalva. Se solicita al paciente que realice la maniobra de Valsalva de la siguiente forma: "tome aire profundamente, manténgalo en los pulmones y puje". El paciente se mantendrá pujando al menos durante 10 segundos o hasta que lo tolere. La frecuencia cardíaca se registrará cada 15 segundos (0", 15", 30", 45" y 60"), como ha sido descrito previamente.

- E) La quinta etapa, del seno CARotideo Derecho. Se registra la frecuencia cardíaca en 5 tiempos, con la compresión suave del seno carotideo derecho durante los primeros 15 segundos. En forma gentil con los dedos segundo y tercero, se hace masaje compresivo de la zona del cuello a nivel del ángulo submandibular.
- F) La sexta etapa, del seno carotideo Izquierdo. Corresponde a la compresión del seno carotideo izquierdo y se realizará de la misma forma que la anterior.

De esta manera se obtiene un registro de 5 valores de frecuencia cardíaca por fase. Se determina la diferencia entre el mayor y el menor valor de frecuencia cardíaca. Posteriormente, se calcula la sumatoria de las diferencias en cada fase, obteniendo una puntuación total. Se consideran diagnósticas de NAC, todas aquellas puntuaciones menores de 27<sup>77</sup>.

Las pruebas anteriormente descritas, no están exentas de riesgos. La maniobra de Valsalva temporalmente incrementa la presión intracraneal, intraocular e intratorácica, creando un pequeño y teórico riesgo de, por ejemplo, hemorragia intraocular<sup>75,2</sup>.

## Referencias

1. Chacín L. Unidos Contra la Diabetes. 1 Edición: Unidad de Diabetes del Hospital Vargas. Caracas, Venezuela, 1999. NP 13-60.
2. Vínik A, Maser R, Mitchell B, Freeman R. Diabetic Autonomic Neuropathy. *Diabetes Car.*2003; 26:1553-1579.
3. Krendel DA, Costigan, DA, Hopkins, LC. Successful Treatment of Neuropathies in Patients with Diabetes Mellitus. *Arch Neurol.* 1995; 52:1053.
- 4) Pambianco G, Costacou T, Ellis D. The 30-year Natural History of Type 1 Diabetes Complications: The Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study Experience. *Diabetes.* 2006; 55:1463.
5. The Diabetes Control and Complication Trial (DCCT). The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-term Complications in Insulin-dependent Diabetes Mellitus. *N Eng J Med.* 1993; 329: 977 – 986.
6. Grupo UKPDS. Effect of Intensive Blood-glucose Control with Metformin on Complications in Overweight Patients with Type 2 Diabetes (UKPDS 34). *Lancet.* 1998; 352: 854-65.
7. Maser R, Lenhard M, DeCherney G. Cardiovascular Autonomic Neuropathy: The Clinical Significance of its Determination. *Endocrinologis.* 2000; 10:27-33.
8. Schumer M, Joyner S, Pfeifer M. Cardiovascular Autonomic Neuropathy Testing in Patients with Diabetes. *Diabetes Spectrum.* 1998; 11:227-231.
9. Nelly HAW. The Epidemiology of Diabetic Autonomic Neuropathy. *Autonomic Failure.* Tercera edición. Bannister R, Mathias CJ. London, Oxford University Press. 1996; 682-697.
10. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. The Natural History of Diabetic Autonomic Neuropathy. *Q J Med.*1990; 49:95.

11. Ewing DJ: Cardiovascular Reflexes and Autonomic Neuropathy. *Clin Sci Mol Med.* 1997; 15:293-320.
12. O'Brien IA, McFadden JP, Corral RJ. The Influence of Autonomic Neuropathy on Mortality in Insulin-dependent Diabetes. *QJ Med.* 1991; 79:495-502.
13. O'Brien OA, McFadden JP, Corral RJM. The Influence of Autonomic Neuropathy on Mortality in Insulin-Dependent Diabetes. *Q J Med.* 1991; 290:495.
14. Rathmann W, Ziegler D, Jahnke M. Mortality in Diabetic Patients with Cardiovascular Autonomic Neuropathy. *Diabet Med.* 1993; 10:820-824.
15. Page MM, Watkins PJ: Cardiorespiratory Arrest and Diabetic Autonomic Neuropathy. *Lancet.* 1978; 1:14-16.
16. Clarke BF, Ewing DJ, Campbell IW. Diabetic Autonomic Neuropathy. *Diabetologia.* 1979; 17:195-212.
17. Smulders Y, Jager A, Gerritsen J, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, Stehouwer C: Cardiovascular Autonomic Function is Associated with Micro-albuminuria in Elderly Caucasian Subjects with Impaired Glucose Tolerance or Type 2 Diabetes: the Hoorn Study. *Diabetes Care.* 2000; 23:1368-1375.
18. Zander E, Schultz B, Heinke P, Grimmberger E, Zander G: Importance of Cardiovascular Autonomic Dysfunction in IDDM Subjects with Diabetic Neuropathy. *Diabetes Care.* 1989; 12:259-264.
19. Spallone V, Gambardella S, Maiello MR, Barini A, Frontoni S, Menzinger G: Relationship Between Autonomic Neuropathy, 24-hour Blood Pressure Profile, and Nephropathy in Normotensive IDDM. *Diabetes Care.* 1994; 17:578-584.
20. Sundvist G, Lilja B. Autonomic Neuropathy Deterioration in Glomerular Filtration Rate in Patients with IDDM. *Diabetes Care.* 1993; 16:773-779.
21. Weinrauch LA, Kennedy FP, Gleason RE, Keogh J, D'Elia JA. Relationship Between Autonomic Function and Progression of Renal Disease in Diabetic Proteinuria: Clinical Correlations and Implications for Blood Pressure Control. *Am J Hypertens.* 1998; 11:302-308.
22. Forsblom CM, Groop PH, Ekstrand A, Totterman KJ, Sane T, Saloranta C, Groop I. Predictors of Progression From Normoalbuminuria to Microalbuminuria in NIDDM. *Diabetes Care.* 1998; 21:1932-1938.
23. Moran A, Palmas W, Field L, Schwartz J. Cardiovascular Autonomic Neuropathy is Associated With Microalbuminuria in Older Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* April, 2004; 27:4.
24. Hilsted J. Pathophysiology in Diabetic Autonomic Neuropathy: Cardiovascular, Hormonal, and Metabolic Studies. *Diabetes.* 1982; 31:730-737.
25. Winocour PH, Dhar H, Anderson DC. The Relationship Between Autonomic Neuropathy and Urinary Sodium and Albumin Excretion in Insulin-treated Diabetics. *Diabet Med.* 1986; 3:436-440.
26. Strojek K, Grzeszczak W, Gorska J, Leshinger MI, Ritz E. Lowering of Microalbuminuria in Diabetic Patients by a Sympathicoplegic Agent: Novel Approach to Prevent Diabetic Nephropathy?. *J Am Soc Nephrol.* 2001; 12:602-605.
27. Valensi P, Sachs RN, Harfouche B, Lormeau B, Paries J, Cosson E, Paycha F, Leutenegger M, Attali JR. Predictive Value of Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetic Patients with or without Silent Myocardial Ischemia. *Diabetes Care.* 2001; 24:339-343.
28. Toyry JP, Niskanen LK, Lansimies EA, Partanen KPL, Uusitupa MIJ. Autonomic Neuropathy Predicts the Development of Stroke in Patients with Non-insulin-dependent Diabetes Mellitus. *Stroke.* 1996; 27:1316-1318.
29. Menzinger G, Gambardella S, Spallone V. The Relationship of Autonomic Neuropathy to other Diabetic Complications. *Diabet Med.* 1993; 10 (Suppl 2):745-765.
30. Menzinger G. Autonomic Neuropathy and Cardiovascular Risk Factors in Insulin-dependent and Non-insulin-dependent Diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 1997; 34 (Suppl 3):169-179.
31. Cohen JA, Jeffers BW, Fadut D, Marcoux M, Schrier RW. Risk for Sensomotor Peripheral Neuropathy and Autonomic Neuropathy in Non-insulin-dependent Diabetes Mellitus. *Muscle Nerve.* 1998; 21:72-80.
32. Ewing DJ, Martin CN, Young RJ, Clarke BF. The Value of Cardiovascular Autonomic Function Test: 10 Years Experience in Diabetes. *Diabetes Care.* 1985; 198:491-198.
33. Giris J, Costa F, Biaggioni I. Spectrum of Autonomic Cardiovascular Neuropathy in Diabetes. *Diabetes Care.* July 2003; 28:7.
34. Davis SN, Shavers C, Costa F, Mosqueda-Garcia R. Role of Cortisol in the Pathogenesis of Deficient Counterregulation Following Antecedent Hypoglycemia. *J Clin Invest.* 1996; 98:680-691.
35. Hoeldtke RD, Boden G. Epinephrine Secretion, Hypoglycemia Unawareness, and Diabetic Autonomic Neuropathy. *Ann Intern Med.* 1994; 120:512-517.
36. Stephenson JM, Kempler P, Perin PC, Fuller JH. Is Autonomic Neuropathy a Risk Factor for Severe Hypoglycaemia? The EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia.* 1996; 39:1372-1376.
37. Hilsted J, Richter E, Madsbad S, Tronier B. Metabolic and Cardiovascular Responses to Epinephrine in Diabetic Autonomic Neuropathy. *The New Eng Journ of Med.* Agosto 13, 1987; 317:7.
38. Lloyd-Mostyn RH, Watkins PJ: Total Cardiac Denervation in Diabetic Autonomic Neuropathy. *Diabetes.* 1976; 25:748-751.
39. Turpeinen A, Vanninen E, Kuikka J, Uusitupa M: Demonstration of Regional Sympathetic Denervation of the Heart in Diabetes. *Diabetes Care.* Octubre, 1996; 19:10.
40. Stevens MJ, Raffel DM, Allman KC. Regression and Progression of Cardiac Sympathetic Dysinnervation Complicating Diabetes: an Assessment by C-11 Hydroxyephedrine and Positron Emission Tomography. *Metabolism.* 1999; 48:92-101.
41. Granberg V, Ejksjaer N, Peakman M, Sundkvist G. Autoantibodies to Autonomic Nerves Associated with Cardiac and Peripheral Autonomic Neuropathy. *Diabetes Care.* Agosto, 2005; 28:8.
42. Duchon LW, Anjorin A, Watkins PJ, Mackay JD. Pathology of Autonomic Neuropathy in Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med.* 1986; 3:241-245.
43. Gilbey SG, Guy RJ, Jones H, Vergani D, Watkins PJ. Diabetes and Autonomic Neuropathy: an Immunological Association?. *Diabet Med.* 1986; 3:241-245.
44. Ziegler D, Gries FA, Spuler M, Lessmann F, Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy Multicenter Study Group. The Epidemiology of Diabetic Neuropathy. *J Diabetes Complications.* 1992; 6:49-57.
45. Ziegler D. Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy: Prognosis, Diagnosis and Treatment. *Diabetes Metab Rev.* 1994; 10:339-383.
46. Fraser DM, Campbell IW, Ewing DJ, Murray A, Neilson JM, Clarke BF. Peripheral and Autonomic Nerve Function in Newly Diagnosed Diabetes Mellitus. *Diabetes.* 1977; 26:546-550.
47. Young RJ, Ewing DJ, Clarke BF. Nerve Function and Metabolic Control in Teenage Diabetics. *Diabetes.* 1983; 32:142-147.
48. Ewing DJ, Clarke BF: Diabetic autonomic neuropathy: a clinical viewpoint. *Diabetic Neuropathy.* Dyck PJ, Thomas PK, Asbury AK,

- Weingrad AI, Porte D. Eds Philadelphia, WB Saunders, 1987, p. 66-88.
49. Karavanaki K, Baum JD. Prevalence of Microvascular and Neurologic Abnormalities in a Population of Diabetic Children. *J Pediatr Endocrinol.* 1999; 12:411-422.
  50. DCCT Research Group. 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.
  51. Ewing DJ. Diabetic autonomic neuropathy and the hearth. *Diabetes Res Clin Pract.* 1996; 30 (Suppl) S31-S36.
  52. Sampson MJ, Wilson S, Karagiannis P, Edmonds M, Watkins PJ. Progression of Diabetic Autonomic Neuropathy over a Decade of Insulin-dependent Diabetics. *QJ Med.* 1990; 75:635-646.
  53. Kahn J, Zola B, Juni J, Vinik AI. Decreased Exercise Hearth Rate in Diabetic Subjects with Cardiac Autonomic Neuropathy. *Diabetes Care.* 1986; 9:389-394.
  54. Roy TM, Peterson HR, Snider HL, Cyrus J. Autonomic Influence on Cardiovascular Performance in Diabetic Subjects. *Am J Med.* 1989; 87:382-388.
  55. Burgos LG, Ebert TJ, Asiddao C, Turner LA. Increased Intraoperative Cardiovascular Morbidity in Diabetics with Autonomic Neuropathy. *Anesthesiology.* 2000; 92:1311-1318.
  56. Sobotka PA, Liss HP, Vinik AI. Impaired Hypoxic Ventilatory Drive in Diabetic Patients with Autonomic Neuropathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986; 62:658-663.
  57. Varios. Position paper: Orthostatic Hypotensión, Multiple System Atrophy (the Shy Drager Syndrome) and Pure Autonomic Failure. *J Auton Nerv Syst.* 1996; 58:123-124.
  58. Low PA, Walsh JC, Huang CY, McLeod JG. The Sympathetic Nervous System in Diabetic Neuropathy: a Clinical and Pathological Study. *Brain.* 1975; 98:341-356.
  59. Dandona P, Fonseca V, Mier A. Diarrhea and Metformin in a Diabetic Clinic. *Diabetes Care.* 1983; 6:472
  60. Hilsted J, Galbo H, Parving HH, Christensen NJ, Benn J. Hemodynamics in Diabetic Orthostatic Hypotension. *J Clin Invest.* 1981; 68:1427-1434.
  61. Kahn JK, Sisson JC, Vinik AI. Prediction of Sudden Cardiac Death in Diabetic Autonomic Neuropathy. *J Nucl Med.* 1988; 29:1605-1606.
  62. Stevens MJ, Raffel DM, Allman KC, Dayanikli F, Ficaro E, Sandford T, Wieland DM, Pfeifer MA, Schwaiger M. Cardiac Sympathetic Syennervation in Siabetes: Implications for Enhanced Cardiovascular Risk. *Circulation.* 1998; 98:961-968.
  63. Suarez GA, Kottke TE, Callahan MJ, Norell JE, O'Brien PC, Dyck PJ. Is Autonomic Neuropathy an Important Cause of Sudden Death in Diabetes Mellitus?. *Neurology* 56 (Suppl 3) 2001; A208.
  64. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF. The Value of Cardiovascular Autonomic Function Test: 10 years Experience in Diabetes. *Diabetes Care.* 1985; 8:491-498.
  65. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. Assessment of Cardiovascular Effects in Diabetic Autonomic Neuropathy and Prognostic Implications. *Ann Intern Med.* 1980; 92:308-311.
  66. Vinik A, Holland MT, Le Beau JM, Liuzzi FJ, Stansberry KB, Colen LB. Diabetic Neuropathies. *Diabetes Care.* 1992; 15:1926-1975.
  67. Vybiral T, Bryg RJ, Maddens ME, Boden WE. Effect of Passive Tilt on Sympathetic and Parasympathetic Components of Hearth Rate Variability in Normal Subjects. *The Am Jour of Card.* 1989; 63:1117-1119.
  68. Ziegler D, Laux G, Dannehl K, Spuler M. Assessment of Cardiovascular Autonomic Function: Age-related Normal Ranges and Reproducibility of Spectral Analysis, Vector Analysis, and Standard Test of Hearth Rate Variation and Blood Pressure Responses. *Diabet Med.* 1992; 9:166-175.
  69. Levitt NS, Stansberry KB, Wynchank S, Vinik A. The Natural Progression of Autonomic Neuropathy and Autonomic Function Test in a Cohort of People with IDDM. *Diabetes Care.* 1996; 19:751-754.
  70. Hartikainen J, Mantysaari M, Kuikka J, Lansimies E, Pyorala K. Extent of Cardiac Autonomic Denervation in Relation to Angina on Exercise Test in Patients with Recent Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol.* 1994; 74:760-763.
  71. Tomoda H, Yoshioka K, Siina Y, Tagawa R, Ide M, Suzuki Y. Regional Sympathetic Denervation Detected by Iodine 123 Metaiodobenzylguanidine in Non-Q-Wave Myocardial Infarction and Unstable angina. *Am Hearth J.* 1994; 128:452-458.
  72. Merlet P, Valette H, Dubois-Rande JL, Moysse D, Duboc D, Dove P, Bourguignon MH, Benvenuti C, Duval AM, Agostini D, Loisanse D, Castaigne A, Syrota A. Prognostic Value of Cardiac Metaiodobenzylguanidine Imaging in Patients with Hearth Failure. *J Nucl Med.* 1992; 33:471-477.
  73. Nakajima K, Bunko H, Taki J, Shimizu M, Muramori A, Hisada K. Quantitative Analysis of 123I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) Uptake in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am Hearth J.* 1990; 119:1329-1337.
  74. Wichter T, Hindricks G, Lerch H, Bartenstein P, Borggreffe M, Schober O, Breithardt G. Regional Myocardial Sympathetic Dysnervation in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Circulation.* 1994; 89:667-683.
  75. Sandroni P, Benarroch EE, Low PA. Pharmacological Dissection of Components of the Valsalva Maneuver in Adrenergic Failure. *J Appl Physiol.* 1991; 71:1563-1567.
  76. Chacín L. Neuropatía Autonómica Diabética Nuevo Método de Evaluación Diagnóstica. *Arch del Hosp Vargas.* 1981; XXIII, 3 – 4:17-41.
  77. Jatem E, Rojas C, Chacín L. Trabajo Especial de Investigación: Diagnóstico de la Neuropatía Autonómica Cardiovascular Diabética Mediante la Monitorización de la Frecuencia Cardíaca (RINES VALCARDI-MONITOR). Universidad Central de Venezuela; Caracas, 2008.