








Disautonomía cardiovascular en el paciente diabético

Cardiovascular Dysautonomia in the Diabetic Patient

 Alex Morales Carrasco, MD, MgSc^{1,2*}  Cristóbal Espinoza Díaz, MD, MgSc^{1,2}  Patricia Estefanía Vásconez Espín, Lcda^{1,2}  María José Sigüencia Guerra, MD^{1,2}  Alicia Morocho Zambrano, MD, MgSc^{1,2}  Jefferson Espinoza Díaz, Lcdo, MgSc^{1,2}  Zoila del Cisne Espinoza Díaz, Inv^{1,2}

¹Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social. Departamento de Investigaciones "Dr. Carlos J. Finlay y de Barré". Ecuador. Proyecto de investigación: "Abordaje interdisciplinario en el diagnóstico, monitorización y tratamiento de la diabetes en América Latina y el Caribe".

²Consejo Regional de Fisiología Humana "Bernardo Alberto Houssay". Subregión Andina.

***Autor de correspondencia:** Alex Morales Carrasco, Inv. Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social. Departamento de Investigaciones "Dr. Carlos J. Finlay y de Barré". Ecuador. Teléfono: 593 24068416. Correo electrónico: tony2803@hotmail.es

Received/Recibido: 06/28/2021 Accepted/Aceptado: 09/15/2021 Published/Publicado: 11/30/2021 DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.6047804>

Resumen

La diabetes mellitus (DM) constituye uno de los principales retos clínicos y epidemiológicos de la medicina contemporánea, representando además un detrimento importante para la calidad de vida de los pacientes. Gran parte de la dificultad en el manejo integral del paciente diabético se debe a la agregación de sus numerosas complicaciones crónicas. Entre estas, son notorias las complicaciones neurológicas, como la neuropatía autonómica cardíaca (NAC). Esta entidad es producto del daño generado a las fibras nerviosas que inervan el corazón y los vasos sanguíneos, generando anomalías en el ritmo cardíaco y en la dinámica vascular. Los pacientes con NAC suelen manifestar taquicardia en reposo, intolerancia al ejercicio, infarto al miocardio silencioso y mayor riesgo cardiovascular intraoperatorio. Dicha condición es profundamente incapacitante y, con frecuencia, disminuye las tasas de supervivencia en pacientes diabéticos. Más allá de esto, la NAC es una condición sumamente infradiagnosticada que de no manejarse incrementa notoriamente la mortalidad de los pacientes con DM. Más investigaciones son necesarias para poder definir criterios diagnósticos más accesibles con la finalidad de estrechar la brecha diagnóstica en esta condición. El objetivo de esta revisión es evaluar las corrientes actuales en relación a la epidemiología, diagnóstico y manejo de la NAC.

Palabras clave: Diabetes mellitus, neuropatía autonómica cardíaca, disautonomía cardíaca, complicaciones diabéticas, riesgo cardiovascular.

Abstract

Diabetes mellitus (DM) constitutes one of the main clinical and epidemiological challenges in modern medicine, also representing an important detriment to patients' quality of life. A large part of the difficulty of the holistic management of the diabetic patient is due to the aggregation of its numerous chronic complications. Among these, neurological complications are notorious, such as cardiac autonomic neuropathy (CAN). This entity is the product of damage to the nerve fibers innervating the heart and blood vessels, generating abnormalities in heart rhythm and vascular dynamics. Patients with CAN tend to present tachycardia at rest, exercise intolerance, silent myocardial infarction, and greater intraoperative cardiovascular risk. This condition is greatly disabling and often reduces survival rates of diabetic patients. Furthermore, CAN is largely underdiagnosed and, if left unattended, notably increases mortality of patients with DM. Further research is necessary to define more accessible diagnostic criteria in order to reduce the diagnostic gap for this condition. The objective of this review is to assess current views regarding the epidemiology, diagnosis, and management of CAN.

Keywords: Diabetes mellitus, cardiac autonomic neuropathy, cardiac dysautonomia, diabetic complications, cardiovascular risk.

Introducción

La diabetes mellitus (DM) representa una de las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) más prevalentes a nivel mundial, afectando al menos el 8,5% de la población general, lo que se traduce en aproximadamente 422 millones de individuos¹. Estas cifras crecientes son presumiblemente el resultado del casi paralelo incremento en la prevalencia de obesidad y la mayor expectativa de vida de la población². La DM figura en la lista de las 10 causas más frecuentes de muerte a nivel global, acompañada de las enfermedades cardiovasculares (ECV), el cáncer y las enfermedades respiratorias, sumando la casi totalidad de las muertes por ECNT³. Adicionalmente, la DM actúa como factor de riesgo independiente para incrementar el riesgo de mortalidad por cualquier causa en dicha población⁴.

Por otro lado, la DM no solo repercute en las cifras de mortalidad, sino que además está asociada a un sinnúmero de complicaciones que comprometen seriamente la calidad de vida de los pacientes⁵. Las complicaciones de índole vascular son, por mucho, las más frecuentes e incluyen condiciones como la aterosclerosis, enfermedad renal, insuficiencia vascular periférica, infarto agudo al miocardio, ictus, entre muchas otras⁶. Por otro lado, los pacientes diabéticos suelen presentar alteraciones neurológicas, siendo la más común de ellas la polineuropatía periférica en patrón de guantes y calcetines⁷. Sin embargo, los trastornos disautonómicos, aunque menos frecuentes, representan un malestar significativo, aseveración particularmente verdadera para la neuropatía autonómica cardíaca (NAC)⁷.

La NAC asociada a DM es producto del daño generado a las fibras nerviosas que inervan el corazón y los vasos sanguíneos, generando anomalías en el ritmo cardíaco y en la dinámica vascular⁸. Los pacientes con NAC suelen manifestar taquicardia en reposo, intolerancia al ejercicio, infarto al miocardio silente y mayor riesgo cardiovascular intraoperatorio. Dicha condición es profundamente incapacitante y, con frecuencia, disminuye las tasas de supervivencia en pacientes diabéticos (9). Más allá de esto, la NAC es una condición sumamente infradiagnosticada, que de no manejarse incrementa notoriamente la mortalidad de los pacientes con DM. El objetivo de esta revisión es evaluar las corrientes actuales en relación a la epidemiología, diagnóstico y manejo de la NAC.

Epidemiología de la neuropatía autonómica cardíaca

En la literatura existe un amplio margen de variabilidad en relación a la prevalencia de la NAC, lo cual suele ser producto de las diferencias en los métodos diagnósticos utilizados, las poblaciones estudiadas y el estadio de la enfermedad. Además, la falta de uniformidad en relación a los criterios diagnósticos, así como la gran cantidad de casos subdiagnosticados en los hospitales con menos recursos también contribuyen a dicha variabilidad¹⁰. A lo largo de diferentes estudios, la prevalencia de la NAC varía entre

2-91% en pacientes con DM tipo 1 (DM1) y entre 25-75% en pacientes con DM tipo 2 (DM2)⁸. El estudio ACCORD reportó que la prevalencia de la NAC era significativamente mayor en mujeres (4,7%) que en hombres (2,6%) ($p < 0,01$)¹¹. No obstante, otros estudios han reportado que las diferencias según sexo no son significativas¹².

La NAC es detectada en aproximadamente el 7% de los pacientes con DM1 y DM2 al momento del diagnóstico; además, el riesgo incrementa anualmente un 6% y un 2% en pacientes con DM1 y DM2, respectivamente¹³. En sumatoria, el pobre control glicémico, la obesidad, el hábito tabáquico, la edad, la hipertensión arterial (HTA), la presencia de otras complicaciones microvasculares como la retinopatía y la polineuropatía periférica también se comportan como factores de riesgo para desarrollar NAC¹⁴. Por otro lado, la duración de la DM es uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de NAC, indistintamente del tipo de DM¹⁴. Se ha demostrado que el control glicémico intensivo, en conjunto con la intervención apropiada de la HTA, la obesidad y el hábito tabáquico han mostrado disminuir la incidencia de NAC hasta en un 50%^{15,16}.

Con la intención de disminuir las tasas de infradiagnóstico, un panel de expertos en neuropatía diabética de Toronto recomienda que todos los pacientes con DM2 pasen por un proceso de despistaje al momento del diagnóstico, mientras que aquellos con DM1 deben ser evaluados en un periodo no mayor a 5 años después del diagnóstico. Lo anterior es especialmente cierto en los pacientes con factores de riesgo como pobre control glicémico, HTA y hábito tabáquico¹⁷. De manera similar, la Asociación Americana de Diabetes (ADA) recomienda que el despistaje se realice en pacientes con síntomas típicos de NAC, especialmente si ya poseen algún tipo de complicación microvascular o neuropática¹⁸.

Diagnóstico de la neuropatía autonómica cardíaca

La NAC en sus etapas iniciales suele carecer de sintomatología, por lo cual se etiqueta de "subclínica". Sin embargo, incluso durante la fase subclínica se pueden evidenciar alteraciones en la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC), denotado por alteraciones en la variabilidad del intervalo R-R con la inspiración, lo que muestra compromiso directo de la actividad parasimpática¹⁹. En la medida que la enfermedad avanza aparecen síntomas como la taquicardia en reposo, a lo que se asocia con una reducción del tono parasimpático en conjunto con un incremento del tono simpático en función de la progresión de la NAC²⁰. Asimismo, una frecuencia cardíaca (FC) fija que no se modifica durante el sueño, ejercicio o estrés es un signo de denervación total que se puede conseguir en pacientes con NAC²⁰. En este sentido, la medición de la FC puede ser utilizada como una medida diagnóstica y pronóstica en pacientes con DM bajo la sospecha de NAC¹⁷.

En los estadios tempranos de la NAC los pacientes suelen quejarse de intolerancia al ejercicio, lo cual es producto directo de la incapacidad para regular la presión arterial y

la FC demandada por la realización de actividad física. Lo anterior necesariamente debe ocurrir en ausencia de modificaciones cardíaca estructurales o coronarias⁸. Finalmente, en estadios más avanzados de la NAC el paciente presenta hipotensión ortostática, lo que ocurre como resultado de la denervación simpática resultando en una inadecuada adaptación de la FC y de la vasoconstricción periférica a los cambios posturales²¹. Trazando una línea temporal, se puede determinar que fisiopatológicamente los primeros eventos se deben a denervación parasimpática, seguidos de aumento del tono simpático y finalizan con denervación simpática⁸.

En términos clínicos, la modificación de la FC con la respiración, la bipedestación y maniobras de Valsalva, en conjunto con la modificación de la presión arterial con los cambios posturales, son considerados el estándar de oro para el diagnóstico clínico de la NAC, dada su aplicabilidad y reproducibilidad en la práctica médica y, además, su alta especificidad y sensibilidad para el diagnóstico¹⁷. De acuerdo con el comité de expertos de Toronto sobre NAC, los criterios diagnósticos a considerar son los siguientes: 1) la presencia de un¹ test de reflejos cardíacos autonómicos (TRCA) es suficiente para el diagnóstico de NAC posible o de estadio temprano; 2) la presencia de dos o tres TRCA dentro de los siete índices cardiovasculares autonómicos son necesarios para confirmar la presencia de NAC; 3) la presencia de hipotensión ortostática en presencia de los criterios anteriores suponen la presencia de NAC de estadio avanzado¹⁷.

Manejo de la neuropatía autonómica cardíaca

En líneas generales, la aproximación terapéutica de la NAC se divide en dos vertientes: la primera se concentra en la prevención del desarrollo o progresión de la NAC, y la segunda se enfoca en el tratamiento sintomático de la NAC. Con relación a la prevención, las modificaciones en el estilo de vida han mostrado tener un impacto beneficioso en pro de la prevención de la NAC. El estudio Steno-2 demostró que los individuos que se sometieron a cambios en el estilo de vida como dieta, ejercicio y cese del hábito tabáquico tenían menor riesgo de desarrollar NAC que aquellos manejados con terapia farmacológica convencional¹⁶. Por otro lado, el Programa de Prevención de Diabetes (PPD) confirmó que la modificación en el estilo de vida tenía resultados superiores en relación a la evolución de parámetros disautonómicos como la VFC en comparación con la metformina y el placebo²².

Por otro lado, el control glicémico intensivo ha mostrado prevenir o retrasar la aparición de la NAC, así como enlentecer su progresión después de instaurada. Un buen control glicémico (definido como una HbA1C <8%) se ha asociado con una reducción significativa de la denervación simpática en contraste con un grupo de pacientes con mal control (HbA1C ≥8%)²³. Asimismo, otro ensayo evaluó la presencia de disfunción autonómica subclínica en pacientes con DM1, determinado a través de VFC y la presencia de disminución del tono parasimpático con hipertonia simpática. La presencia de HbA1C ≥7,5% se correlaciona de forma

independiente con la presencia de NAC subclínica, en comparación con el grupo control bajo terapia intensiva²⁴.

Por otro lado, la utilización de antioxidantes ha sido sugerida como tratamiento preventivo para la NAC, dado el rol de los radicales libres de oxígeno en el origen de la NAC. Algunos estudios sugieren que la utilización del ácido alfa lipoico y la vitamina E podrían tener un efecto favorable en relación con la NAC. No obstante, un ensayo aleatorizado reciente consiguió que un régimen antioxidante triple (nicotinamida, alopurinol y ácido alfa lipoico) falló en mostrar propiedades preventivas en relación a la progresión de la NAC en un periodo de 2 años, demostrado por imágenes nucleares. Por otro lado, otro estudio en pacientes con DM1 tratados con péptido C mostró resultados positivos en un periodo de 6 meses²⁴.

Para el tratamiento sintomático, el uso de beta bloqueantes selectivos ha revelado buenos resultados en el control de la taquicardia en reposo²⁵. Sin embargo, la hipotensión ortostática representa un reto terapéutico más complejo. Se recomienda primero una aproximación no farmacológica que incluye evitar los cambios súbitos de posición, así como evitar fármacos que empeoren la hipotensión como los antidepresivos tricíclicos. Asimismo, se aconseja hacer comidas pequeñas y frecuentes para evitar la hipotensión posprandial. De la misma forma, se sugieren algunas maniobras como el cruce de piernas y las sentadillas para poder mantener la presión arterial durante las actividades diarias¹³. Si las medidas anteriores fallan, se recomienda utilizar medidas farmacológicas entre las cuales destaca la midodrina, por ser el único fármaco aprobado por la FDA para esta condición⁸. Entre otras alternativas se incluye la fludrocortisona, eritropoyetina, piridostigmina y el uso de octreotide, los cuales también han mostrado efectos beneficiosos para el tratamiento de la hipotensión ortostática²⁶.

Conclusión

Aunque su prevalencia no está claramente definitiva, se podría decir que la NAC es relativamente infrecuente al compararla con otras complicaciones de la DM. Sin embargo, supone una condición profundamente incapacitante. En general, es sumamente infradiagnosticada por la falta de criterios uniformes, y porque en el contexto de un hospital de bajos recursos no suele ser posible determinar un diagnóstico certero. La ADA recomienda sospechar esta condición en todo paciente que se presente con sintomatología cardiovascular y se deben realizar despistajes en todo paciente con DM2 diagnosticada recientemente, así como en pacientes con DM1 en un periodo no mayor a 5 años después del diagnóstico. Lamentablemente, no existe tratamiento curativo, por lo que su manejo se enfoca en la prevención y en el control de los síntomas en caso de haberse instaurado. Más investigaciones son necesarias para poder definir criterios diagnósticos más accesibles con la finalidad de estrechar la brecha de infradiagnóstico en esta condición.

Referencias

- Roglic G, World Health Organization. Global report on diabetes. Geneva, Switzerland; 2016. 86 p.
- Nicholas J, Charlton J, Dregan A, Gulliford MC. Recent HbA1c Values and Mortality Risk in Type 2 Diabetes. Population-Based Case-Control Study. Berthold HK, editor. PLoS ONE. 5 de julio de 2013;8(7):e68008.
- Forouzanfar MH, Afshin A, Alexander LT, Anderson HR, Bhutta ZA, Biryukov S, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. The Lancet. octubre de 2016;388(10053):1659-724.
- Li S, Wang J, Zhang B, Li X, Liu Y. Diabetes Mellitus and Cause-Specific Mortality: A Population-Based Study. Diabetes Metab J. 2019;43(3):319-41.
- Deshpande AD, Harris-Hayes M, Schootman M. Epidemiology of Diabetes and Diabetes-Related Complications. Physical Therapy. 1 de noviembre de 2008;88(11):1254-64.
- Dokken BB. The Pathophysiology of Cardiovascular Disease and Diabetes: Beyond Blood Pressure and Lipids. Diabetes Spectr. julio de 2008;21(3):160-5.
- Yang H, Sloan G, Ye Y, Wang S, Duan B, Tesfaye S, et al. New Perspective in Diabetic Neuropathy: From the Periphery to the Brain, a Call for Early Detection, and Precision Medicine. Front Endocrinol. 17 de enero de 2020;10:929.
- Dimitropoulos G, Tahrani A, Stevens M. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. WJD. 2014;5(1):17-39.
- Balcioğlu AS, Müderrisoğlu H. Diabetes and cardiac autonomic neuropathy: Clinical manifestations, cardiovascular consequences, diagnosis and treatment. WJD. 2015;6(1):80-91.
- Ziegler D, Gries FA, Spüler M, Lessmann F. The epidemiology of diabetic neuropathy. Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy Multicenter Study Group. Journal of Diabetes and its Complications. enero de 1992;6(1):49-57.
- Pop-Busui R, Evans GW, Gerstein HC, Fonseca V, Fleg JL, Hoogwerf BJ, et al. Effects of Cardiac Autonomic Dysfunction on Mortality Risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Trial. Diabetes Care. 1 de julio de 2010;33(7):1578-84.
- Kempler P, Tesfaye S, Chaturvedi N, Stevens LK, Webb DJ, Eaton S, et al. Autonomic neuropathy is associated with increased cardiovascular risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. Diabet Med. noviembre de 2002;19(11):900-9.
- Pop-Busui R. Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetes: A clinical perspective. Diabetes Care. 1 de febrero de 2010;33(2):434-41.
- Serhiyenko VA, Serhiyenko AA. Cardiac autonomic neuropathy: Risk factors, diagnosis and treatment. WJD. 15 de enero de 2018;9(1):1-24.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Diabetologia. 20 de marzo de 1998;41(4):416-23.
- Gæde P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parving H-H, Pedersen O. Multifactorial Intervention and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 30 de enero de 2003;348(5):383-93.
- Spallone V, Ziegler D, Freeman R, Bernardi L, Frontoni S, Pop-Busui R, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. Diabetes Metab Res Rev. octubre de 2011;27(7):639-53.
- Boulton AJM, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, et al. Diabetic Neuropathies: A statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care. 1 de abril de 2005;28(4):956-62.
- Stevens MJ, Raffel DM, Allman KC, Dayanikli F, Ficaro E, Sandford T, et al. Cardiac Sympathetic Dysinnervation in Diabetes: Implications for Enhanced Cardiovascular Risk. Circulation. 8 de septiembre de 1998;98(10):961-8.
- Pop-Busui R. What Do We Know and We Do Not Know About Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Diabetes. J of Cardiovasc Trans Res. agosto de 2012;5(4):463-78.
- Low PA, Benrud-Larson LM, Sletten DM, Opfer-Gehrking TL, Weigand SD, O'Brien PC, et al. Autonomic Symptoms and Diabetic Neuropathy: A population-based study. Diabetes Care. 1 de diciembre de 2004;27(12):2942-7.
- Carnethon MR, Prineas RJ, Temprosa M, Zhang Z-M, Uwaifo G, Molitch ME, et al. The Association Among Autonomic Nervous System Function, Incident Diabetes, and Intervention Arm in the Diabetes Prevention Program. Diabetes Care. 1 de abril de 2006;29(4):914-9.
- Stevens MJ, Raffel DM, Allman KC, Schwaiger M, Wieland DM. Regression and progression of cardiac sympathetic dysinnervation complicating diabetes: An assessment by C-11 hydroxyephedrine and positron emission tomography. Metabolism. enero de 1999;48(1):92-101.
- Jaiswal M, Urbina EM, Wadwa RP, Talton JW, D'Agostino RB, Hamman RF, et al. Reduced Heart Rate Variability Among Youth With Type 1 Diabetes: The SEARCH CVD study. Diabetes Care. 1 de enero de 2013;36(1):157-62.
- Vinik AI, Erbas T, Casellini CM. Diabetic cardiac autonomic neuropathy, inflammation and cardiovascular disease. J Diabetes Invest. enero de 2013;4(1):4-18.
- Shibao C, Lipsitz LA, Biaggioni I. ASH Position Paper: Evaluation and Treatment of Orthostatic Hypotension. J Clin Hypertens. marzo de 2013;15(3):147-53.