

11227

121



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina
División de Estudios Superiores

NEUROPATIA AUTONOMICA CARDIACA DE ETIOLOGIA DIABETICA

Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán"

VoBo
[Signature]

TRABAJO DE INVESTIGACION
Que para obtener el Grado de
Especialista en Medicina Interna
Presenta el Médico Cirujano

[Signature]

GUILLERMO ANTONIO LLAMAS ESPERON



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

México, D. F.

2002



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A L O R E N A

CON TODO MI CARINO

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

A MIS PADRES Y HERMANOS

A LA ESCUELA DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD
AUTONOMA DE AGUASCALIENTES Y AL INSTITUTO
NACIONAL DE LA NUTRICION "SALVADOR ZUBIRAN"

Y PRINCIPALMENTE A TODOS LOS PA-
CIENTES DE LOS HOSPITALES DONDE
HE LABORADO

A LOS DOCTORES:

JAIME ARRIAGA GRACIA.
CARLOS GAOS Jr.
GUILLERMO GARCIA RAMOS
JOSE LUIS JIMENEZ
EDUARDO MEANEY
RAMON VILLAVICENCIO
LEONARDO VINIEGRA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

SIN QUIENES ESTA TESIS NO HUBIERA
SIDO POSIBLE.

DIRECTORES DE TESIS:

DR. JAIME ARRIAGA GRACIA

DR. LEONARDO VINIEGRA VELAZQUEZ

QUIENES ADEMAS ME BRINDARON CON SU MUY
APRECIABLE AMISTAD.

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION
EN M E D I C I N A I N T E R N A :

DR. EZEQUIEL LOPEZ AMOR.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

. INDICE .

I.-	INTRODUCCION	1
II.-	DISTRIBUCION DE LA NEUROPATIA	9
III.-	ETIOLOGIA	13
IV.-	MANIFESTACIONES CLINICAS	19
V.-	LAS PRUEBAS	24
VI.-	MATERIAL Y METODOS	45
VII.-	RESULTADOS	50
VIII.-	DISCUSION	61
IX.-	COMENTARIOS	70
X.-	BIBLIOGRAFIA	79

TABLAS 1 a la 14 (CON ANEXOS)

FIGURAS 1 a la 6

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

NEUROPATIA DIABETICA AUTONOMICA CARDIACA

I. INTRODUCCION.

El reconocimiento de la neuropatía diabética data de hace 2 centurias; constituyendo ésta la manifestación secundaria más frecuente de la diabetes (20), y la que más impacto clínico representa. Su diversidad en lo que a manifestaciones clínicas se refiere, es inmensa (20), dada por el gran pleomorfismo de patología neural, que va desde la neuropatía periférica somática con todas sus variantes hasta la neuropatía visceral que incluye nervios craneales, del tacto gastrointestinal, genitourinario y sistema autonómico, donde se coloca al grupo con afección cardiovascular que será en general la que nos ocupe ahora (tabla 1).

En la actualidad la enfermedad cardiovascular ocupa el primer lugar como causa de mortalidad en los pacientes diabéticos, principalmente en relación a la enfermedad de tipo isquémico, sustituyendo al descontrol metabólico desde el advenimiento de la insulina, la cual mejoró y facilitó importantemente su tratamiento, relegándolo así a un segundo o tercer lugar como causa de muerte. Dentro de las alteraciones cardiovasculares que aquejan al paciente diabético, se encuentra también la llamada Neuropatía Autonómica Cardíaca (NAC); cuya frecuencia tiende a aumen -

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CLASIFICACION DE NEUROPATIAS DIABETICAS

I.- NEUROPATIA PERIFERICA (SOMATICA)

- A. EXTREMIDADES INFERIORES
 - 1. Neuropatía Periférica
 - 2. Artropatía Neuropática
 - 3. Ulcera Neuropática
 - 4. Pie Diabético
- B. EXTREMIDADES SUPERIORES
- C. NEUROPATIAS ASIMETRICAS
 - 1. Mononeuropatías
 - 2. Pie Caído
 - 3. Amiotrofia Diabética
- D. CAQUEXIA NEUROPATICA DIABETICA

II.- NEUROPATIA VICERAL

- A. NERVIOS CRANEALES
 - 1. VII, VIII y XII
 - 2. Ojos
 - parálisis músculos extraoculares
 - cambios pupilares
- B. TRACTO GASTROINTESTINAL
 - 1. Neuropatía Esofágica
 - 2. Gastroparesia Diabética
 - 3. Intestino Delgado
 - Enteropatía Diabética
 - Síndrome de Malabsorción
 - Diarreas Pancreáticas
- C. TRACTO GENITOURINARIO
 - 1. Disfunción Vesical Neurogénica
 - Vejiga neurogénica
 - 2. Eyaculación Retrograda
 - 3. Impotencia Diabética
 - 4. Sexo en la mujer
- D. SISTEMA NERVIOSO AUTONOMICO CARDIACO.
 - 1. Cardiovascular *
 - Hipotensión ortostática
 - Inestabilidad Vasomotora
 - 2. Anhidrosis.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

tar con la edad para llegar a alcanzar hasta un 60% o más en los pacientes mayores de 60 años; a pesar de lo que en la actualidad es poco lo que se conoce en relación a -- ella.

Podemos decir que ya desde 1890 se reconocía esta pa tología, iniciando con los trabajos de Buzzard, Pryce y - colaboradores (publicados en ese año) , quienes describie ron las alteraciones vasomotoras y tróficas en los casos de neuropatía diabética y que además relacionaron ciertas alteraciones con afección de las fibras autonómicas, para posteriormente, muchos años después, cuando en 1945 gente como Rundles (57), Treusch y colaboradores (57) -- y años más tarde Foster y Bassett (en 1947 en Chicago) y muchos otros tambien como Swarts y Stine (en 1948) -- quienes atribuyeron a la afección neuropática autonómi ca en los pacientes diabéticos, ciertas alteraciones in - testinales y vesicales. Por ese entonces, también Kasner y Hamman (cuyos experimentos revolucionaron esto) habían descrito alteraciones en la regulación de la temperatura corporal en los pacientes con neuropatía, sugiriendo que una alteración en el sistema autonómico era el responsa - ble, por falta de un adecuado ajuste vasomotor del flujo sanguíneo cutáneo y la transpiración que también requiere

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

de dicho control. En ese entonces los reportes de --
Rundles (57), los de Swarts y los de Karsner mostraban
ya pacientes con hipotensión arterial ortostática, cuya
explicación implicaba las alteraciones de la inervación
simpática, aunque ya Ellis y Haynes (en 1936) - -

habían descrito un paciente con diabetes melliti
tus y síncope postural de etiología desconocida. En -
1954, Burnum (10) y colaboradores publicaron el caso de
un paciente diabético con hipotensión postural, que ade-
más tenía una curva típica de la tensión arterial al eje
cutar una maniobra de Valsalva, y cuya explicación con -
sistía en una alteración de los reflejos cardiovascula -
res; un año más tarde, Odel y colaboradores (52) reporta
ron 16 casos con hipotensión arterial, uno de ellos con
síncope al pararse y que habían sido además portadores -
de una respuesta anormal de la tensión arterial al efec-
tuar una maniobra de Valsalva. En 1959, con sus - -
trabajos, Keen observó que los pacientes con dia-
betes mellitus frecuentemente eran portadores de taqui -
cardia de reposo y postuló que esta manifestación podría
ser consecuencia de una disminución importante en el to-
no vagal; de ahí nacieron muchos trabajos, los cuales -
han sido encaminados, unos hacia tratar de simplificar -

la detección de los pacientes diabéticos con afección -- neuropática autonómica a la vez que determinar sus características en cada caso y así mejorar su entendimiento; y otros, a intentar explicar sus mecanismos fisiopatológicos y facilitar su control y/o tratamiento.

La neuropatía autonómica es una complicación relativamente frecuente de la Diabetes Mellitus, y como un intento de definición podríamos asumir, que se trata de una alteración funcional y/o morfológica del sistema de - inervación simpática y parasimpática del organismo (43). Al intentar concretar, podríamos recalcar que esta alteración puede así incluir diversos órganos; de los cuales su acción o función se encuentra, aunque solo en parte, regulada por dicho sistema.

La alteración que nos ocupa, es la que se refiere - al aparato cardiovascular. El corazón está también inervado por el sistema autonómico y en términos generales, podemos decir que el sistema parasimpático es el que más efecto ejerce en su regulación, aunque también el simpático tiene importancia en él. La neuropatía autonómica cardiaca de etiología diabética, suele ser un tema evitado o poco tocado tanto por los tratados de Cardiología como por los textos de Diabetes (9,38). Probablemente -

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ésto este condicionado por lo inexplorado del tema y por lo poco que en un momento dado habría que decir de él en forma objetiva, lo que viene a complicar las cosas. La falta del conocimiento y entendimiento de la enfermedad hacen que muchas veces ésta se subestime y pase desapercibida, ya que de hecho, puede cursar así hasta para el mismo paciente, condicionado por la ausencia de sintomatología, que aparece hasta etapas avanzadas de su desarrollo.

Han sido señadas múltiples teorías fisiopatológicas para intentar explicar el daño neuropático y así su manifestación; sin embargo, en la actualidad no se cuenta con un dato preciso, por lo que se opta en considerar una mezcla de diversos mecanismos, encontrándose entre ellos el daño de los vasos nutrientes de los nervios, isquemia de la placa neuromotora, desmielinización segmentaria de fibras nerviosas e incluso algunas alteraciones metabólicas a nivel de las células de Schwann que incorporan el mioinositol y el sorbitol así como cambios en la glucosa en dichos sitios, y que serán abordados con mayor detalle más adelante (15,16).

Existen también, diferentes ideas en cuanto a la localización de la patología se refiere; los que incluyen

cuernos anteriores o posteriores, raíces ganglionares, - nervios periféricos, todos ellos en combinación o cada - uno por separado (69).

Desde el punto de vista clínico, también ha sido po - sible detectar una gran diversidad en cuanto al grupo - sindromático; así en relación a su evolución podemos de - cir que todos ellos, se encuentran en el rango que va - desde un inicio agudo con una corta duración y cierto - grado de reversibilidad, hasta un inicio insidioso, ine - xorablemente progresivo y totalmente irreversible.

Por otro lado, es necesario hacer notar que la rela - ción existente en cuanto al inicio de la neuropatía y la evolución de la diabetes mellitus, ha sido considerada - muy variable, como es posible detectar ante la presencia del paciente diabético de reciente detección con grandes síntomas neuropáticos (19,24,28), en contra del paciente con diabetes de larga evolución en ausencia de neuropa - tía clínica, aunque por otro lado, ésto deberá de tomar - se con cautela ya que es común encontrar alteraciones - francas de tipo neuropático no acompañados por sintomato - logía clínica.

También mencionaremos que no ha sido posible, hasta el momento, demostrar en forma consistente, correlación

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

importante con el grado de control metabólico, aunque esto ha sido sometido a múltiples discusiones (13,31,32,40).

Por el mismo hecho de lo poco común de los síntomas relacionados a la neuropatía autonómica, es que ésta ha recibido menos atención que el resto de las complicaciones de la diabetes mellitus, e incluso que los otros tipos de neuropatía. Por otro lado, las dificultades existentes para el estudio de las estructuras y metabolismo de ésta parte del sistema nervioso en vida, a contribuido a ello. Es por ésto que mucho de lo que se conoce de la neuropatía diabética en relación al sistema de nervios motores o sensitivos periféricos, se ha intentado extrapolar como reflejo de la alteración del sistema autonómico, desde luego con una serie de limitaciones por las amplias diferencias entre ambos sistemas.

La integridad funcional del sistema nervioso autonómico, puede ser indirectamente estimada por medio de mediciones fisiológicas y farmacológicas, especialmente en la esfera cardiovascular. Sin embargo, habrá que considerar en un momento dado que aunque estas observaciones pueden ser usadas como indicador de la presencia o ausencia de neuropatía autonómica, ellas no deben necesariamente ser empleadas para sustentar una etiología neuropática para otras manifestaciones;

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

es decir, la presencia de reflejos cardiovasculares anormales en un paciente en particular, no implica que su síntoma de impotencia, sea necesariamente producto de neuropatía autonómica (21).

A pesar de esto, es poco lo que se conoce y mucho lo que queda por entender; abundantes las técnicas empleadas para su estudio y detección y escasa la definición en cuanto al valor de cada una de las respuestas; muchos los estudios clínicos y fisiológicos y pocas y dispersas las conclusiones, y desde luego, todo ello condicionado por las dificultades ya mencionadas. Así, son muchas las interrogantes que surgen al respecto y la inquietud nace al instante, razón por el que hemos intentado hacer una recopilación de los datos más relevantes del tema, así como un estudio clínico de un grupo de pacientes diabéticos con y sin neuropatía autonómica diabética enfocada sobre todo al aspecto cardiovascular. La idea fundamental de este trabajo es propiciar mayor interés en todo aquel médico tratante del paciente diabético y así mejorar el conocimiento sobre el tema.

II. DISTRIBUCION DE LA NEUROPATIA.

Así como en algunas entidades es posible demostrar alteraciones estructurales y funcionales que anteceden al desarrollo de síntomas; también en el paciente diabético sin evidencia clínica de neuropatía periférica, ha sido posible demostrar anormalidades en las pruebas de velocidad de conducción motora y sensitiva, al igual que alteraciones en las pruebas electrofisiológicas que sugieren disfunción autonómica (50,63), aún sin efectos clínicos reconocibles, ya que la hipotensión arterial que constituye su principal manifestación, tiende a ser hallazgo tardío en la historia natural de la enfermedad (62).

Los pacientes diabéticos con síntomas causados por neuropatía autonómica, tienen generalmente evidencia de otras alteraciones, particularmente aquéllas relacionadas a la neuropatía periférica de otro tipo. (46,57,64,72,73, 74). Se ha encontrado diferencia en la frecuencia en que las fibras simpáticas y parasimpáticas son dañadas en la neuropatía diabética. Un conjunto de estudios previos (34,36), demuestran una preponderante alteración parasimpática; de hecho, hasta donde nos fué posible investigar, no ha sido posible encontrar algún paciente con alteración simpática, sin que haya tenido evidencia previa de

neuropatía parasimpática, lo que sugiere que ésta última, probablemente sea la manifestación más temprana y constante de neuropatía autonómica diabética.

Existe una considerable variación individual en el patrón de influencia neuropática; diferencia que no puede ser fácilmente explicada en términos de una lesión anatómica o bioquímica común, es decir, es frecuente y posible encontrar pacientes sin control parasimpático cardiaco y un deficiente control simpático de vasoconstricción periférica, con buena función simpática cardiaca y dilatación efectiva de los músculos de los vasos; o lo que es lo mismo, buena función simpática cardiaca y deficiente periférica de los vasos, con deficiente función vagal cardiaca y excelente función periférica.

La localización del daño en el sistema parasimpático, puede ser diferente de aquél que aparece en el sistema simpático, y de hecho, existe importante controversia sobre la localización de la neuropatía en cuanto a las ramas aferentes o eferentes del arco reflejo. Existen formas que permiten en un momento dado presumir cual es el sitio de afección. Por ejemplo, en diabéticos que no tienen reflejos cardiovasculares, la presencia de cambios vasomotores normales en los miembros durante calentamien-

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

to indirecto, ha sido considerado como indicación de un sistema eferente intacto; así por inferencia, una lesión en la vía aferente es la responsable del reflejo cardiovascular anormal (62). Sin embargo hay que tener en cuenta que la anomalía en la respuesta del reflejo puede estar condicionada por otros mecanismos.

Ha sido posible obtener evidencia directa acerca de la función aferente por medio de reflejos cardiovasculares que tienen más de una respuesta efectora. Por ejemplo, después de la maniobra de Valsalva, aparece normalmente una elevación de la tensión arterial seguida por una bradicardia refleja, tal como en la prueba de inmersión facial amneica, que resulta en vasoconstricción periférica y bradicardia. Sin embargo, así como la bradicardia en el primer caso depende de la presencia de la elevación en la tensión arterial (vasoconstricción), en la segunda los cambios en la frecuencia cardíaca y el tono, no son interdependientes. Así, cuando se eleva la tensión arterial, pero no disminuye la frecuencia cardíaca después de la maniobra de Valsalva, o aparece bradicardia, pero no vasoconstricción después de la maniobra de inmersión facial, indican que aunque el estímulo fué percibido, la respuesta efectora fué incompleta, y así que

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

la rama aferente del arco reflejo se encuentra intacta y probablemente la vía eferente se encuentra dañada, al menos en parte (35). Por otro lado, se puede concluir, por medio de los hallazgos en pacientes diabéticos, que la lesión más frecuente es de localización preganglionar (35), sin embargo es difícil su confirmación.

III. ETIOLOGIA.

Dado que la neuropatía en general ocupa probablemente el primer lugar en cuanto a la frecuencia de las llamadas manifestaciones tardías de la diabetes, se ha intentado definir con mayor precisión los factores locales responsables del deterioro de la función nerviosa en estos pacientes. Desde luego muchos de los métodos empleados para su estudio, si no todos, son en realidad efectuados en nervios periféricos sensoriales y/o motores, intentando solo traspolar sus hallazgos en la suposición de su similitud funcional y morfológica con los nervios autonómicos.

Han aparecido múltiples explicaciones relacionadas con la fisiopatología de la neuropatía, pero en la actualidad es probable que la más aceptada gire en torno de alteraciones metabólicas; sin embargo, al tratar de agruparlas, son tres las llamadas "Hipótesis", que intentan cada una acumular argumentos suficientes y convincentes, para facilitar el entendimiento de ésta. Ellas son la "Hipótesis Vascular", la "Hipótesis de las Células de Schwann" y por último la "Hipótesis del Axón" (16).

La primera de ellas, es decir la que implica un mecanismo vascular, ha sido considerada desde 1893 (PRYCE) y

confirmada por estudios patológicos en 1929 (Woltman y Wilder), cuando fué posible demostrar la presencia de arteriosclerosis en los vasos nutrientes, considerándolo como un factor importante en la génesis de la neuritis diabética. Algunos estudios han permitido demostrar la presencia de hiperplasia del endotelio capilar y la membrana basal, con disminución del espacio perivascular como hallazgo consistente en los nervios del paciente con polineuropatía diabética, aunque por otro lado, estos cambios no son necesariamente específicos de ella (2). También se han involucrado alteraciones estructurales en los capilares neurales, considerando que un aumento en la permeabilidad de éstos, permite el acceso de toxinas al endotelio que normalmente son excluidas; pero sin embargo no ha sido posible definir la naturaleza de dichas neurotoxinas, aunque por otro lado, se ha demostrado el paso anormal de proteínas dentro del espacio endoneural (60) con la aparición consiguiente de edema en dicho sitio y aumento de la presión intersticial, resultando ambos en un inadecuado flujo y filtración capilar (16). Estas alteraciones han sido encontradas en los nervios periféricos de las ratas diabéticas de Jakobsen (39) en las que además, se ha postulado, que los cambios y fluctuaciones en la presión intersticial en-

doneural que interfieren con el flujo sanguíneo capilar, pueden contribuir al depósito de fibrina en los nervios. Por último se ha considerado que los cambios rápidos en el volumen endoneural y axonal, pueden explicar la rapidez con que mejora la función nerviosa periférica después del tratamiento adecuado al paciente diabético descontrolado.

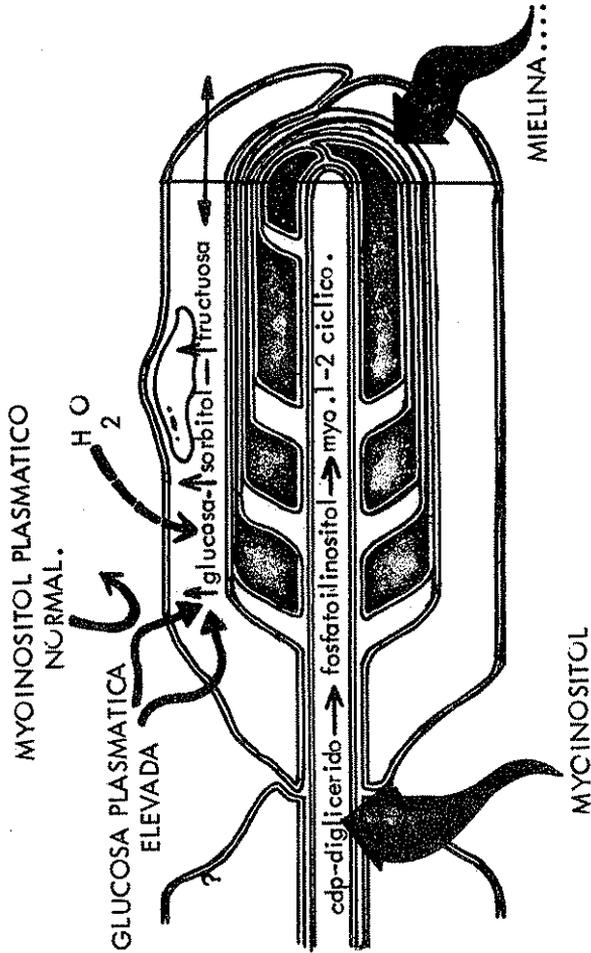
La segunda hipótesis, es decir la que implica una alteración a nivel de las células de Schwann, que cobra valor ante la presencia de alteraciones nerviosas con íntima relación al grado de descontrol metabólico (13,31), aún en ausencia de desmielinización segmentaria en los nervios de los pacientes con neuropatía diabética (61). También ha sido posible, mediante estudios en animales, encontrar múltiples evidencias de anormalidades metabólicas en estas células (26), tales como un aumento en la proporción de incorporación de acetato en carbohidratos saturados y fosfolípidos en el nervio diabético, y así un defecto en la producción de lípidos mielínicos por efecto de una disminución del 70% en la actividad de la enzima acetil-tioquinasa⁽²⁷⁾ en ellos; defecto que se normaliza con la reinstalación de la normogluemia (26). Todo esto, probablemente explique el porqué de la producción de mie-

lina anormal, ya que ésta contiene normalmente una mezcla compleja de triglicéridos, cerebrósidos, colesterol, esfingomielina y fosfolípidos. Se ha implicado también una disminución en la incorporación de aminoácidos como la leucina, dentro de proteínas asociadas a la mielina, que ha sido detectada experimentalmente (65), y por último una alteración con elevación en la actividad de la vía del "Polyol", vía del metabolismo de glucosa, que consiste en dos reacciones enzimáticas, que convierten la glucosa no fosforilada a fructuosa y que se encuentran en el citoplasma de las células, incluyendo las nerviosas, activándose dependiendo de la concentración intracelular de glucosa, sin la necesidad de fosforilación previa de ella como en otras vías de metabolismo, lo que produce una elevación considerable y anormal en la concentración de sorbitol y fructuosa en el nervio diabético y así un efecto osmótico que resulta en edema de la célula de Schwann que es donde se lleva a cabo en su mayor cantidad ese mecanismo, con la consecuente muerte celular y desmielinización (71). Sin embargo todo esto permanece también en el rango de lo especulativo. (figura 1).

Por último, la "Hipótesis axonal", en que se considera que la desmielinización segmentaria es un fenómeno se-

16-A

FIGURA No. 1



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

cundario a una enfermedad axonal primaria (19), la cual cobra fuerza al apoyarse en el desarrollo de la degeneración o pérdida axonal que generalmente puede preceder a la aparición de los síntomas neuropáticos en el paciente diabético (2,33), así como en la disminución del número total de las fibras mielínicas en los nervios y en la presencia de acortamiento en la luz internodal. De esta forma se considera que al ser el daño axonal la manifestación más temprana de neuropatía diabética, de alguna manera, dada su inter-relación con la célula de Schwann que la rodea, ésta determina el número de capas de mielina a ser perdidas (16). De la misma forma se han invocado las alteraciones en el flujo axonal transmicrotubular y microfilamentoso de las sustancias neurotransmisoras pudiendo de hecho demostrar disminución en un 32% del flujo axonal rápido (acetil colinesterasa) y un 41% en el flujo axonal lento (colin acetilasa) en el nervio ciático de la rata (16). Por último, dentro de esta misma línea teórica, se ha postulado la posibilidad de que existan alteraciones en el metabolismo del mioinositol, cuya concentración en el nervio es aproximadamente 30 veces mayor que en el plasma, la cual disminuye importantemente en el nervio del paciente diabético (15). (figura 1). De hecho, ha sido po-

sible detectar una elevación en la eliminación de éste - por la orina, en presencia de descontrol metabólico, aunque su participación real en la alteración funcional permanece muy controvertida (16).

En base a ésto, podemos concluir que es probable que en realidad se trate de un gran conjunto de mecanismos anormales que en fusión llevan a la aparición de la neuropatía; los cuales, posiblemente se inicien por la producción de daño axonal temprano que se conjuga con una inmensa diversidad de alteraciones bioquímicas, tanto de las células de Schwann como de los axones, en participación de cambios vasculares capilares, formando así lo que nosotros llamaríamos la "Hipótesis Mixta" de la fisiopatología de la neuropatía diabética.

Por ultimo insistiremos nuevamente en recordar que lo anotado, se basa en estudios sobre nervios no autonómicos, por lo que todo ello debiera tomarse con reserva dada la presencia de diferencias morfológicas y funcionales entre éstos y los componentes del sistema autonómico, constituyendo éste un amplio campo de la investigación poco explorado.

IV. MANIFESTACIONES CLINICAS.

Aunque es frecuente encontrar signos de neuropatía autonómica sin síntomas (68), y su prevalencia es prácticamente desconocida, la hipotensión arterial es la expresión clínica más significativa de la neuropatía que afecta al sistema cardiovascular y sus síntomas incluyen mareo, vértigo, síncope, que aparecen sobre todo cuando se toma la posición de pie, y pueden llegar a desaparecer algunos minutos mas tarde; incluso algunos pacientes llegan a presentar pérdida momentánea de la conciencia y cuadros epileptiformes. Por lo general, ésto tiende a ser un hallazgo tardío y frecuentemente se asocia a otros síntomas viscerales como diarrea, impotencia, sudoración anormal, o bien a otras manifestaciones como retinopatía y nefropatía (35). Los síntomas son generalmente transitorios, durando solo algunos minutos, pero algunas veces persisten, originando alteraciones visuales, aunque fácilmente distinguibles de las que son producto de retinopatía diabética. Por otro lado en ocasiones, es difícil diferenciar las de las manifestaciones de hipoglucemia (6). Aquí es importante mencionar que es factible producir o agravar la hipotensión arterial del paciente, mediante la misma aplicación de insulina, cuyo mecanismo productor lleva -

considerable importancia teórica y práctica, no siendo enteramente claro, pero en definitivo, relacionado probablemente a una importante vasodilatación periférica con la consecuente disminución del retorno venoso y del gasto cardiaco (53). Aunque los efectos posturales de la insulina, pueden ser encontrados en sujetos normales (48), estos son más marcados en los pacientes diabéticos con neuropatía autonómica y reflejos cardiovasculares anormales (41,53). La taquicardia es un fenómeno secundario importante que puede servir para distinguir un cuadro sincopal inducido por insulina de un ataque vasovagal en que es usual la bradicardia. Desde el punto de vista clínico, esto puede explicar la variación diurna de la hipotensión arterial postural detectada en algunos sujetos diabéticos tratados con insulina, siendo además una de las causas de ataques sugestivos de hipoglucemia en que la pérdida del conocimiento aparece sin los síntomas usuales premonitorios de ello.

El mecanismo por el cual aparece la hipotensión arterial en el paciente con neuropatía autonómica es fácilmente explicable, ya que al pararse el sujeto, se ocasiona un acúmulo sanguíneo venoso en los miembros inferiores y lecho esplácnico con la consiguiente disminución del re-

torno venoso y así del gasto cardiaco. En circunstancias normales, la tensión arterial se mantiene constante por un aumento en el tono simpático cardiaco y vascular periférico, es decir por un aumento en la frecuencia cardiaca transitoria, así como una elevación en el tono vascular principalmente en las extremidades. Esta respuesta es medida a través del seno carotídeo y los baroreceptores aórticos, aunque también los receptores de la región cardiopulmonar pueden contribuir a ello (15,53).

La neuropatía autonómica afecta esas vías reflejas, alterando su funcionamiento y así resultando en hipotensión arterial postural. En términos generales se considera como responsable de ello a una lesión de las vías eferentes.

En los casos de hipotensión arterial postural por neuropatía autonómica diabética es usual encontrar taquicardia postural marcada, aunque ésta frecuentemente sea menos pronunciada en aquellos casos con daño avanzado en que además se ha perdido la capacidad de elevar la frecuencia, por alteración del sistema simpático (ver adelante).

Las alteraciones de la capacidad vasoconstrictora, pueden ser confirmadas por medio de respuestas a algunas maniobras como la de Valsalva (no encontrando aumento de

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

la tensión arterial) ⁽⁴⁾ y la de inmersión facial apneica (no encontrando disminución del flujo sanguíneo a nivel de las extremidades) ⁽⁵⁾. Aunque estos pacientes, invariably tienen evidencia de denervación vagal, es importante enfatizar que no se requiere de la integridad funcional parasimpática cardiaca para la adaptación postural normal ⁽³⁾. Por último, mencionaremos que un importante número de pacientes usualmente permanecen asintomáticos, llegando inclusive a tolerar disminuciones de la tensión arterial sistólica de más de 30 mmHg, lo cual como es de suponerse, dificulta frecuentemente la detección de estos pacientes en etapas tempranas de la enfermedad. Otra manifestación frecuente es, como ha sido anotado arriba, la taquicardia de reposo. La pérdida del control vagal sobre la frecuencia cardiaca se hace evidente por la taquicardia del corazón denervado farmacológicamente así como la encontrada en el corazón trasplantado con denervación quirúrgica ⁽⁴⁵⁾, constituyendo de hecho este último, el mejor ejemplo de denervación cardiaca total de la cual hablaremos mas adelante. Ya desde 1892, Eichorst postuló que la taquicardia de los pacientes diabéticos era consecuencia de daño vagal, lo que fué apoyado en 1959 por los trabajos de Keen, los de Wheeler y Watkins y de

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

otros (74). Estudios ulteriores, fueron capaces de demostrar que los pacientes diabéticos con daño nervioso autonómico, tienen muchas veces frecuencia cardiaca elevada, por lo general superior a los controles sanos; encontrando incluso pacientes con frecuencia arriba de 95 por minuto en forma constante en posición supina.

En la actualidad se considera que el paciente diabético con neuropatía autonómica y desde luego aquél con daño vagal, presenta frecuentemente taquicardia de reposo, cuya manifestación clínica, solo ocasionalmente es evidente por la presencia de síntomas en relación a ella, pero sin embargo es fácilmente detectable. Por otro lado, es posible también que no solo represente daño parasimpático cardiaco, sino por el contrario que en ocasiones como ha sido posible constatar en algunos estudios, no se trate más que de un mecanismo compensador para intentar aumentar la tensión arterial aunque solo parcialmente, en aquellos pacientes con daño simpático vascular periférico con tendencia a la hipotensión arterial ortostática, reflejando así en realidad una buena función simpática cardiaca y de baroreceptores (3).

V. LAS PRUEBAS.

Durante los últimos años se han introducido nuevos métodos en el diagnóstico de neuropatía autonómica, cada uno de los cuales cuenta desde luego con cierto grado de sensibilidad y especificidad, que si bien no han sido determinadas con precisión, varían importantemente entre uno y otro.

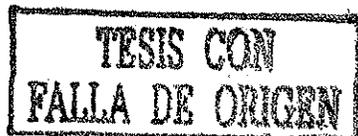
La mayoría de ellos, utiliza la respuesta de un mecanismo reflejo cardiovascular a maniobras específicas como serían la de Valsalva, respiración profunda, llevar al paciente al ortostatismo súbitamente y otras (3,4,5).

Desde su empleo, ha sido posible constatar la presencia de respuestas anormales en los pacientes diabéticos con síntomas o signos de neuropatía autonómica e incluso en muchos de ellos sin manifestación clínica aparente (68), pudiendo incluso en algunas ocasiones, detectar datos sugestivos de neuropatía parasimpática aún en ausencia de neuropatía periférica sensorial o motora.

En la actualidad es posible conocer con cierta precisión las características de cada una de las pruebas empleadas, que como fué mencionado, son ejecutadas en espera de una respuesta ya de antemano conocida, siendo la medición de la intensidad de ella la que permite su valoración.

Estas pruebas pueden ser divididas, para su mejor entendimiento e interpretación en aquellas que permiten valorar la función parasimpática y aquellas que son indicativas de la función simpática aunque, habrá que tener en cuenta que algunas de ellas ponen en acción ambos sistemas, pero que las respuestas pueden ser desglosadas para un mejor entendimiento (tablas 2 y 3). Tenemos así que el sistema parasimpático (su acción) puede ser observada mediante la presencia de taquicardia de reposo, la arritmia sinusal respiratoria y la bradicardia posterior a la maniobra de Valsalva, a la inmersión facial apneica o la administración de fenilefrina o propranolol entre otras. De la misma manera, la función simpática puede ser medida mediante la elevación de la frecuencia cardiaca ante el estrés mental, la adecuada adaptación ortostática y la elevación de la presión arterial con la maniobra de Valsalva, pero algunas otras también (34,44,51,62).

Para un mejor entendimiento, haremos una explicación mas detallada de cada una de las pruebas; incluyendo desde la forma de efectuarla, las respuestas normalmente esperadas y las habitualmente encontradas en el paciente diabético con neuropatía autonómica cardiaca, así como la manera de interpretarlas, empezando por las mas significativas. -



25-A

TABLA NO. 2.

NEUROPATIA AUTONOMICA.

EFFECTOS SIMPATICOS:

- A) ADAPTACION ORTOSTATICA.
- B) TAQUICARDIA CON STRESS MENTAL.
- C) VASOCONSTRICION CON INMERSION FACIAL.
- D) ELEVACION DE T.A. CON VALSALVA.

TABLA NO. 3.

NEUROPATIA AUTONOMICA.

EFFECTOS PARASIMPATICOS:

- A) BRADICARDIA
 - DESPUES DE VALSALVA.
 - FENILEFRINA.
 - INMERSION FACIAL.
- B) VARIABILIDAD DEL PULSO (RdR).
- C) TAQUICARDIA DE REPOSO.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Haremos notar desde ahora lo fácilmente reproductibles y la sencillez de su elaboración.

V.a. ARRITMIA SINUSAL RESPIRATORIA.

Representa en realidad a una respuesta fisiológica - casi permanente, es decir, en el sujeto sano es normal en contrar en cualquier momento una diferencia en cuanto a - la frecuencia cardiaca en el ciclo respiratorio, durante la inspiración en relación a la espiración; proceso básicamente controlado por el sistema nervioso autonómico. A sí podemos decir, que durante la inspiración, el intervalo R-R se acorta en el electrocardiograma o lo que es lo mismo, aumenta la frecuencia cardiaca; y durante la espiración, ésta se alarga, es decir la frecuencia cardiaca - disminuye. Esta variación en reposo y con respiración su per fi ci al es pequeña desde luego, siendo más pronunciada en los niños para ir disminuyendo con la edad, considerán dose ello como un proceso natural.

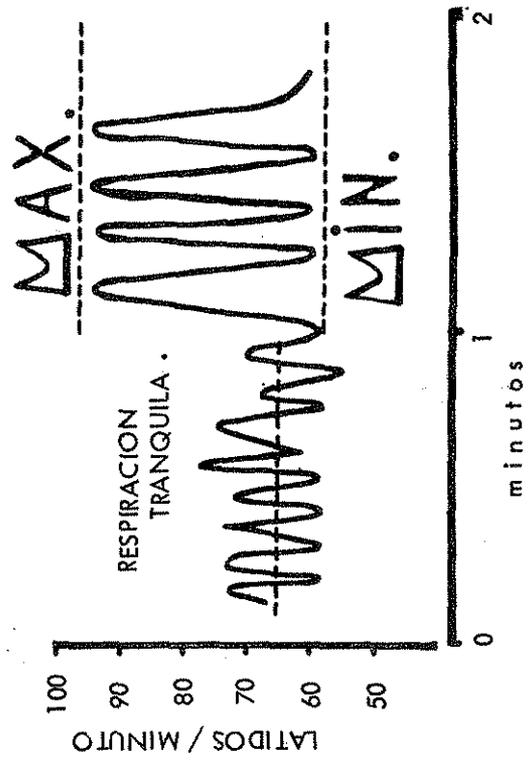
El estímulo más importante para la aparición de ésta variación es desde luego la respiración, por lo que al efectuar cambios en la profundidad y frecuencia de la misma, es posible también modificar la respuesta, ya sea au men tan do o disminuyendo la variación según sea el caso - (figura 2). Los receptores torácicos son probablemente -

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

26-A

FIGURA NO. 2.

RESP. PROFUNDA.



ARRITMIA SINUSAL RESPIRATORIA

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

los principales aferentes en la realización de este reflejo y la vía eferente reguladora es el nervio parasimpático o vago (74).

Por otro lado, habrá que tener en mente qué otros procesos son capaces de interferir o afectar esta variación; así tenemos que los cambios en el tono vasomotor también la afectan y que una causa importante en la disminución de la variación es la insuficiencia cardiaca y la depresión severa del sistema nervioso central. Contrario a esto, un tono vagal alto, es decir aquellos sujetos llamados vagotónicos que por ende cursan con bradicardia, tienen variaciones muy amplias.

De la misma forma como el tono vagal disminuye con la edad, siendo esto la causa de la disminución progresiva en la variación de la frecuencia cardiaca año con año, también es posible abolirlo con atropina y en animales después de sección del vago, obteniendo así los mismos resultados. La inhibición simpática con propranolol en el sujeto normal no es capaz de modificar la variación de la frecuencia, sugiriendo de esa forma su poca o nula participación (74).

Existen varios estudios que han sido capaces de demostrar alteración en la variación de la frecuencia cardiaca

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

mediante este estímulo respiratorio en aquellos pacientes diabéticos portadores de neuropatía autonómica cardíaca -- (3,34,67,68,74). Así los efectos, o sea la disminución en la variación en estos pacientes, es probablemente el resultado de denervación vagal (total o parcial) del corazón, aunque por otro lado, no es posible descartar una respuesta aferente disminuida.

Aparentemente los pacientes diabéticos con más de 15 años de evolución principalmente los tratados con insulina, tienen una frecuencia alta de reducción en la variación significativamente ^{diferente de} aquellos con una más corta duración (34).

Por estos motivos, la medición de la variación de la frecuencia cardíaca se puede considerar útil para la detección de la presencia de neuropatía autonómica de carácter parasimpático, tratándose además de una prueba a la vez fácil y reproducible.

El método empleado para su elaboración puede ser variado, pero como ya mencionamos debe ser reproducible así como uniforme en cuanto al patrón de respiración, pudiendo así pedir al sujeto, efectúe 6 a 8 respiraciones profundas cada minuto (34), o que la duración de la inspiración al igual que la espiración sea de 5 segundos cada una, teniendo especial cuidado de no llegar a producir maniobras de -

Valsalva repetitivamente; es decir manteniendo la boca -- abierta y no haciendo uso de los músculos abdominales mas de lo necesario para la respiración (67). Desde luego, un método ideal sería aquél que además midiera la profundidad de la respiración mediante el empleo de un espirómetro o neumotocógrafo, pero puede ser substituído por la simple medición de la circunferencia del tórax o incluso-- no tomado esto en cuenta, con bastante buen resultado.

La respuesta normal esperada es variable, dependiendo, como fué mencionado anteriormente de la edad, del tono vagal y otros, pero en términos generales podemos decir que la diferencia generalmente excede a los 10 latidos por minuto, disminuyendo después de los 50 años. Existen reportes de variaciones muy superiores. (3) Existen métodos de una mejor evaluación; es decir, teniendo en cuenta la frecuencia cardiaca basal; ya que no sería lo mismo una variación de 10 latidos por minuto ante una frecuencia basal de 60 latidos por minuto ante otra de 90 latidos por minuto, o sea que el primer caso representa el 16% de modificación y en el segundo solo un 11% de la basal. De esta forma podemos considerar que la diferencia entre la inspiración y la espiración debe ser mayor del 10% en cuanto a la frecuencia cardiaca se refiere, o al --

sacar la relación que se obtiene al dividir la frecuencia cardiaca durante la espiración entre la frecuencia cardiaca durante la inspiración (Relación E:I) cuyos valores normales deben ser superiores a 1.11 (67)*. De esta forma podemos concluir que una respuesta inferior es indicativa de disfunción autonómica cardiaca, específicamente vagal.

V.b. MANIOBRA DE VALSALVA.

Se trata de una maniobra ampliamente conocida, aunque en realidad solo se trata de un procedimiento por el cual se eleva la presión intratorácica con una serie de cambios reflejos subsecuentes; se considera desde el punto de vista autonómico, como una prueba de interpretación compleja. Podemos intentar resumir estos cambios al considerar que el aumento de la presión intratorácica disminuye el retorno venoso y así el gasto cardiaco que a la vez produce una caída de la tensión arterial. Como un intento compensador, mediado por baroreceptores y por estímulo simpático, aparece una vasoconstricción periférica y elevación de la frecuencia cardiaca. Al soltar o liberar súbitamente la presión intratorácica, es decir al dar por terminada la maniobra de Valsalva, se bombea sangre en -

* E:I =
$$\frac{\text{INTERVALO R-R MAS LARGO DURANTE ESPIRACION}}{\text{INTERVALO R-R MAS CORTO DURANTE INSPIRACION}}$$



cantidad abundante hacia un lecho vascular constreñido -- con la consecuente elevación en la tensión arterial, que es detectada de la misma manera por los barorreceptores -- dando inicio a una bradicardia vagal refleja.

De esta forma, podemos concluir en términos generales, que el efecto simpático durante la maniobra es apreciado por la elevación de la tensión arterial y su efecto parasimpático por la bradicardia que aparece posterior a ella. Desde luego, existe evidente participación tanto de vías aferentes como eferentes (35).

Como es de suponerse, los efectos reflejos de la maniobra de Valsalva son inadecuados frecuentemente en pacientes con neuropatía autonómica cardíaca, por lo que se considera también como una prueba bastante útil para ello; pero desde luego también existen al igual que en la arritmia sinusal respiratoria, factores que interfieren en la amplitud de sus respuestas. Aquí cabe mencionar que de hecho ha sido posible detectar reflejos anormales en los pacientes con neuropatía periférica, pero su interpretación es extremadamente compleja (49,62).

El intento de hacer reproducible esta prueba, ha hecho que se busquen varios métodos para tratar de estandarizarla, ya que desde luego también el grado de respues

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ta está condicionado por la presión ejercida y el tiempo que ella se mantiene. Así es como por lo general se considera una buena maniobra aquella en que el sujeto es capaz de mantener durante 15 segundos insuflando un manómetro de mercurio a una presión de 30 ó 40 mmHg. en reposo absoluto y en decúbito, para soltarla súbitamente al finalizar dicho período y entonces mantener una respiración tranquila. Durante los 15 segundos de la maniobra y los 25 segundos subsecuentes se obtiene un registro de la frecuencia cardiaca y la tensión arterial en forma constante que servirán para valoración de la respuesta. En el registro electrocardiográfico, se obtiene el intervalo R-R más corto, o sea la frecuencia cardiaca más alta durante la maniobra y el intervalo R-R más largo posterior a ella que corresponde en condiciones normales a la bradicardia refleja vagal (3,22,44,68).

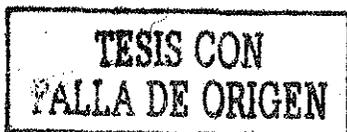
Existen diversos estudios al respecto y en términos generales se considera que el calcular la relación que se obtiene al dividir la frecuencia inicial o sea la más alta, entre la final que corresponde a la bradicardia posterior a la maniobra, en el sujeto normal se debe encontrar un índice superior a 1.10 (22). Así podemos considerar que cifras menores, hablan de un reflejo anormal, en este ca-

so de origen vagal, siempre y cuando haya existido previamente una respuesta simpática normal; es decir la elevación de la tensión arterial que constituye el estímulo para el desarrollo de la bradicardia refleja. Así, para valorar la respuesta simpática es necesario obtener una elevación adecuada de la tensión arterial, por lo que su ausencia es indicativa de daño al sistema simpático (3,4), (tabla 2).

V.c. ADAPTACION ORTOSTATICA.

La valoración de los efectos de la posición de pie sobre la frecuencia cardiaca y la presión arterial en el paciente diabético, ha sido considerada útil para el diagnóstico de la neuropatía autonómica cardiaca y vascular, a la vez que provee de información adicional de los reflejos autonómicos y las características de ella.

En el sujeto normal, al tomar la posición de pie, la sangre tiende a acumularse en los miembros inferiores, llegando a producir un mínimo cambio en la presión arterial por lo general difícilmente detectable, ya que por medio de un reflejo que se inicia localmente a nivel de barorreceptores, se activa una vasoconstricción periférica simpática, proporcionando una elevación en la resistencia de los vasos asociada también a un aumento en la frecuencia



cardiaca, apareciendo esta última como una elevación súbita y generalmente importante dentro de los 10 a 20 segundos iniciales después de pararse (1ra. fase), para segundos mas tarde estabilizarse nuevamente a una frecuencia - solo discretamente mayor de la inicial con el sujeto acostado, que en términos generales se considera no debe ser mayor de 13 latidos por minuto (2da. y 3ra. fase). Aunque la elevación inicial es variable, por lo general se toma como normal, si es superior a 15 por min. y algunas veces es posible que sea mucho mayor ⁽³⁾, (fig. 3).

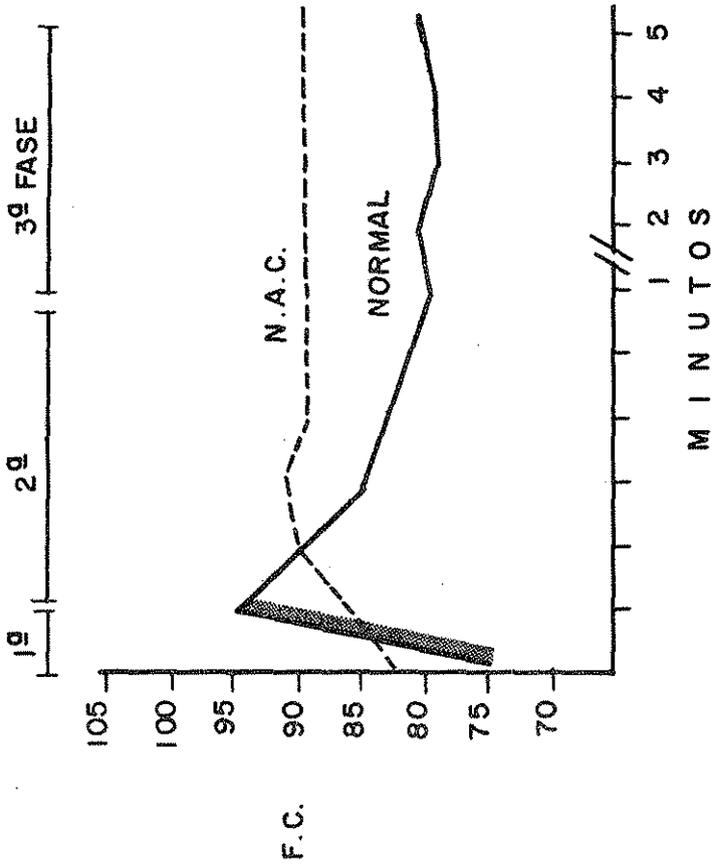
De tal forma, podemos decir que una respuesta anormal al parar al sujeto puede ser consecuencia ya sea de una respuesta vasoconstrictora inapropiada o de un mal mecanismo cardioacelerador, o de ambos. En el primer caso, la manifestación fundamental correspondería a la hipotensión arterial y el segundo a una curva de frecuencia cardiaca anormal.

En el paciente con neuropatía autonómica y reflejos cardiovasculares anormales, es factible encontrar alterada esta curva de frecuencia cardiaca (figura 3) (3,44,68), y que aparezca en vez de ella, una elevación lenta y gradual para al final permanecer con elevaciones mayores a las habituales, sin lograr reproducir la elevación ini -

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

34-A

ADAPTACION POSTURAL ORTOSTATICA DE LA
FRECUENCIA CARDIACA



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

cial normal. Toda esta alteración es probablemente condi
cionada por un reflejo baroreceptor inadecuado, es decir
mediado por daño al sistema simpático.

Referiremos aquí, que aunque ha sido sugerido por al
gunos autores, la respuesta cardioaceleradora no parece -
ser mediada por catecolaminas ya que ha sido posible cons
tatar, que los niveles de ellas en los pacientes con neu-
ropatía se modifican en forma mínima al pararse (14,17).

Por otro lado es evidente que la presión arterial al
pararse, es producto de la elevación en el tono vascular-
simpático periférico, más que por la frecuencia cardiaca
misma, y de hecho, esto condiciona que con frecuencia se-
encuentren pacientes diabéticos con taquicardia refleja -
como un intento compensador de la hipotensión arterial -
sin lograr hacerlo o tan solo en forma parcial. De la -
misma forma y teniendo en cuenta este mecanismo, es posi-
ble explicar el porqué de la mayor frecuencia de taqui -
cardia de reposo con el paciente de pie en comparación a
acostado, detectado en aquellos diabéticos con neuropatía
autonómica cardiaca (3).

En base a todo esto, ha sido posible distinguir me -
diante esta prueba, diferentes grupos de respuesta en cu
anto a los reflejos cardiovasculares en el paciente diabé -
tico:

a) En primer lugar colocamos a aquellos sin manifestación de alteración autonómica, con mínimos cambios o nulos en la presión arterial al pararse y un discreto aumento en la frecuencia cardíaca con una elevación inicial mayor, similar a los sujetos normales (68). Algunos pacientes en este grupo tienesin embargo respuestas vasomotoras anormales en otras pruebas (Fig. 4a)

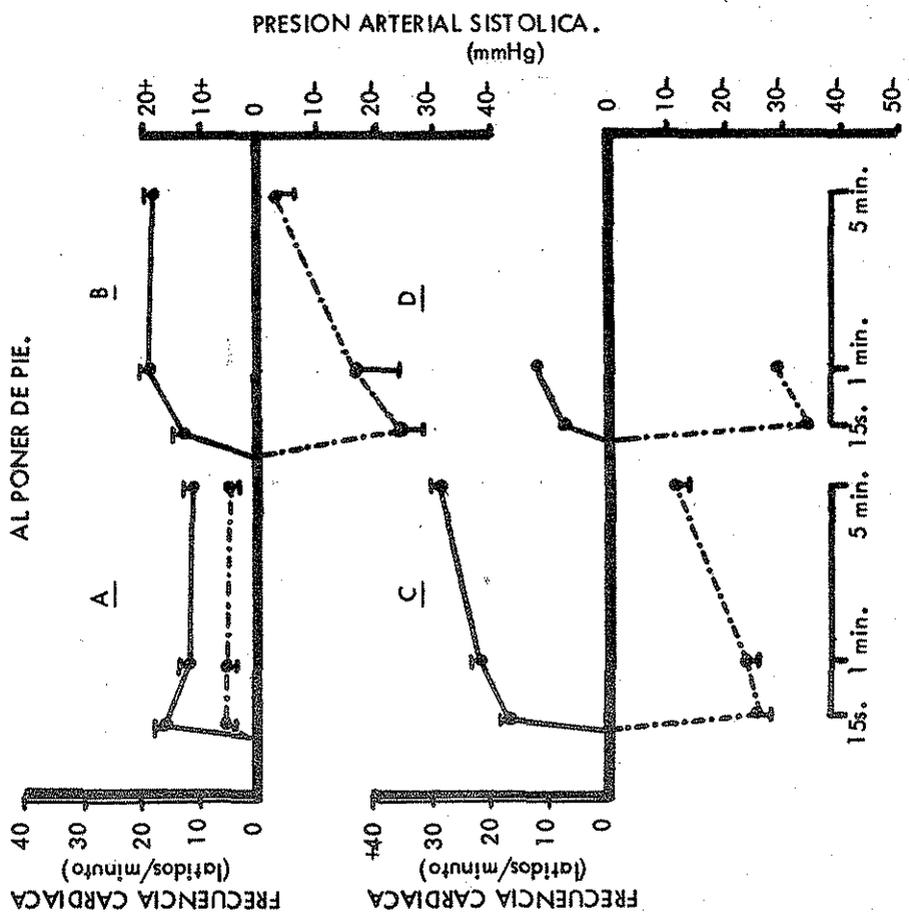
b) En seguida, aquellos con una caída inicial en la presión arterial y una elevación importante de la frecuencia cardíaca, para un par de minutos después, presentar recuperación de la primera, sin normalización de la última. La recuperación de la presión arterial indica que la alteración vasoconstrictora simpática es parcial (Fig. 4b).

c) En otro grupo, aquellos pacientes con una caída definitiva de la presión arterial sistólica y una dramática elevación de la frecuencia cardíaca en forma lenta y progresiva seguidas al acto de pararse. La taquicardia es probablemente dada por actividad simpática en ausencia de una adecuada función vagal, asociada además a una pérdida evidente de sus mecanismos vasoconstrictores simpáticos periféricos. El paciente generalmente se encuentra asintomático, concionado por la capacidad cardioaceleradora que se encuentra conservada, intentando aunque en forma parcial,

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

36-A

FIGURA NO. 4.



TESIS CON FALLA DE ORIGEN

mantener la presión arterial que muestra una recuperación tardía incompleta (Figura 4c).

d) En cuarto lugar, aquellos pacientes con una falla considerable de la presión arterial, pero sin capacidad para aumentar su frecuencia cardiaca adecuadamente; y esto último, condicionado por daño simpático cardiaco asociado que no permite controlar como en el caso previo, los síntomas de la hipotensión arterial postural, encontrando así, solo elevaciones discretas de la frecuencia cardiaca (3) (Figura 4d).

e) Y por último, considerando al paciente con denervación cardiaca total, del cual solo 3 casos han sido reportados en la literatura (7,43,45) que se caracteriza por una frecuencia cardiaca completamente fija, por lo general, discretamente alta y sin modificación alguna a pesar de la considerable caída de la presión arterial; es decir un bloqueo total del reflejo vasoconstrictor, así como del reflejo cardioacelerador.

En base a esto, la adaptación ortostática es en la actualidad una de las pruebas más útiles en la detección y caracterización de la neuropatía autonómica cardiaca, siendo además fácilmente reproducible.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

V.d. ESTRES MENTAL.

En el sujeto normal, cualquier procedimiento que sea capaz de producir una agitación mental, puede activar el sistema simpático y de tal forma, producir una elevación súbita de la frecuencia cardiaca, sin que sea esto necesariamente producto de catecolaminas ni que este relacionado a un aumento del metabolismo cerebral o del flujo sanguíneo al cerebro (5). Se trata a la vez de un mecanismo fácil de activar, sin embargo los problemas detectados en esta prueba, están en relación a la subjetividad de su elaboración, es decir; habitualmente la maniobra empleada, es el someter a estres mental al sujeto, al pedirle que sume aritméticamente en voz alta un número dado, por ejemplo el hecho de sumar de 7 en 7 hasta el momento de mayor tensión. Como es de suponerse, la diversidad de puntos en que de sujeto a sujeto esto se alcanza, es muy variable. Es decir, es probable que alguno sea capaz de sufrir tensión desde la primera suma y otros nunca lo hagan, de ahí que habrá de apropiarla, disminuyendo o aumentando su dificultad, de acuerdo a cada individuo. En el sujeto diabético con neuropatía autonómica cardiaca, es posible encontrar una disminución considerable en la respuesta, aunque esta prueba en términos generales no es considerada como de mucha sen-

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

sibilidad y probablemente su uso más que enfocado al diagnóstico, sea dirigido al mayor entendimiento de la función autonómica en un paciente ya conocido (44). No existen especificaciones de los valores normales, pero podemos decir que en el sujeto sano son esperables elevaciones mayores - a un 10% de la frecuencia cardiaca inicial. También es posible obtener un aumento en el gasto cardiaco y en la presión arterial aunque discretos, así como una caída en la resistencia vascular total (3) (Figura 5).

V.e. INMERSION FACIAL APNEICA.

Como su nombre lo indica, se trata de la inmersión de la cara en agua helada, lo que a la vez impide la respiración. En la respuesta normal y mediada por los receptores en el área facial, se obtiene por un aumento en el tono vagal una bradicardia refleja, y por otro lado mediante un estímulo simpático, una vasoconstricción periférica. En este caso, al contrario de lo que sucede en la maniobra de Valsalva, ambos reflejos no se encuentran interrelacionados, es decir la bradicardia no es consecuencia de la elevación de la presión arterial (35). Desde luego, constituye una prueba molesta para el paciente, al igual que para el que la realiza, motivo por el cual se emplea poco, sin embargo se trata de uno de los estímulos vagales

más potentes. La respuesta se valora mediante monitoreo constante de la presión arterial y de la frecuencia cardiaca durante la prueba (3,5).

V.f. MASAJE CAROTIDEO.

Esta maniobra es ampliamente conocida y empleada con fines diagnósticos y terapéuticos. En realidad representa la más fácil forma de producir un estímulo vagal en - que la respuesta normal esperada es una disminución en la frecuencia cardiaca. Para su ejecución correcta, se efectúa presión firme y directa sobre la pulsación carotídea por debajo del ángulo de la mandíbula durante 5 a 10 segundos, con la cabeza inclinada hacia atrás. Desde luego deben extremarse precauciones por la posibilidad de producir complicaciones con su empleo, ya sean dadas por oclusión momentánea de la arteria carótida en un paciente diabético en presencia de enfermedad esclerosa o la posibilidad de producir una respuesta exagerada en pacientes con síndrome de seno enfermo o incluso en los mismos pacien-tes con neuropatía autonómica cardiaca, como ha sido posible constatar (29,30,44,54,70).

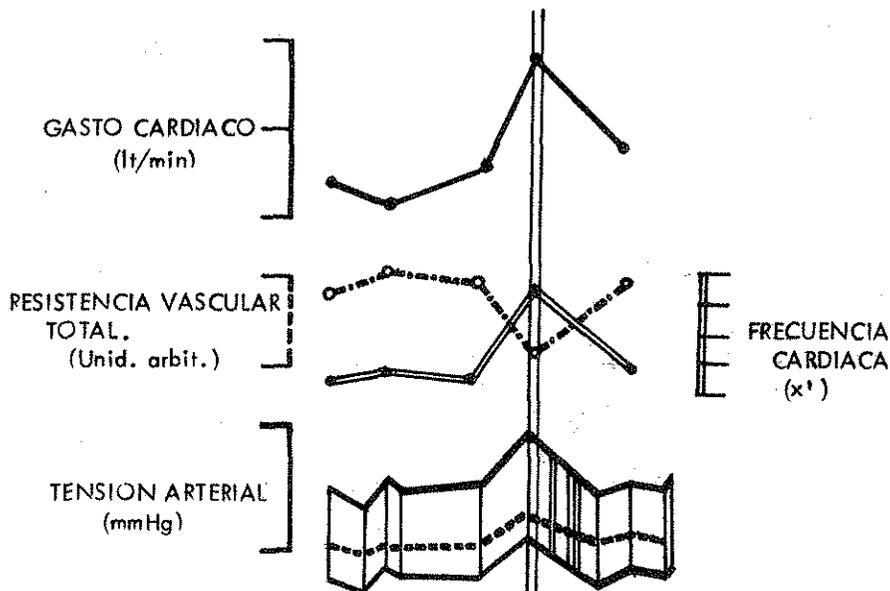
V.g. PRUEBA DE ESFUERZO ISOMETRICO.

Consiste en someter al paciente a un período habitualmente de 5 minutos con tensión muscular submaxima de una

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

40-A

FIGURA NO. 5.



EFFECTO HEMODINAMICO DE STRESS EMOCIONAL
(ARITMETICA MENTAL).

CON
FALLA DE ORIGEN

de las extremidades superiores. La forma empleada mas reproductible, es el pedir al paciente que ejerza sobre un Dinamómetro (aparato empleado para medir la fuerza al empuñar), una contracción voluntaria máxima de la mano. Una vez que ha sido llevado a cabo, el instrumento permite definir la fuerza máxima efectuada en kilogramos (22). De esta forma se obtiene el 30% de ese total y se insiste al paciente en la necesidad de mantener en forma constante dicha tensión, es decir, aproximadamente una tercera parte del máximo momentáneo, durante 5 minutos justos. La respuesta esperada, y en relación a un mecanismo simpático constituye una elevación de la presión arterial que debe ser mayor de 16mmHg. en la diastólica, al finalizar los 5 minutos, al compararla con la basal (13,22). Una respuesta inferior es sugestiva de un mal funcionamiento autonómico simpático.

Es posible encontrar discrepancia en la respuesta de la presión arterial obtenida por este método, en comparación a la producida por la maniobra de Valsalva y ello explicado probablemente por el empleo de una diferente vía-refleja.

V.h. MANIPULACION MEDICAMENTOSA.

Constituye probablemente uno de los mecanismos de valoración más objetiva. Se trata únicamente de



la administración de medicamentos que de una u otra forma alteran la función del sistema nervioso autonómico. Es decir, corresponde a los β -bloqueadores como el propranolol ser los más empleados con intención de producir bloqueo simpático, lo que normalmente produce una buena respuesta con disminución de la frecuencia cardiaca por predominio así de la acción parasimpática. Por otro lado, se ha empleado también la atropina, administrada intravenosamente a dosis hasta de 1.8 mg., con lo que se obtiene un bloqueo parasimpático y una consecuente elevación de la frecuencia cardiaca y la presión arterial (44).

Es conveniente aquí mencionar, que el bloqueo simpático ejerce cambios menores sobre la frecuencia cardiaca que los obtenidos mediante el bloqueo parasimpático, es decir, es menor la bradicardia como producto del primero, que la taquicardia resultado del segundo proporcionalmente hablando, esperando así como respuesta normal con atropina una elevación mayor a 20 latidos por minutos sobre la basal, aunque no es posible detectarla en presencia de taquicardia inicial o previa (44).

La fenilefrina por otro lado, tiene acción vasoconstrictora directa que permite la aparición consecuente de un aumento en la presión arterial, que conduce mediante -

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

un efecto reflejo vagal a una disminución en la frecuencia cardíaca, respuesta que por lo general es de tipo lineal (3,44). De esta forma, es posible mediante la administración independiente de éstos y otros medicamentos (nitrito de amilo), que no serán abordados, conocer la funcionalidad en forma más precisa del sistema nervioso autónomo. Aunque por tratarse de un método invasivo, por lo general se reserva para aquellos casos en que el diagnóstico y caracterización no fueron efectuados con todos los procedimientos previos, o para confirmar o descartar la posibilidad de denervación cardíaca total (7,43, 45). Desde luego, la administración debe ser en todos ellos cuidadosa en forma suma, manteniendo al sujeto bajo monitoreo constante de la presión arterial y el ritmo cardíaco, contando además con un equipo completo de reanimación, ya que como es evidente su empleo no se encuentra exento de riesgos.

Como ha sido posible apreciar, con la elaboración de una historia clínica cuidadosa, un examen físico completo y la utilización de estas pruebas, es factible conocer con bastante exactitud, una vez que se ha hecho un análisis cuidadoso de los resultados, las características de la afección neuropática autónoma en el paciente diabético.

El empleo rutinario de estas pruebas, combinado con

estudios regulares de seguimiento, pueden ayudar al entendimiento de la historia natural de la afección autonómica en el paciente diabético. Todas ellas son fácilmente reproducibles y son bastante útiles en aquellos casos en que es difícil establecer el diagnóstico de neuropatía autonómica cardíaca en ausencia de datos clínicos contundentes.

VI. MATERIAL Y METODOS.

El proyecto fué inicialmente aprobado por el comité - Institucional para Protección a Humanos, estudiando 48 pa-
cientes diabéticos, que fueron seleccionados de la consul-
ta externa del Instituto Nacional de la Nutrición "Salva -
dor Zubirán", en el período comprendido de diciembre de -
1981 a mayo de 1982, mediante una tabla de números aleato-
rios. Los requisitos necesarios para ser incluidos, cons-
tituyeron básicamente el ser diabético conocido, con un -
rango de edad no menor de 20 años ni mayor de 66 años; en-
contrarse bajo tratamiento médico y/o dietético, y como -
criterios de exclusión, se consideró el ser portadores de
retención azoada; y pacientes hipertensos, cardiopatas co-
nocidos, alcohólicos y todos aquellos que de una u otra -
forma pudieran ser portadores de neuropatía de etiología -
no diabética, incluyendo la ingesta de medicamentos que in-
terfieren en la función nerviosa y/o autonómica.

Todos los pacientes seleccionados fueron sometidos a
un interrogatorio cuidadoso, llenando a la vez la hoja de
encuesta, que incluyó una serie de datos relacionados, co-
mo el tipo de diabetes, tiempo de evolución, presencia de
otras manifestaciones tardías de la enfermedad enfatizando
en la presencia de síntomas de neuropatía tanto sensorial
y motora como autonómica cardiaca y otros aparatos como el



digestivo y genitourinario.

Se tomó también en cuenta el grado de control o descontrol crónico y la glucemia en ayuno efectuada días antes a su consulta en cada uno de ellos, lo que se obtuvo mediante la revisión del expediente clínico institucional.

Una vez completa la etapa inicial; se procedió, por un grupo de médicos (R.V., J.L.J., C.G., G.LL.) que desconocían por completo las características de cada paciente en particular, a la elaboración de una serie de pruebas conocidas como útiles para la detección de neuropatía autonómica cardíaca; manteniendo al paciente durante todo el tiempo, bajo registro electrocardiográfico continuo por un electrocardiógrafo automático marca Quinton mod. BR12, a una velocidad constante del papel de 25mm. por segundo y con determinación de la presión arterial en momentos predeterminados mediante un esfigmomanómetro mercurial, siempre por el mismo médico (R.V.) experimentado en ello.

Los procedimientos efectuados, una vez que fueron detenida y detalladamente explicados a cada paciente, solicitando su colaboración total, fueron los siguientes:

- 1.- Determinación de la frecuencia cardíaca de reposo con el paciente tranquilo, en decúbito dorsal y durante 10 minutos.

2.- Toma de la presión arterial en las posiciones de pie, sentado y acostado, con una diferencia de 10 minutos entre una y otra.

3.- Valoración del grado de arritmia sinusal respiratoria, pidiéndole al paciente efectuara 6 respiraciones lentas y profundas por minuto durante 3 minutos consecutivos, tomando del registro el promedio del mas corto intervalo R-R durante la inspiración y el más largo durante la espiración, para así obtener un porcentaje de variación.

4.- Someterlo a la prueba de estrés mental, al efectuar una suma aritmética, que por lo general correspondió a el número 7 en forma progresiva, hasta alcanzar el momento de mayor tensión, el cual fué marcado en el papel de registro electrocardiográfico.

5.- Se efectuó una maniobra de Valsalva, con el paciente en decúbito dorsal, en reposo y manteniendo por medio de insuflación sobre una manguera de plástico, la columna de un manómetro mercurial a 30 mmHg. durante un período de 15 segundos. Se registró la frecuencia cardíaca desde 10 segundos previos al inicio, los 15 segundos de la maniobra y 25 segundos posteriores a ella, de la misma forma que la presión arterial alrededor del 12o. segundo de la maniobra y 10 segundos posterior al finalizarla.

6.- Se realizó en forma digital, masaje carotideo del lado izquierdo y derecho en forma individual, durante 10 segundos cada uno, bajo registro electrocardiográfico continuo en ambos casos.

7.- Se registró también la frecuencia cardiaca y la presión arterial durante la adaptación ortostática; es decir, posterior a un período de reposo de 10 minutos con el paciente en decúbito dorsal, se llevó al paciente súbitamente a la posición supina, lo que permitió elaborar una curva del comportamiento de ambas durante los 6 minutos posteriores.

8.- Se practicó una prueba de esfuerzo isométrica con un dinamómetro, en la que el paciente permaneció con un 30% de la fuerza instantánea máxima, durante un período de 5 minutos, bajo medición de la presión arterial cada minuto y la frecuencia cardiaca en forma constante.

9.- Solo en casos aislados, se realizó manipulación medicamentosa, que se efectuó con 1.8 mg. de atropina y/o 10 mg. de propranolol en cada caso.

Al finalizar éstas, se procedió a practicar cuidadosamente una exploración neurológica completa, teniendo especial atención en los reflejos de extremidades inferiores, sensibilidad vibratoria, la presencia de zonas de hipoestesia o disestecia, así como el estado de la fuerza en ellas.

Posteriormente se efectuó electrográficamente la medición de la velocidad de conducción nerviosa motora (VCNM) y sensitiva (VCNS), tomando el nervio radial en miembros superiores y el tibial en las inferiores. Estas mediciones al igual que la interpretación, fueron realizadas por un médico ajeno a las características de cada paciente --- (G.G.R.).

Por último, se procedió a efectuar un electrocardiograma de reposo de 12 derivaciones y en los pacientes ecogénicos un estudio ecocardiográfico modo "M", que fué también interpretado y revisado en forma independiente; complementado esto último con una exploración cardiológica completa.

Otra serie de datos, como las características de la evolución metabólica, niveles de urea y creatinina (en todos normales), determinación de albuminuria, colesterol y otros, fueron extraídos del expediente clínico hospitalario.

VII. RESULTADOS.

El grupo de pacientes estudiados correspondió a 48, de los cuales 14 fueron del sexo femenino y 34 del masculino; la edad fluctuó desde los 20 a los 66 años, con una media de 47.2 ± 10 años. La gran mayoría, es decir 41, fueron diabéticos Tipo II, mientras que solo 7 fueron portadores de diabetes mellitus Tipo I, obedeciendo esto a que el grupo de pacientes de la consulta externa del I.N.N.S.Z., corresponden en su mayoría a Diabéticos tipo II, ya que los insulino-dependientes se encuentran agrupados en otra consulta especializada. El tiempo de evolución de la enfermedad fluctuó entre 4 meses a 31 años, con una media de 8.9 ± 5 años. (tabla 4)

El grupo de pacientes fue dividido en dos, es decir, aquéllos considerados como portadores de neuropatía autonómica cardíaca y aquellos sin alteraciones detectables. El criterio empleado como base para considerar a un paciente como portador de neuropatía, fue la anomalía en la curva de frecuencia cardíaca de adaptación ortostática, (se consideró anormal la ausencia de la elevación inicial en la frecuencia cardíaca superior a 15 latidos por minuto o a la presencia de una elevación lenta y progresiva para finalmente encontrarse por arriba de 13 latidos por minuto conside-

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

50-A

PACIENTES ESTUDIADOS

<u>No.</u>	48 PACIENTES	
<u>SEXO:</u>	MASCULINO	34 (71%)
	FEMENINO	14 (29%)
<u>D.M. TIPO:</u>	I	7 (15%)
	II	41 (85%)
<u>EDAD *</u>	47.2±10 (20 A 66)	
<u>TIEMPO DE D.M. *</u>	8.9±5 (4/12 A 31)	

* AÑOS.

TABLA NO. 4.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

rados como aceptables en el sujeto normal). Dado que a esta prueba es a la que se le reconoce mayor sensibilidad y alta especificidad^(3,44,62), en este trabajo se le consideró la prueba diagnóstica, es decir, si fue positiva existía neuropatía y si fue negativa estaba ausente. De esta forma, tenemos que el grupo con neuropatía, fue formado por 22 pacientes con una edad media de 46.8 ± 9 años y que el grupo sin neuropatía con 26 pacientes con edad media de 47.6 ± 9 años; sin encontrar diferencia significativa entre ambos. No existió diferencia en relación al sexo, encontrando 7 mujeres en cada grupo.

En cuanto al tiempo de evolución, en el primer grupo (con neuropatía), fue de 11.7 ± 6 años y en el segundo (sin neuropatía) de 6.7 ± 5 años, con una diferencia entre ellos, definitivamente significativa ($P < 0.05$).

La glucemia en ayuno, no mostró diferencias entre ambos, siendo para el primer grupo de 170 ± 73 mg. % y para el segundo de 164 ± 89 mg. %, sucediendo igual en cuanto a la presencia o no de descontrol metabólico crónico.

No fue posible detectar relación significativa entre la presencia de neuropatía autonómica cardiaca y síntomas de neuropatía periférica sensorial o motora.

51-A

-- CARACTERÍSTICAS DE LOS GRUPOS --

CON NEUROPATIA AUTONOMICA (N=22)		SIN NEUROPATIA AUTONOMICA (N=26)
EDAD (AÑOS)	46.8±9	47.6±9
SEXO (FEM/MASC)	7/15	7/19
TIEMPO DE D.M. (AÑOS)	11.7±6	6.7±5 *
GLICEMIA (MG%)°	170±73	164±89

* DIF. ESTAD. SIGNIFICATIVA ($P \leq 0.05$).
° 1 A 2 DIAS ANTES DEL ESTUDIO.

TABLA NO. 5.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

--- CARACTERISTICAS DE LOS GRUPOS ---

	CON NEUROPATIA AUTONOMICA (N=22)	SIN NEUROPATIA AUTONOMICA (N=26)
TIPO DE D.M. (I/II)	4/18	3/23
RETINOPATIA *	11 (50%)	6 (23%) °
SINTOMAS NEUROPATIA PERIFERICA.	21 (95%)	18 (69%)
SINTOMAS N. AUT. A OTRO NIVEL.	15 (68%)	7 (26%) °
VCNM Y/O VCNS AL.	9 (41%)**	8 (31%)**

* MICROANEURISMAS ° P≤0,05 ** 20 Y 25 PAC. RESP.

TABLA NO. 6.

FALLA DE ORIGEN

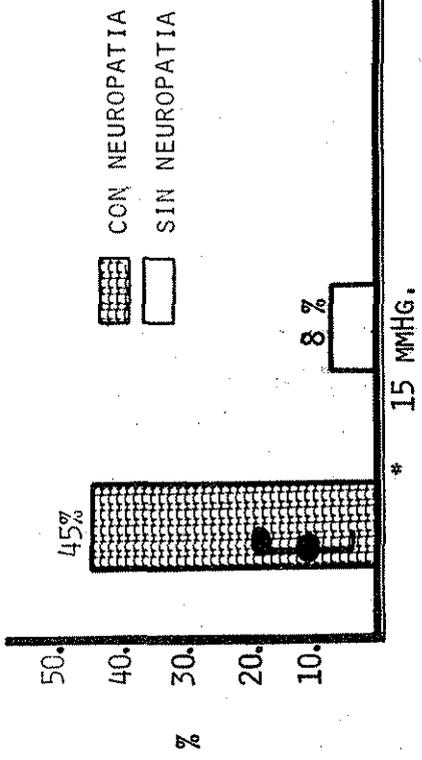
sin embargo, solo 6 pacientes (23%) sin neuropatía, tenían retinopatía en comparación con el 50% de los pacientes con neuropatía autonómica cardíaca ($P \leq 0.05$) a pesar de lo que se obtuvo un coeficiente de concordancia bajo (Kappa = .26). (tabla 5 y 6)

En cuanto a la presencia de hipotensión arterial ortostática y taquicardia, (se consideró hipotensión arterial a toda caída de la tensión arterial mayor a 10 mmHg en la presión sistólica y taquicardia a toda frecuencia cardíaca superior a 85 por minuto al estar de pie o de 70 por minuto acostado); se encontró que 10 de los pacientes con neuropatía, tenían hipotensión, mientras que solo 2 de los otros la presentaban, siendo el valor de la disminución media para los primeros de 10 ± 15 mmHg. mientras que para los pacientes sin neuropatía autonómica fue de solo 2.1 ± 3 mmHg. ($P \leq 0.05$); por lo que adquirió como valor para detección, una especificidad de 96%, pero una sensibilidad baja de 45% y por otro lado un coeficiente de concordancia medio (Kappa = .40). En cuanto a la frecuencia cardíaca se refiere, el valor de la media para el grupo con neuropatía, con el paciente de pie fue de 88.7 ± 13 latidos por minutos, en contra de 75.1 ± 9 latidos por minuto en el grupo sin neuropatía ($P \leq 0.05$). En

ellos, 14 de los primeros tenían frecuencia mayor a 85 - mientras que solo 4 en el segundo grupo, sobrepasaban dicho límite. Esto nos permitió fijar un 85% de especificidad y un 64% de sensibilidad a dicho dato, como punto útil para la detección de neuropatía, con un coeficiente de concordancia también medio ($Kappa = .49$). Por último, en relación a la frecuencia cardíaca con el paciente acostado, se encontró que 16 de los pacientes con neuropatía y 10 de los pacientes sin ella, sobrepasaron los 70 latidos por minuto, adquiriendo una sensibilidad y especificidad relativamente bajas, al igual que el coeficiente de concordancia (73%, 62% y $Kappa$ de .34 respectivamente). Sin embargo, el valor de la media en los pacientes con neuropatía fue de 78 ± 13 latidos x' , contra un valor de $66 \pm$ latidos x' en el grupo sin neuropatía, lo que representa una diferencia estadísticamente significativa ($P < 0.05$). (tabla 7 y 8).

Al analizar las pruebas reflejas, e iniciando con la que representa a la estimulación de la arritmia sinusal respiratoria; la diferencia de la frecuencia cardíaca entre inspiración y espiración fue menor del 10%, considerado como valor mínimo normal (67), en 21 de los pacientes, de los cuales 19 se encontraron en el grupo con neu-

53-A



PACIENTES CON HIPOTENSION ARTERIAL
-ORTOSTATICA-

TABLA NO. 7.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

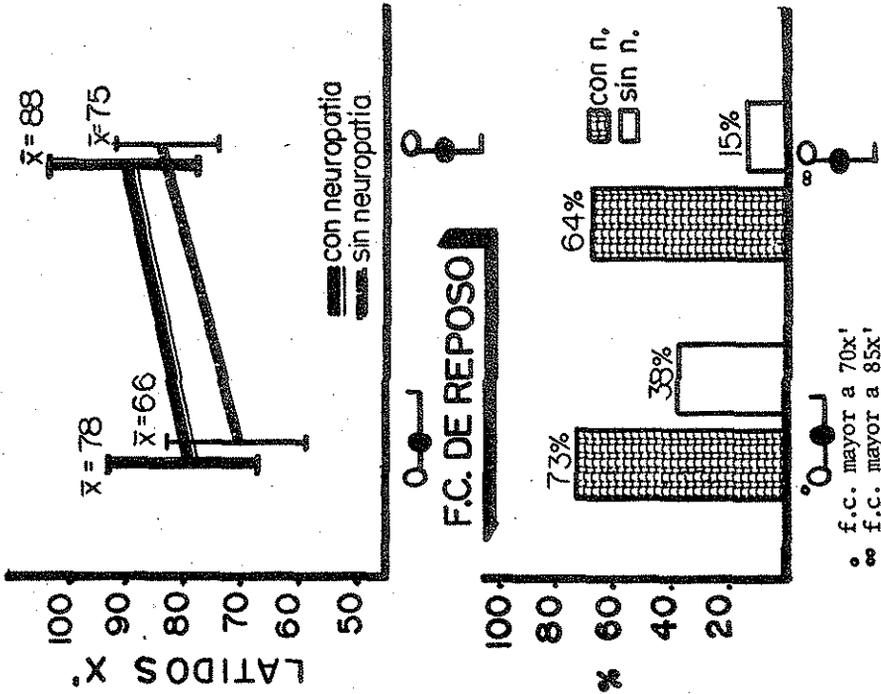


TABLA NO. 8.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

ropatía y solo 2 en el grupo contrario considerado como no portador de ésta. Con esto fue posible calificarla con un 92% de especificidad y un 86% de sensibilidad como prueba diagnóstica, así como con un coeficiente de concordancia sumamente alto ($Kappa = 0.80$). Cabe hacer notar que 5 de los pacientes con variación baja tenían una edad superior a 50 años, mientras que 17 de los pacientes considerados como portadores de una arritmia sinusal respiratoria normal, tenían una edad mayor a ésta. La media de la variación en la frecuencia cardiaca para el grupo con neuropatía fue de 5.9 ± 3 latidos por minutos, mientras que para el grupo sin neuropatía fue de 13.8 ± 4 latidos por minuto, lo que representa una diferencia significativa ($P \leq 0.05$). (tabla 10).

Los resultados en la maniobra de Valsalva fueron similares, se estudió su porción parasimpática es decir, la presencia de bradicardia refleja, (se obtuvo una relación al dividir la más alta frecuencia cardiaca durante la maniobra entre la mas baja frecuencia posterior a ella, considerando como valor mínimo normal el de 1.10) (22). De todos los paciente, en 17 se obtuvo un valor menor al normal, de los cuales 14 correspondieron al grupo con neuropatía y solo tres al grupo sin neuropatía. Con ella se -

RESULTADOS DE PRUEBAS DE ACCION PARASIMPATICA

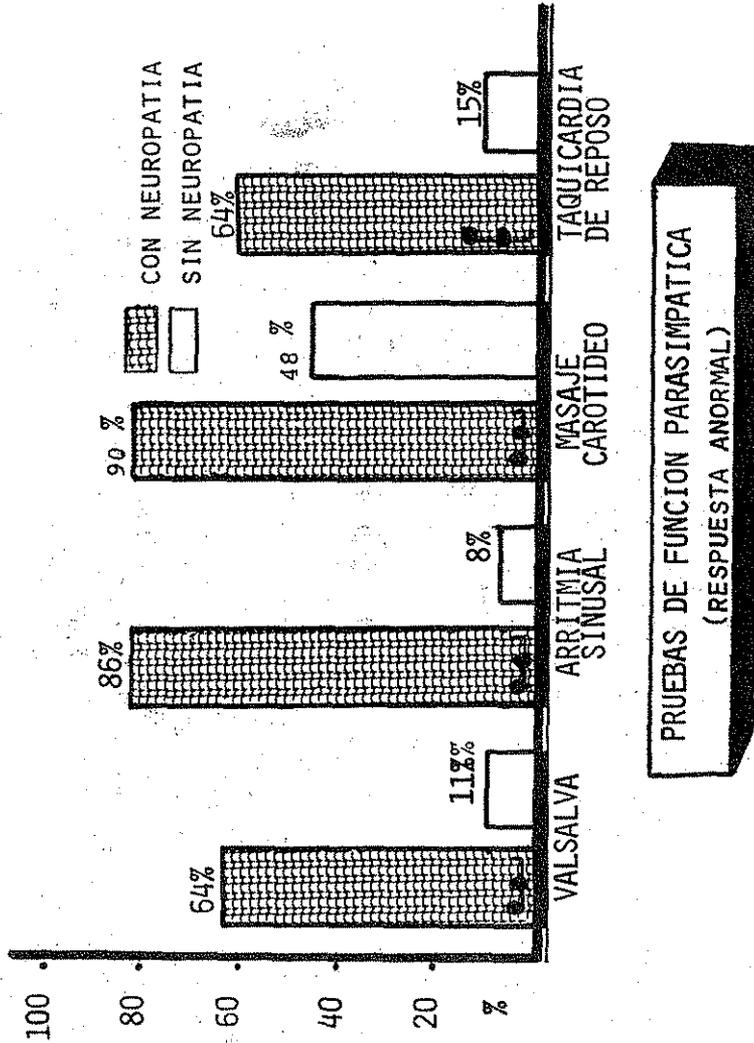
(NO. DE PACIENTES CON RESPUESTA ANORMAL)

	CON NEUROPATIA AUTONOMICA (N=22)	SIN NEUROPATIA AUTONOMICA (N=26)
VALSALVA °	14 (64%)	5 (11%) *
ARRITMIA SINUSAL RESP. ⊕	19 (86%)	2 (8 %) *
MASAJE CAROTIDEO°	19 (90%)	12 (48%)
TAQUICARDIA DE REPOSO °°	14 (64%)	4 (15%) *

*P ≤ 0,05; ° INDICE ≥ 1,10; ⊕ RELACION E:I ≥ 1,10;
 °° DISMINUCION < 10%; °° F.C. ≥ 85 LATIDOS POR MINUTO.

TABLA NO. 9.

TESIS CON
 CALA DE ORIGEN



TESIS CON FALLA DE ORIGEN

PRUEBAS DE FUNCION PARASIMPATICA (RESUESTA ANORMAL)

TABLA NO. 9. (FIGURA ANEXA).

RESULTADOS DE PRUEBAS DE ACCION PARASIMPATICA

(VALORES MEDIOS)

	CON NEUROPATIA AUTONOMICA (N=22)	SIN NEUROPATIA AUTONOMICA (N=26)
VALSALVA	1.12±.14 °	1.28±.17 *
ARRITMIA SINUSAL RESP. (LPM)	5.9 ± 3 ⊕	13.8± 4 *
MASAJE CAROTIDEO	-5.6±3	-12.2± 8 *
F.C. DE REPOSO (LPM)	88.7±13	75.1± 9 *

° INDICE F.C. DURANTE + F.C. POSTERIOR.
 ⊕ DIFERENCIA ENTRE ESPIRACION E INSPIRACION.
 * P ≤ 0.05 (LPM)=LATIDOS POR MINUTO.

TABLA NO. 10.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

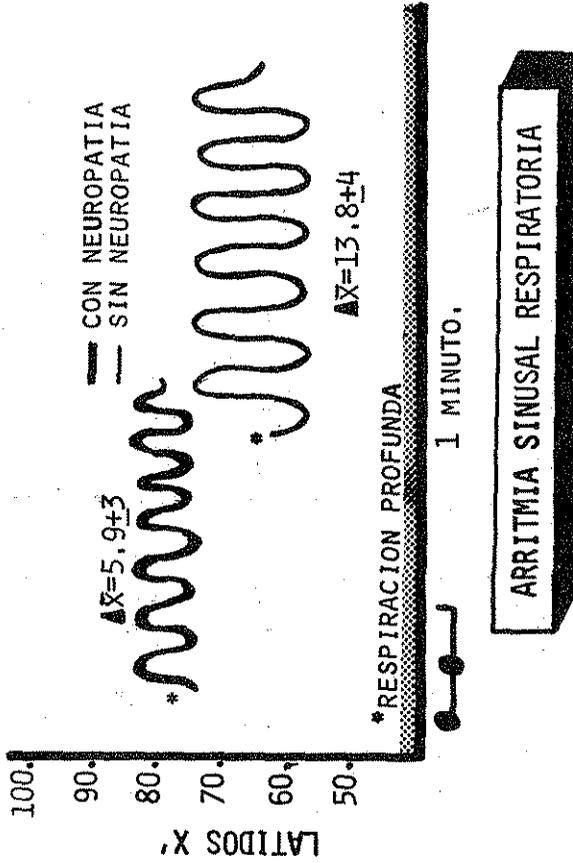
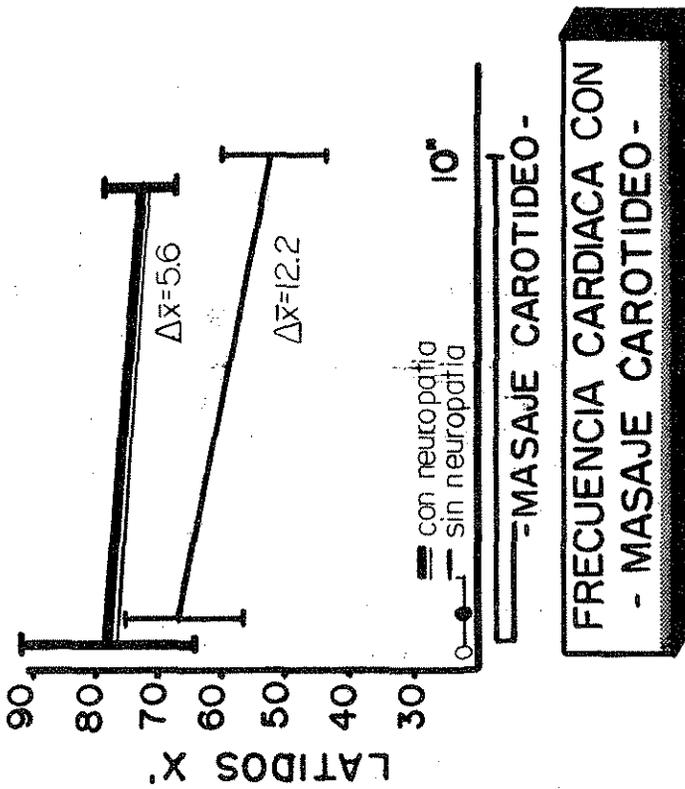


TABLA NO. 10. (FIGURA ANEXA).

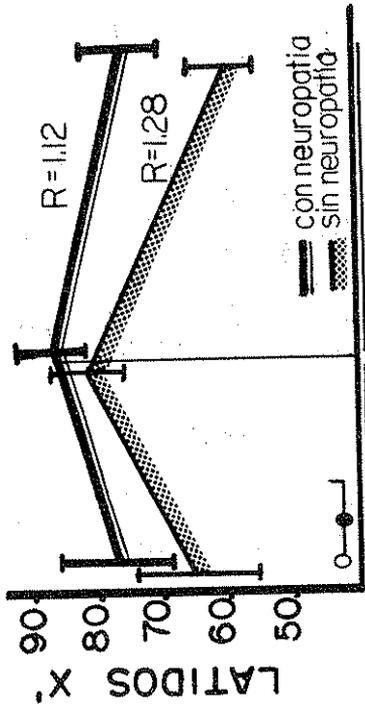
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



TESIS CON FALLA DE ORIGEN

FRECUENCIA CARDIACA CON MASAJE CAROTIDEO -

TABLA NO. 10 (FIGURA ANEXA).



15''
 VALSALVA POST-VALSALVA
 25''

FRECUENCIA CARDIACA CON
 -MANIOBRA DE VALSALVA-

TABLA NO. 10 (FIGURA ANEXA).

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

obtuvo que aunque la especificidad del método fué de 88%, la sensibilidad fué tan solo de 64%. La media del valor en los 22 pacientes con neuropatía fue de $1.12 \pm .14$, mientras que para los 26 pacientes sin neuropatía fue de $1.28 \pm .17$ ($P < 0.05$). El coeficiente de concordancia fue medio ($Kappa = .53$). Solo en 2 pacientes sin bradicardia refleja normal, no fue posible detectar elevación de la presión arterial durante la maniobra (tabla 9).

La prueba de estrés mental, como mecanismo de estimulación simpática, dió resultados interesantes. De los 22 pacientes con neuropatía, 20 tenían una elevación de la frecuencia cardiaca menor o igual al 10%, mientras que solo 12 de los 26 sin neuropatía la presentaron (sensibilidad del 90% y especificidad del 53%). De esta forma encontramos que la media de la elevación de la frecuencia cardiaca para el primer grupo fue de 6.2 ± 4 latidos por minuto, en contra de una elevación de 12.9 ± 10 latidos por minuto en el grupo sin neuropatía ($P < 0.05$). El coeficiente de concordancia fue también medio ($Kappa = .42$) (tabla 11 y 12).

El masaje carotídeo, se efectuó solo en 46 de los 48 pacientes; en el grupo con neuropatía, constituido por 21 pacientes, la bradicardia refleja obtenida fue menor, -

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

--- RESULTADOS DE PRUEBAS DE ACCION SIMPATICA ---

(No. DE PACIENTES CON RESPUESTA ANORMAL)

	CON NEUROPATIA AUTONOMICA (N=22)	SIN NEUROPATIA AUTONOMICA (N=26)
ADAPTACION ORTOSTATICA	22 (100%)	0 (0%)
ESTRES MENTAL ⊕	20 (91%)	12 (46%)
ELEVACION DE T.A. CON VALSALVA.	2 (9 %)	0 (0%)
PRUEBA DE ESFUERZO ISOMETRICO °°	12 (55 %)	13 (50%)

⊕ PRUEBA PILOTO. ⊕ SUMA ARITMETICA
 °° DINAMOMETRO (ELEVACION DE T.A. DIASTOLICA)

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

TABLA NO. 11.

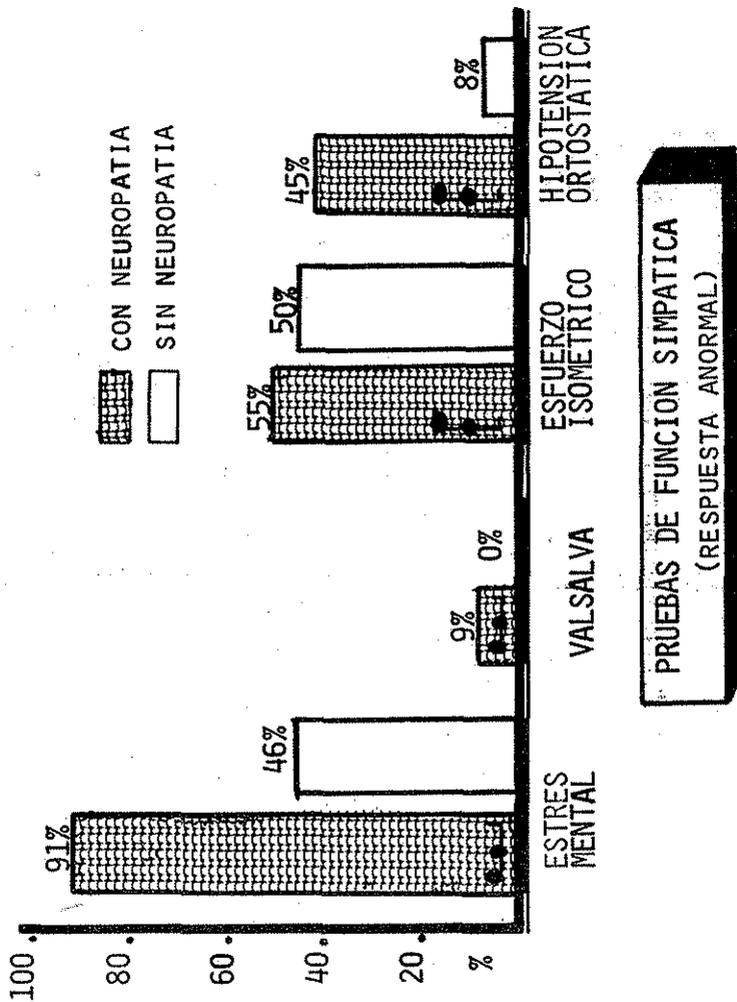


TABLA NO. 11. (FIGURA ANEXA).

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

-- RESULTADOS DE PRUEBAS DE ACCION SIMPATICA --

(VALORES)

	CON NEUROPATIA AUTONOMICA (N=22)	SIN NEUROPATIA AUTONOMICA (N=26)
ADAPTACION ORTOSIMPATICA.		
- INICIAL DE F.C.	8.9±7 °	22±5 *
- FINAL DE F.C.	10.8±7 °°	7.3±5
ESTRES MENTAL (LPM)	+ 6.2±4	+ 12.9±10*
ESFUERZO ISOMETRICO (MMHG)	+15.9±10	+ 14.9±10

° PRIMEROS 10 SEGUNDOS. °° MINUTO SEXTO * P ≤ 0.05 (LPM) LATIDOS POR MINUTO.

TABLA NO. 12.

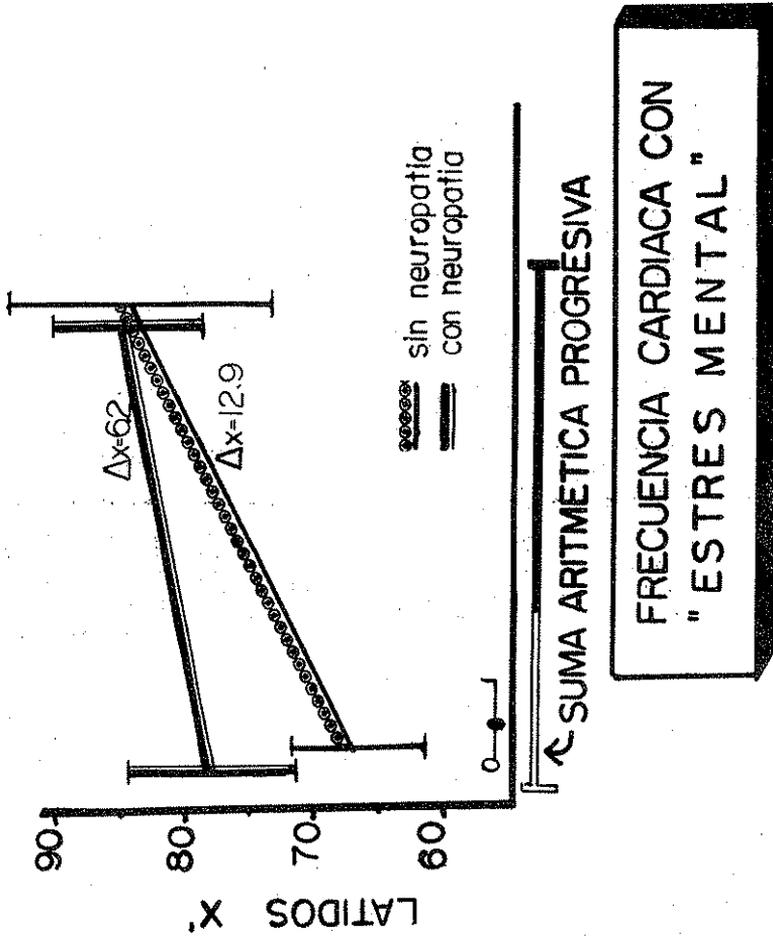


TABLA NO. 12. (FIGURA ANEXA).

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

con una media de 5.6 ± 3 latidos por minuto, que la encontrada en los 25 pacientes sin neuropatía, cuya media fué de 12.2 ± 8 latidos por minuto, con un valor estadísticamente significativo en su diferencia ($P < 0.05$). En un paciente con neuropatía, se encontró sin embargo una respuesta exagerada a esta maniobra, obteniendo por ella, una disminución de 52 latidos por minutos en forma inmediata, considerándolo así como hiperreactor, aunque en éste paciente otras pruebas de estimulación parasimpática se encontraron con respuesta anormal. De los 46 pacientes, 31 tenían una disminución anormal de la frecuencia cardiaca mediante este estímulo, es decir, menor del 10% de la inicial. De estos, 19 pacientes (90%), se encontraban en el grupo con neuropatía y 12 (48%), en el grupo sin neuropatía. De esta forma adquirió esta maniobra un 90% de sensibilidad diagnóstica y un 52% de especificidad. El coeficiente de concordancia fue de solo ($Kappa .40$). (tabla 9 y 10).

La prueba del Dinamómetro fue anormal en 25 pacientes; (se consideró anormalidad a toda aquella elevación de la presión arterial diastólica a los 5 minutos no mayor de 16 mmHg). De los 25 pacientes, 12 correspondieron al grupo con neuropatía y 13 al grupo sin neuropatía. El valor



de la elevación media de la presión en el primer grupo fué de 15.9 ± 10 mmHg. siendo prácticamente igual en el grupo sin neuropatía, con 14.9 ± 10 mmHg. ($P = 0.40$). La sensibilidad, especificidad y coeficiente de correlación fueron bajos (55%, 50% y Kappa de 0.04 respectivamente). (tabla 11 y 12).

La prueba de adaptación ortostática, que fué considerada como prueba piloto, mostró resultados también interesantes. Desde luego, en los 22 pacientes con neuropatía, ésta fue anormal, y en el resto de los pacientes, se caracterizó por una curva de frecuencia cardiaca y presión arterial normal. Se detectaron varios grados de anormalidad; al comparar la elevación inicial de la frecuencia cardiaca dentro de los primeros 10 segundos al acto de pararse, (primera fase), se encontró una elevación media de 8.9 ± 7 latidos por minuto para el grupo con neuropatía, contra 22 ± 5 latidos por minuto para el grupo considerado no portador de ella. La elevación final, a los 6 minutos, (tercera fase), también fue importante, encontrando en el primer grupo una media de 10.8 ± 7 latidos por minuto contra un valor de 7.3 ± 5 latidos por minuto en el segundo, es decir una elevación final mayor de la frecuencia cardiaca en el grupo con neuropatía. Fué posible demostrar la presencia de las

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

diversas formas de anormalidad, desde el paciente con frecuencia cardiaca alta inicial, elevación progresiva y lenta sin cambios en la tensión arterial hasta aquél con hipotensión arterial profunda y sintomática con pocas modificaciones de la frecuencia cardiaca (figura 4).

Los resultados de las mediciones de VCNM y VCNS fueron muy ambiguos. El valor de la media de la velocidad de conducción motora en Miembros superiores en el grupo con neuropatía fue de 54 ± 11 mts. por segundo (normal - 45 a 60 mts. x'), mientras que para el grupo sin neuropatía autonómica, fue de 57 ± 8 mts. por segundo, no demostrando diferencia significativa. Cosa similiar fue encontrada en los inferiores, con valores de 50 ± 16 mts. -- (tabla 13), por segundo en los primeros y 52 ± 11 mts. - por segundo en los últimos. De los 45 pacientes a los - que se le efectuó la prueba (20 con neuropatía autonómica y 25 sin ella), 17 tenían velocidad considerada como anormal, es decir menor de 45 metros por segundo, y de estos, 9 correspondieron al grupo con neuropatía autonómica y 8 al grupo opuesto. Con esto fue posible catalogarla con - un valor diagnóstico para neuropatía autonómica malo, con un 45% de sensibilidad y 68% de especificidad (tabla 14).

La VCNS se efectuó solo en 18 pacientes, es decir, -

-- RESULTADO DE PRUEBAS DE VELOCIDAD DE CONDUCCION --

(NO. DE PACIENTES CON RESPUESTA ANORMAL)

	CON NEUROPATIA AUTONOFICA (N=20)	SIH NEUROPATIA AUTONOFICA (N=25)
V.C.N.M. °	9 (45%)	8 (32%) *
V.C.N.S. ⊕	6 (60%)+	5 (62%) *

° VELOCIDAD DE CONDUCCION NERVIOSA MOTORA.

⊕ VELOCIDAD DE CONDUCCION NERVIOSA SENSITIVA.

* $P > 0.05$ + 18 PACIENTES ESTUDIADOS [N=10, N=8]

TABLA NO. 13.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

en 10 con neuropatía y en 8 sin neuropatía. Fue anormal en 6 de los primeros y en 5 de los últimos (tabla 13). Sin embargo, de los 48 pacientes, 39 tenían sintomatología clínica de neuropatía periférica sensorial evidente, de los cuales 21 eran portadores de neuropatía autonómica (21/22), mientras que los otros 18 no cursaban con ella (18/26); es decir prácticamente todos los pacientes con neuropatía autonómica, tenían síntomas sensoriales (tabla 6)

El electrocardiograma de reposo fué anormal en 9 pacientes, 7 de los cuales tenían neuropatía autonómica. Las anomalías correspondieron en 4 casos (2 y 2) a bloqueo de subdivisión anterior de la rama izquierda del haz de His y en 1 a bloqueo completo de rama derecha (este último paciente, presentó meses después un infarto agudo del miocardio indoloro, manifiesto por disnea de pequeño esfuerzo y detectado electrocardiográficamente con localización postero inferior, gamagrama y enzimáticamente positivo). Un paciente tenía extrasístoles supra ventriculares aisladas y otro extrasístoles ventriculares grado II de la clasificación de Lown (42). Uno tenía crecimiento auricular y ventricular derecho y otro un infarto antiguo de cara posteroinferior que también curso sin dolor.

El ecocardiograma se efectuó a 45 pacientes. De ellos se descartaron 4 por considerarse poco valorables, quedando así 41 estudios (18 del grupo con neuropatía autonómica y 23 del grupo opuesto). Fué considerado como normal en 10 casos (55%) del primer grupo y en 7 casos (30%) del último. Las anomalías encontradas fueron de varios tipos; pero tres pacientes solo tenían un septum paradójico como alteración (dos sin neuropatía y uno con ella). De los 8 pacientes con neuropatía autonómica y ecocardiograma anormal, 4 tenían hipertrofia ventricular izquierda (22%), mientras que solo uno de los pacientes sin neuropatía (4%). De la misma forma se encontró dilatación ventricular derecha en el 22% de los pacientes del primer grupo y en 4 de los pacientes sin neuropatía (17%). El gasto cardiaco calculado se encontró por debajo de lo normal en 8 pacientes, de los cuales 3 tenían neuropatía. La esclerosis aortica no fué un hallazgo frecuente, detectándose solo en 4 de los pacientes (3 de ellos con neuropatía). Por último, un paciente con neuropatía, tenía dilatación ventricular izquierda sin causa aparente. No fué posible detectar mediante éste método valvulopatías.

El resumen de la sensibilidad y especificidad, así como del coeficiente de concordancia de todas las pruebas se encuentra listado en la Tabla 14.

60-A

-- RESULTADOS DE PRUEBAS DE FUNCION AUTONOMICA CARDIACA --

(VALOR DIAGNOSTICO INDIVIDUAL POR PRUEBA)
(N = 48)

PRUEBA	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	COEFICIENTE DE CONCORDANCIA
ARRITMIA SINUSAL R.	86 % *	92 % **	,80
ESTRES MENTAL	90 % *	53 %	,42
MASAJE CAROTIDEO	90 % *	52 %	
BRADIC. C/VALSALVA	64 %	88 % **	,53
TAQUI. DE REPOSO °	64 %	85 % **	,49
HIPOTENSION	45 %	96 % **	,40
ESFUERZO ISOMETRICO ⊕	55 %	50 %	,04

° CON EL PACIENTE DE PIE
⊕ DINAMOMETRO

* MUY SENSIBLE
** MUY ESPECIFICA

TABLA NO. 14.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

VIII. DISCUSION:

Como primer punto de interés que sobresale en este estudio, se encuentra la alta frecuencia de neuropatía autonómica cardíaca existente en el grupo de pacientes estudiados (46%), como reflejo de la población de Diabéticos - tratados en la consulta externa del I.N.N.S.Z. Si bien no podemos extrapolar los resultados de este estudio, a una población de diabéticos estándar, dadas las peculiares características de los pacientes de dicha consulta; si podemos sin embargo señalar que la frecuencia con que mediante estos métodos ha sido detectada, es mucho mayor a lo que se podría presuponer en base a la sintomatología de los pacientes. Esto nos lleva a entender la importancia que cobra la enfermedad en la actualidad.

No es posible definir predisposición por algún sexo en base a nuestro estudio, y esto condicionado por el escaso número de pacientes del sexo femenino incluidos en el (14/48).

El tiempo de evolución de la diabetes en si, más que la edad de los pacientes, fué un factor definitivamente relacionado con la neuropatía, siendo ésta última mas frecuente en aquellos pacientes con más de 10 años de evolución, lo que correlaciona con estudios previos (22). Las dificultades inherentes para definir la participación del descontrol metabólico en la génesis y desarrollo de la neuropatía,

aparecen a la vista al intentar precisar las características del control de la diabetes a lo largo de toda la enfermedad; habiendo sido posible en este estudio, intentar la búsqueda de una relación con la glicemia en ayuno el día del estudio, así como en forma somera por las características de las determinaciones de ésta en forma aislada efectuada a los pacientes y consignadas en su expediente clínico durante su vigilancia en el hospital; sin embargo, ante el pleno conocimiento de la falsa correlación de esto con el estado metabólico real del paciente en el desarrollo de su enfermedad. De esta forma, no fué posible encontrar valor estadístico significativo, aunque es desde luego probable que exista relación, sobre todo si tenemos en cuenta las hipótesis etiológicas de la enfermedad y los efectos reproducibles en forma aguda mediante la instalación de hiperglicemia en forma experimental (13,28,32,56). A este respecto cabe agregar que la utilidad de la Hemoglobina glicosilada en el estudio de este campo es evidente, por lo que habra que intentar nuevos estudios utilizando dicho auxiliar como indicador del estado metabólico a largo plazo (31,40).

Los síntomas neuropáticos sensitivos y motores no correlacionaron en forma alguna, probablemente condicionado

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

por la alta frecuencia en que el paciente diabético desarrolla síntomas de este tipo, incluso en etapas tempranas de la enfermedad llegando en ocasiones a aparecer antes que la misma endocrinopatía sea diagnosticada (19,28), sin que ello signifique de alguna forma daño nervioso irreversible, si no únicamente un proceso metabólico alterado - con posibilidad de reversibilidad (13,31,32,56).

Por otro lado, llama la atención como había sido ya detectado previamente (44,68) y ahora reconfirmado en - nuestro estudio, la alta frecuencia de grados mas avanzados de afección retiniana (microaneurismas) coexistiendo con la neuropatía autonómica, lo que probablemente vaya - en favor de la etiología vascular de la entidad.

Las manifestaciones autonómicas cardiovasculares mas frecuentes encontradas fueron la hipotensión arterial y - la taquicardia de reposo; aunque, esta última fué mayor - cuando el paciente se encontraba en posición de pie; sien - do en la mayoría de ellos manifestación libre de sintoma - tología, ya que solo en un paciente se encontró mareo pos - tural, lo que sin embargo correlacionó con el grado de hi - potensión ya que en éste caso la presión arterial con el paciente acostado fue de 120/80 y de 40/20 mmHg. al parar - se; con ello podemos entonces reafirmar que los síntomas

autonómicos cardiacos solo pocas veces (salvo en grados avanzados), son detectados por el paciente diabético, lo que obliga a la búsqueda específica de ellos así como de la manifestación en sí, por parte del médico tratante; cabe mencionar aquí, que de los 12 pacientes en total, con hipotensión arterial postural, solo 4 de ellos (33%), habían sido catalogados como portadores de ella en la historia clínica efectuada a su ingreso al hospital (datos recabados del expediente clínico) incluyendo al paciente con mareo postural.

En cuanto a los síntomas autonómicos a otros niveles, aunque más frecuentemente encontrados en el grupo de pacientes con neuropatía autonómica cardiaca (68%), no fué posible encontrar utilidad en cuanto a sus características y localización como factores predictivos de afección cardiaca. En el grupo de hombres, la manifestación más común fué la impotencia, aunque ésta manifestación bien pudiera ser producto de otra patología y no necesariamente de la neuropatía, lo que explica la dificultad en utilizar tal hallazgo como marcador de valor en el diagnóstico de Neuropatía diabética. Habrá que mencionar, dadas las características del grupo de pacientes estudiados, que la edad por si sola, pudiera ser un factor importante con

tribuyente a la presencia de la alta frecuencia de impotencia. La eyaculación retrógrada se encontró en 8 pacientes con Neuropatía Autonómica Cardíaca y en ninguno sin ella.

En cuanto a la taquicardia de reposo se refiere, es necesario enfatizar que su mayor utilidad como dato indicativo de la presencia de neuropatía autonómica, se encontró cuando fué considerada con el paciente en posición de pie; ya que su especificidad como método diagnóstico fue más alta (tabla 14); sin embargo, habrá que considerar que se trata de una falacia; dado que precisamente el hecho de que la frecuencia cardíaca aumenta al tomar la posición de pie, es precisamente consecuencia de un reflejo autonómico simpático conservado al menos parcialmente (ver pag. 35). A pesar de ello, es importante señalar que en general la frecuencia cardíaca en reposo en el paciente con neuropatía autonómica cardíaca, fué mayor que en el grupo sin neuropatía; de tal forma que tal hallazgo debe seguir siendo considerado como de valor predictivo de disfunción parasimpática, con cierto grado de especificidad (85%).

En relación a las pruebas reflejas, estas pueden ser básicamente divididas en 2 grupos, aquellas con utilidad para la valoración de la función parasimpática y aquellas

útiles para la simpática; aunque habrá que tener en cuenta que dada la íntima correlación funcional entre ellas, es probable que en algunas, si no todas, exista participación mixta, con predominancia de una u otra, según han sido agrupadas.

En el orden de las pruebas parasimpáticas, que corresponden básicamente a la maniobra de Valsalva (bradicardia post-maniobra), arritmia sinusal respiratoria y masaje carotideo; es notorio que corresponde el primer lugar en cuanto a valor predictivo a la variación del pulso con la respiración (arritmia sinusal respiratoria), dada su alta especificidad y sensibilidad (92% y 86%), lo que coloca a ésta como prueba de utilidad máxima reconocida para la detección del paciente diabético con afección del sistema parasimpático; la maniobra de Valsalva también fué una prueba útil pero de menor sensibilidad y el masaje carotideo, probablemente condicionado por diversidad y dificultad técnica al efectuarse, cuando ésta se hace digitalmente, fué una prueba poco útil y sin embargo no libre de riesgos, dada la posibilidad de desencadenar respuestas desproporcionadas en este grupo de pacientes, tal como sucedió en un caso en que de una frecuencia cardiaca inicial de 93 latidos por minuto, llegó a una frecuencia de 44 latidos por minuto posterior a la maniobra (54).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En las pruebas calificadas con capacidad para el estudio de la función simpática, que corresponden desde luego a la adaptación ortostática (que fué considerada en este estudio como prueba piloto por su participación mixta), el estrés mental, el dinamómetro y la elevación inicial de la Tensión arterial con la maniobra de Valsalva; se consideran como de alta sensibilidad a las dos primeras. Desde luego la alta sensibilidad de la primera ha sido manipulada por nosotros, dado que se le ha colocado arbitrariamente como una prueba 100% sensible y específica (lo que desde luego no es definitivo); sin embargo podemos concluir que aunque la prueba de estrés mental es poco específica, si es portadora de un buen grado de sensibilidad (90%).

De tal forma, podemos mediante el análisis de estos resultados, definir varios caminos de abordaje para el estudio del paciente diabético en búsqueda de la Neuropatía Autonómica Cardíaca; de tal manera que nos lleven de la manera más precisa posible, a detectar y caracterizar dicha lesión. Así podemos sugerir que ante el paciente diabético, se deben efectuar inicialmente pruebas de alta sensibilidad como serían en la esfera parasimpática la valoración de arritmia sinusal respiratoria y en la simpáti

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

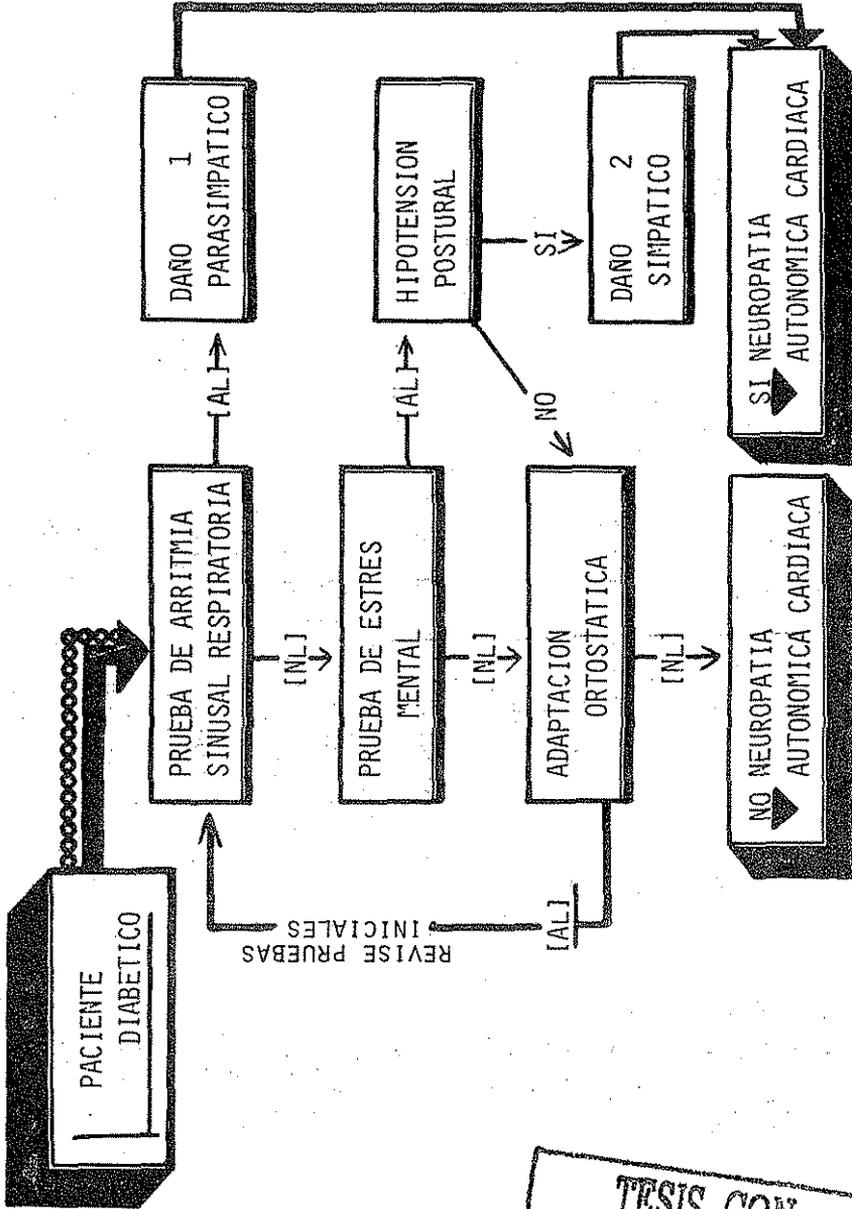
ca el estres mental (86% y 90% sensibles respectivamente) para posteriormente tratar de seleccionar a los pacientes con anormalidad en esta prueba, los no afectados de Neuropatía autonómica cardiaca (falsos positivos) auxiliados mediante pruebas específicas, donde emplearíamos para la función parasimpática la maniobra de Valsalva y en la simpática la búsqueda de hipotensión arterial. Desde luego es probable, dada su alta especificidad y sensibilidad (92% y 86% respectivamente), que por si sola, la prueba de arritmia sinusal respiratoria, nos permita detectar con bastante precisión al grupo afectado, en su sistema parasimpático.

De esta forma hemos propuesto un modelo de abordaje que consideramos de utilidad para el estudio de estos pacientes (figura 6). Desde luego en casos aislados, los resultados obtenidos podrán ser enriquecidos mediante el empleo del resto de las pruebas de estimulación que permitirán entender mejor sus características y localización del daño.

Las alteraciones electrocardiográficas y ecocardiográficas, son difícilmente interpretables dada la posibilidad de participación en su génesis de otro tipo de entidad como la cardiomiopatía diabética; sin embargo habrá que enfa

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

68-A



[AL] = ANORMAL
[NL] = NORMAL

* 1+2=DAÑO AVANZADO

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

FIGURA NO. 6.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

. 69 .

tizar que en 2 pacientes del grupo con neuropatía se detectó infarto al miocardio indoloro como frecuentemente sucede en estos pacientes (23,25). El hecho de que las anomalías electrocardiográficas específicamente en cuanto al sistema de conducción se refiere, ha y an sido detectadas - mas frecuentemente en el grupo con neuropatía (7 de 9), implica probablemente el que exista correlación con la severidad y largo tiempo de evolución de la misma diabetes; - siendo postulable y será punto interesante de estudio, el grado en que las alteraciones metabólicas crónicas afectan al sistema de conducción intra-auricular e intraventricular, así como a los tejidos de automatismo. En cuanto a las alteraciones ecocardiográficas, estas bien pudieran ser consecuencia de otra entidad, como la misma enfermedad coronaria aterosclerosa o la miocardiopatía diabética, sin que necesariamente se puedan atribuir a la neuropatía en sí, en cuyo caso sería difícilmente explicable desde el punto de vista fisiopatológico.

Para finalizar, cabe recalcar que la clara diferencia (con valor estadístico) en cuanto al resultado de las pruebas - entre ambos grupos; nos permiten concluir, que si bien, la decisión de utilizar la prueba de adaptación ortostática - para dividir en dos nuestra población estudiada, fué enteramente arbitraria (aunque en base a estudios previos), de finitivamente éste instrumento fué el adecuado.

Desde luego es necesario manifestar también, que es probable que las alteraciones en respuesta a alguna de las pruebas por parte de los pacientes considerados "sin neuropatía", probablemente representen un grado de alteración neuropática menor, que no podrá ser enteramente confirmada.

IX. COMENTARIOS

La presencia de Neuropatía Autonómica cardiaca, tiene implicaciones clínicas importantes en el paciente diabético, que nos obligan al conocimiento tanto de las características propias de la neuropatía, así como al entendimiento de todos aquéllos procesos patológicos que pueden llevarse a cabo en ellos. Desde luego, un grupo importante de problemas serían los relacionados al empleo de medicamentos universalmente utilizados, además con relativa frecuencia en este tipo de pacientes. Es evidente que la prevalencia de enfermedad cardiaca isquémica es alta en la población de diabéticos, y que por ende frecuentemente se requiere de tratamiento específico para el espasmo coronario. La nitoglicerina y sus derivados, frecuentemente empleada para este fin, tiene dentro de sus características la de actuar dilatando el sistema venoso periférico y pulmonar con la consecuente disminución del retorno venoso y volumen ventricular izquierdo y así disminución en el consumo de oxígeno. Como consecuencia de ello, en el sujeto sano aparece un aumento de la frecuencia cardiaca condicionado por estimulación simpática y probablemente por bloqueo parasimpático, como un reflejo iniciado en los baroreceptores en respuesta a la hipotensión arterial inducida como

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

efecto de la disminución consecuente del gasto cardiaco. Existen estudios en los que ha sido posible demostrar - que el empleo de drogas vasodilatadoras, como la nitro - glicerina, causan efectos importantes sobre la presión - arterial, y a pesar de ello, solo se logra una muy dis - creta elevación de la frecuencia cardiaca en forma refle ja en los pacientes con neuropatía autonómica cardiaca; efectos no reproducibles en los grupos control formados por pacientes sanos no diabéticos e incluso en los pacien tes diabéticos sin neuropatía autonómica cardiaca (37).

Por otro lado, la insulina causa en el paciente dia bético no complicado, con reflejos cardiovasculares norma les, una discreta elevación de la frecuencia cardiaca - cuando este se encuentra de pie, aunque no es posible de tectar cambios en la tensión arterial; el mecanismo no - ha sido enteramente explicado, sin embargo, es probable que ella condicione una disminución en el volumen plasmá tico con discreta disminución del retorno venoso y así una elevación refleja de la frecuencia cardiaca por esti mulación simpática como un medio de mantener el gasto - cardiaco y de esta forma la tensión arterial. También como ya ha sido plenamente mencionado, las alteraciones que aparecen como producto de su administración en el pa ciente con neuropatía autonómica cardiaca son importantes,

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

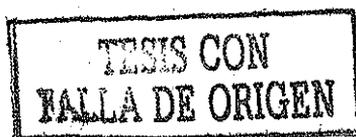
encabezados por la posibilidad de desencadenar hipoten -
sión arterial marcada. La causa fisiopatológica aunque
poco entendida, es posiblemente la aparición de vasodila
tación periférica importante, aunque también se ha postu
lado un aumento en la permeabilidad capilar que originan
una caída excesiva del volumen plasmático cuando el pa -
ciente esta en posición erecta y así una exacerbación de
la hipotensión arterial por disminución del gasto (53).
De esta forma la importancia de identificar estos cuadros
se hace evidente ante la necesidad de distinguirlos de -
episodios sincopales como producto de otras causas como
la misma hipoglucemia inducida por la insulina. Existen
también pruebas contundentes que hablan del efecto hipoten -
sor de otra serie de medicamentos comunmente emplea
dos en el paciente diabético con neuropatía autonómica -
cardíaca como los diuréticos tiazídicos, fenotiacinas y
antidepresivos tricíclicos (1,37). Es aquí donde se ori
gina la necesidad de vigilancia estrecha de todo pacien -
te diabético con neuropatía autonómica cardíaca que es -
sometido a tratamiento con alguno de ellos.

Por otro lado, y de suma importancia es mencionar -
que el infarto agudo del miocardio es considerado en la
actualidad, una vez que el control metabólico de la enfer

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

medad es mas factible con el empleo de insulina e hipoglucemiantes, como la primera causa de muerte en la población de diabéticos adultos (58). La mortalidad dada por este padecimiento en el paciente diabético es muy alta, llegando al 38% a los 2 meses después del episodio y hasta el 75% en los siguientes 5 años (25). Un buen número de casos con infarto agudo del miocardio no presentan dolor durante el episodio ó éste es atípico; y si no se sospecha, se diagnostica y se trata en forma temprana, la mortalidad puede ser mucho mayor en ellos.

Algunos autores reportan cifras de que entre el 32 % al 42% de los diabéticos con infarto agudo del miocardio no presentan cuadro doloroso durante el ataque, o este es atípico o tan leve que no se le da importancia (25). No se ha encontrado una explicación adecuada para la ausencia de dolor, aunque algunos tratan de implicar la afección de las fibras nerviosas simpáticas y parasimpáticas que conducen el dolor, simulando así los efectos de la simpatectomía. Existen reportes de estudios histológicos en autopsias de pacientes con esta entidad que muestran lesiones nerviosas típicas de afección diabética, tales como fragmentación y disminución del número de fibras de los nervios hasta en un 20 a 60% del total; en



donde concluyen que una buena explicación sería la lesión de los nervios aferentes del dolor (25). Otras teorías también tratan de explicar la ausencia de estos por factores anóxicos (54). Generalmente es posible detectar el infarto agudo del miocardio mediante otro tipo de manifestaciones clínicas como insuficiencia cardiaca global, edema agudo pulmonar ó cetoacidosis de origen inespecífico y obscuro; sin embargo la acuciosidad clínica es muy importante en estos casos. Por tal motivo y por la dificultad diagnóstica y por consiguiente la tardanza o la falta de su tratamiento, es que aparece un aumento considerable en la mortalidad temprana en estos casos llegando hasta en un 47% mientras que en el infarto agudo del miocárdico que cursa con dolor es de solo el 35% (25). Así pues, de todo esto se desprende la importancia del conocimiento de la presencia de la neuropatía autonómica cardiaca en el paciente diabético, y su vigilancia incluyendo la elaboración de prueba de esfuerzo (66), tomando en cuenta la posibilidad factible del desarrollo de un episodio isquémico que puede resultar fatal ante un diagnóstico tardío. Es importante mencionar aquí, que con cierta frecuencia se le ha atribuido a la neuropatía autonómica cardiaca la posibi-

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

lidad de desencadenar paros cardiacos "inexplicables", e incluso como factor de muerte súbita. Existen múltiples reportes (29,30,70) de pacientes diabéticos portadores de neuropatía autonómica cardiaca que han sufrido de paros cardiorespiratorios secundarios a procedimientos anestésicos menores. Se ha postulado, que estos eventos son causa de una respuesta defectuosa de los reflejos cardiovasculares y respiratorios a la hipoxia - (54). Sin embargo, hasta la actualidad no se ha descrito el patrón del paro cardiorespiratorio en el paciente con neuropatía autonómica cardiaca ya que éste pudiera corresponder a fibrilación ventricular o asistolia.

Por otro lado, mencionaremos que estos episodios se han caracterizado por una buena y rápida respuesta a la resucitación y que incluso en algunos casos, la presencia de un paro respiratorio prolongado no ha sido acompañado de paro cardiaco, por lo que se ha llegado a sugerir que algunos de los episodios son de origen primario respiratorio y no cardiaco. Existen muchos estudios de anomalías en inervación en pacientes diabéticos con alteraciones en los reflejos de naturaleza cardiaca, pero solo pocos en función a los reflejos respiratorios (54). En alguno de ellos, ha sido posible demostrar la ausencia de una elevación adecuada de la -

frecuencia cardiaca y del volumen respiratorio en respuesta a la hipoxia. También en animales de experimentación ha sido posible encontrar disminución de la respuesta ventilatoria a la hipoxia como resultado de un bloqueo vagal inducido quirúrgicamente.

Otra teoría también de interés es la propuesta por García Buñuel (30), en que una pérdida de la función simpática y de sus influencias, se refleja en una exagerada respuesta vagal a los impulsos que se originan en el árbol bronquial como producto de maniobras de intubación endotraqueal ó succión, en procedimientos quirúrgicos, sin embargo la evidencia de ser precisamente el sistema parasimpático el más frecuentemente afectado en estos pacientes y lo poco probable del daño puro al sistema simpático hacen difícil creer esta explicación.

Con todo esto, podemos concluir que los pacientes diabéticos con neuropatía autonómica probablemente tengan también alteración de los reflejos respiratorios normales por lo que será de utilidad que todos ellos sean sometidos a monitoreo estrecho y cuidadoso de su función cardiorrespiratoria durante cualquier procedimiento quirúrgico o anestésico, así como a monitoreo postoperatorio en una unidad de terapia intensiva. Se ha

sugerido incluso, por algunos autores la posibilidad además de esto, de colocar profilácticamente un marca-paso de demanda en ciertos casos para prevenir la mortalidad peri-operatoria en el paciente con neuropatía autonómica diabética (29).

Para concluir unicamente recordaremos que los pacientes diabéticos con síntomas de neuropatía autonómica tienen muy alta mortalidad (23,24), aunque por otro lado, las consecuencias de la neuropatía en el paciente asintomático son en realidad desconocidas. De tal forma, que de aquí se deriva el punto más importante en cuanto a la necesidad del conocimiento preciso de la presencia de la neuropatía autonómica y de sus características.

Es evidente que si la mortalidad en el paciente diabético esta condicionada por un lado, por el alto porcentaje de posibilidades de desarrollar infarto agudo indoloro, y la presencia de paros cardiorespiratorios inexplicables; por el otro esta básicamente dado por la alta frecuencia de enfermedad coronaria en ellos ya sean portadores o no de neuropatía autonómica. La historia natural de la neuropatía autonómica diabética es esencialmente desconocida por lo que se requiere de mejores y mas precisas técnicas de investigación así como de estudios

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

de seguimiento a largo plazo. El presente estudio constituye un intento de conocer mejor las características, frecuencia, posibilidades, complicaciones comunes y no de este grupo insospechado de pacientes. Las dificultades terapéuticas han sido abordadas superficialmente en el transcurso del escrito, pero haremos un énfasis especial a la utilidad de la flurohidrocortisona para el control de la hipotensión en el paciente sintomático (11,12,51) ó en el paciente con alteraciones secundarias a ella (8). Existe una importante dificultad para el control de la taquicardia, como puede suponerse ante la inadecuada respuesta a los agentes bloqueadores adrenérgicos por parte de estos pacientes. Tal vez la alternativa en el tratamiento de estos casos se obtenga con el advenimiento de nuevas técnicas o fármacos útiles en el control de la actividad autonómica cardíaca.

Estudios controlados prospectivos que permitan el conocimiento de la historia natural y pronóstico de estos pacientes mediante el seguimiento prolongado, permitirán valorar la utilidad del tratamiento a corto y largo plazo, así como probar nuevas alternativas terapéuticas.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

X.- -- REFERENCIAS --

- 1.- Barraclough, M.A.; Sharpey-Schafer, E.E.; Hipotension from absent circulatory reflex, effects of alcohol, barbiturates psycho-therapeutic drugs and other mechanisms. *Lancet* 1:1121-1126, 1963.
- 2.- Behse, F.; Buchthal, F.; y Carlsen, F.: Nerve biopsy and conduction studies in diabetic neuropathy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 40:1072-1082, 1977.
- 3.- Bennett, T.; Hosking, D.J.; Hampton, J.R.: Cardiovascular control in diabetes mellitus. *Br. Med. J.* 2:585-587, 1975.
- 4.- Bennett, T.; Hosking, D.J.; Hampton, J.R.: Baroreflex sensitivity and responses to the Valsalva manoeuvre in subjects with diabetes mellitus. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 39:178-183, 1976.
- 5.- Bennett, T.; Hosking, D.J.; Hampton, J.R.: Cardiovascular reflex responses to apneic face immersion and mental stress in diabetic subjects. *Cardiovasc. Res.* 10:192-199, 1976.
- 6.- Berner, J.H.: Orthostatic hypotension in diabetic mellitus. *Act. Med. Sc.* 143: 336-340, 1952.
- 7.- Blum, L.; Barkan, A.; Kuritzky, A.; Doron, M.; Karp, M.: Cardiac denervation and other multisystem manifestation caused by isolated autonomic neuropathy in a young diabetic patient. *Am. J. Med. Sc.* 280:87-93, 1980.
- 8.- Bonar, J.R.; Glasgow, J.L.: Renogram studies in diabetic neuropathy. *Diabetes* 26:338, 1977.
- 9.- Braunwald, E.: Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. W.B. Saunders Co. Philadelphia, London, Toronto. 1980.
- 10.- Burnum, J.F.; Hickam, J.B.; Stead, E.A.: Hiperventilation in postural hipotension. *Circulation* 10:326-365, 1954.
- 11.- Campbell, I.W.; Ewing, D.J.; Clarke, B.F.: 9-alfa-flurohydrocortisone in the treatment of postural hypotension in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes* - 24(4):381-384, 1975.
- 12.- Campbell, I.W.; Ewing, D.J.; Clarke, B.F.: Therapeutic experience with fludrocortisone in diabetic postural hypotension. *Br. Med. J.* 1:872-874, 1976.
- 13.- Campbell, I.W.; Ewing, D.J.; Harrower, A.E.: Peripheral and autonomic nerve function in diabetic ketoacidosis. *Lancet* 2:167-170, 1976.
- 14.- Christensen, N.J.: Plasma catecholamines in long-term diabetics with and without neuropathy and hypophysectomized subjects. *J. Clin. Invest.* 51:779-787, 1972.
- 15.- Clements, Rex S.; Reymertson, R.: Myoinositol metabolism in diabetic mellitus. Effects of insulin treatment. *Diabetes* 26:215-221, 1977.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- 16.- Clements, Rex S.: Diabetic neuropathy. New concepts of its etiology. - Diabetes 28:604-611, 1979.
- 17.- Cryer, P.E.: Disorder of sympathetic neural function in human diabetes mellitus: hypoadrenergic and hyperadrenergic postural hypotension. --- Metabolism 29(11):Suppl 1, 1186-1189, 1980.
- 18.- Cryer, P.E.; Silverberg, A.B.; Santiago, J.V.: Plasma catecholamines in diabetics: the syndromes of hypoadrenergic and hyperadrenergic postural hypotension. Am. J. Med. 64:407-416, 1978.
- 19.- Dyke, P.J.; Johnson, W.J.; Lambert, E.H.; O'Brien, P.C.: Segmental - - demyelination secondary to axonal degeneration in uremic neuropathy. - Mayo Clin. Proc. 46:400-431, 1971.
- 20.- Ellenberg, Max.: Diabetic neuropathy: clinical aspects. Metabolism 25(2): 1627-1652, 1976.
- 21.- Ellenberg, Max.: Impotence in diabetic: the neurologic factor. Ann. Int. Med. 75:213-219, 1971.
- 22.- Ewing, D.J.; Campbell, I.W.; Burt, A.A.; Clarke, B.F.: Vascular reflex in diabetic autonomic neuropathy. Lancet 2:1354-1356, 1973.
- 23.- Ewing, D.J.; Campbell, I.W.; Clarke, B.F.: Mortality in diabetic autonomic neuropathy. Lancet 1:601-603, 1976.
- 24.- Ewing, D.J.; Campbell, I.W.; Clarke, B.F.: The natural history of diabetic autonomic neuropathy. Q. J. Med. 49(193):95-108, 1980.
- 25.- Faerman, I.; Faccio, E.; Milei, J.; Nuñez, R.; Jadzinsky, M.; Fox, D.; y Rapaport, M.: Autonomic neuropathy and painless myocardial infarction in diabetic patients: histologic evidence of their relationships. Diabetes 26:1147-1153, 1977.
- 26.- Field, R.A.; Adams, L.C.: Insulin response of peripheral nerve I: effects on glucose metabolism and permeability. Medicine 43:275-279, 1964.
- 27.- Field, R.A.; Adams, L.C.: Insulin response of peripheral nerve II: effects on lipid metabolism. Biochim. Biophys. Acta 106:474-479, 1965.
- 28.- Fraser, D.M.; Campbell, I.W.; Ewing, D.J.: Peripheral and autonomic nerve function in newly diagnosed diabetes mellitus. Diabetes 26(6):546-550, 1977.
- 29.- Garcia-Buñuel, L.: Cardiorespiratory arrest in diabetic autonomic neuropathy (Letter). Lancet 1:935-936, 1978.
- 30.- Garcia-Buñuel, L.: Cardio-respiratory arrest in diabetic autonomic neuropathy (Letter). JAMA 241(19):2006-2007, 1979.



- 31.- Graf, R.J.; Halter, J.B.; Halar, E.; Porte, D.Jr.: Nerve conduction abnormalities in untreated maturity-onset diabetes: relation to levels of fasting plasma glucose and glycosylated hemoglobin. *Ann. Int. Med.* 90:298-303, 1979.
- 32.- Graf, R.J.; Halter, J.B.; Pfeifer, M.A.; Halar, E.; Brozovich, F.; Porte, D.Jr.: Glycemic control and nerve conduction abnormalities in non-insulin-dependent diabetic subjects. *Ann. Int. Med.* 94:307-311, 1981.
- 33.- Hansen, S.; Ballantyne, J.P.: Axonal dysfunction in the neuropathology of - diabetes mellitus. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 40:555-564, 1977.
- 34.- Hilsted, J.; Jensen, S.B.: A simple test for autonomic neuropathy in juvenile diabetics. *Act. Med. Sc.* 205:385-387, 1979.
- 35.- Hosking, D.J.; Bennett, T.; Hampton, J.R.; Phil, D.: Diabetic autonomic -- neuropathy. *Diabetes* 27:1043-1054, 1978.
- 36.- Hosking, D.J.; Moody, F.; Stewart, I.M.; Atkinson, M.: Vagal impairment of - gastric secretion in diabetic autonomic neuropathy. *Br. Med. J.* 2:588-590, 1975.
- 37.- Hume, L.; Ewing, D.J.; Campbell, I.W.; Reuben, S.R.; Clarke, B.F.: Provocation of postural hypotension by nitroglycerin in diabetic autonomic neuropathy ?. *Diabetes Care* 3:27-30, 1980.
- 38.- Hurst, J.W.: The heart, arteries and veins. Mc. Graw-Hill book Co. New York 1978.
- 39.- Jakobsen, J.: Peripheral nerves in early experimental diabetes: expansion of the endoneural space as a cause of increased water content. *Diabetologia* 14: 113-119, 1978.
- 40.- Jovanovic, L.; Peterson, C.H.; The clinical utility of glycosylated hemo- globin. *Am. J. Med.* 70:331-336, 1981.
- 41.- Levitt, N.S.; Vink, A.I.; Sive, A.A.; Van Tonder, S.; Lund, A.: Impaired - pancreatic polypeptide response to insulin induced hypoglicemia in diabetic autonomic neuropathy. *Clin. End. Med.* 50(3):445-449, 1980.
- 42.- Lown, B.; Podrid, P.J.: Ventricular premature beats: why, when and how to treat. Update II. Principles of Internal Medicine, Mc. Graw-Hill book Co. pags. 131-148, 1982.
- 43.- Llamas, G.A.; Arriaga, J.: Denervación autonómica cardiovascular avanzada - de etiología diabética. *Arch. Inst. Card. Méx.* (en impresión).
- 44.- Lloyd-Mostyn, R.H.; Watkins, P.J.: Defective innervation of heart in diabetic autonomic neuropathy. *Br. Med. J.* 3:15-17, 1975.
- 45.- Lloyd-Mostyn, R.H.; Watkins, P.J.: Total cardiac denervation in diabetic - autonomic neuropathy. *Diabetes* 25(9):748-751, 1976.
- 46.- Mandelstam, P.; Lieber, A.: Esophageal disfunction: clinical and roentgeno- logical manifestations. *JAMA* 201(8):88-92, 1967.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- 47.- Martin, M.M.; Durh, M.D.: Involment of autonomic nerve-fiber in diabetic neuropathy. *Lancet* 1:560-565, 1953.
- 48.- Miles, D.W.; Hayter, C.J.: The efect of intravenous insulin on the circulatory responses to tilting in normal and diabetic subjets with special - reference to baroreceptor reflex block and athypical hipoglycaemic reactions. *Clin. Sci.* 34:419-430, 1968.
- 49.- Moorhouse, J.A.; Carter, S.A.; Doupe, J.: Vascular response in diabetic - peripheral neuropathy. *Br. Med. J.* 1:883-888, 1966.
- 50.- Mulder, D.W.; Lambert, E.H.; Bastron, J.A.; Sprague, R.G.: The neuropathies associated with diabetes mellitus. A clinical and electromyographic study - of 103 patients. *Neurology* 11:275-284, 1961.
- 51.- Nathanielsz, P.W.; Ross, E.J.: Abnormal response to Valsalva maneuver in - diabetics: relation to autonomic neuropathy. *Diabetes* 16:462-465, 1967.
- 52.- Odell, H.M.; Roth, G.M.; Keating, F.R.: Autonomic neuropathy simulating the effects of sympathectomy as a complication of diabetes mellitus. *Diabetes* 4:92-98, 1955.
- 53.- Page, M.McB.; Watkins, P.J.: Provocation of postural hypotension by insulin in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes* 25(2):90-95, 1976.
- 54.- Page, M.McB.; Watkins, P.J.: Cardiorespiratory arrest and diabetic autonomic neuropathy. *Lancet* 1:14-16, 1978.
- 55.- Polinsky, R.L.; Kopin, I.J.; Ebert, M.H.: The adrenal medullary response -- to hypoglycemia in patients with orthostatic hypotension. *J. Clin. End.* - 51(6): 1401-1406, 1980.
- 56.- Porter, D.Jr.; Graft, R.J.; Halter, J.B.; Pfeifer, M.A.; Halar, E.: Diabetic neuropathy and plasma glucosa control. *Am. J. Med.* 70:195-200, 1981.
- 57.- Rundles, R.W.: Diabetic neuropathy: general review with report of 125 cases. *Medicine (Baltimor)* 24:111-160, 1945.
- 58.- Schliak, V.; Thoelke, H.; Zegebhafen, R.: On the causes of death in 3254 - diabetics in Berlin. As shown by post-mortem findings. *Acta Diabetol. Lat.* 11:237-249, 1974.
- 59.- Schmid, P.G.; Eckstein, J.W.; Abboud, F.M.: Effect of alfa-flurohydrocortisone on forearm vascular response to norepinephrine. *Circulation* 34:620-626, 1966.
- 60.- Seneviratne, K.N.: Permeability of blood nerve barrier in the diabetic rat. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 35:156-162, 1972.
- 61.- Sharma, A.K.; Thomas, P.K.: Peripheral nerve structure and function in experimental diabetes. *J. Neurol. Sci.* 23:1-15, 1974.
- 62.- Sharpey-Schafer, E.P.; Taylor, P.J.: Absent circulatory reflexes in diabetes neuritis. *Lancet* 1:559-562, 1960.



- 63.- Skillman, T.G.; Johnson, E.W.; Hamwin, G.J.; Driskill, H.J.: Motor nerve - conduction velocity in diabetes mellitus. *Diabetes* 10(1):46-51, 1961.
- 64.- Spring, M.; Hymes, J.: Neurogenic bladder dysfunction as a complication of diabetes. *Diabetes* 2:199-205, 1953.
- 65.- Spritz, N.; Singh, H.; Marinar, B.: Metabolism of peripheral nerve myelin in experimental diabetes. *J. Clin. Invest.* 55:1049-1056, 1975.
- 66.- Storstein, L.; Jervell, J.: Response to bicycle exercise testing in long-stading juvenile diabetes. *Acta Med. Scand.* 205:227-230, 1979.
- 67.- Sundkvist, G.; Almér, L-D.; Lilja, B.: Respiratory influence on heart rate in diabetes mellitus. *Br. Med. J.* 1:924-925, 1979.
- 68.- Sundkvist, G.: Autonomic nervous function in asymptomatic diabetic patients with signs of peripheral neuropathy. *Diabetes Care* 4:529-534, 1981.
- 69.- Thomas, P.K.; Lascelles, R.G.: Schwann-cell abnormalities in diabetic -- neuropathy. *Lancet* 1:1355-1357, 1965.
- 70.- Vaisrub, S.: Cardiorespiratory arrest in diabetic autonomic neuropathy. -- *JAMA* 240(16):1754, 1978.
- 71.- Ward, J.D.; Baker, R.W.P.; Davis, B.H.: Effect of blood sugar control on - the accumulation of sorbitol and fructose in nervous tissue. *Diabetes* 21: 1173-1178, 1972.
- 72.- Watkins, P.J.: Facial sweating after food: a new sign of diabetic autonomic neuropathy. *Br. Med. J.* 1:583-587, 1975.
- 73.- Whalen, G.E.; Soergel, K.H.; Greenen, J.E.: Diabetic diarrhoea. A clinical and pathophysiological study. *Gastroenterology* 56:1021-1032, 1969.
- 74.- Wheeler, T.; Watkins, P.J.: Cardiac denervation in diabetes. *Br. Med. J.* 4:584-586, 1973.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN