

PÍLDORAS FORMATIVAS



sendimad 

Sociedad de Endocrinología, Nutrición
y Diabetes de la Comunidad de Madrid

PÍLDORAS FORMATIVAS

NEUROPATÍA CARDIACA AUTONÓMICA Y DIABETES



Dra. Lía Nattero Chávez
F. Especialista en Endocrinología y Nutrición



INTRODUCCIÓN

- La neuropatía cardíaca autonómica (NCA) es una complicación crónica **frecuente** y a menudo **infradiagnosticada** en pacientes con diabetes.
- ***Impacto en la morbilidad y mortalidad cardiovascular***
- Mejorar nuestro entendimiento del papel de la NCA en la enfermedad cardiovascular ofrece un **potencial terapéutico** en la reducción de la mortalidad cardiovascular



NEUROPATÍA CARDÍACA AUTONÓMICA

AGENDA

DEFINICIÓN

PREVALENCIA

FISIOPATOLOGIA

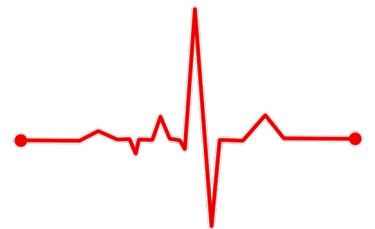
FACTORES DE RIESGO

DIAGNÓSTICO

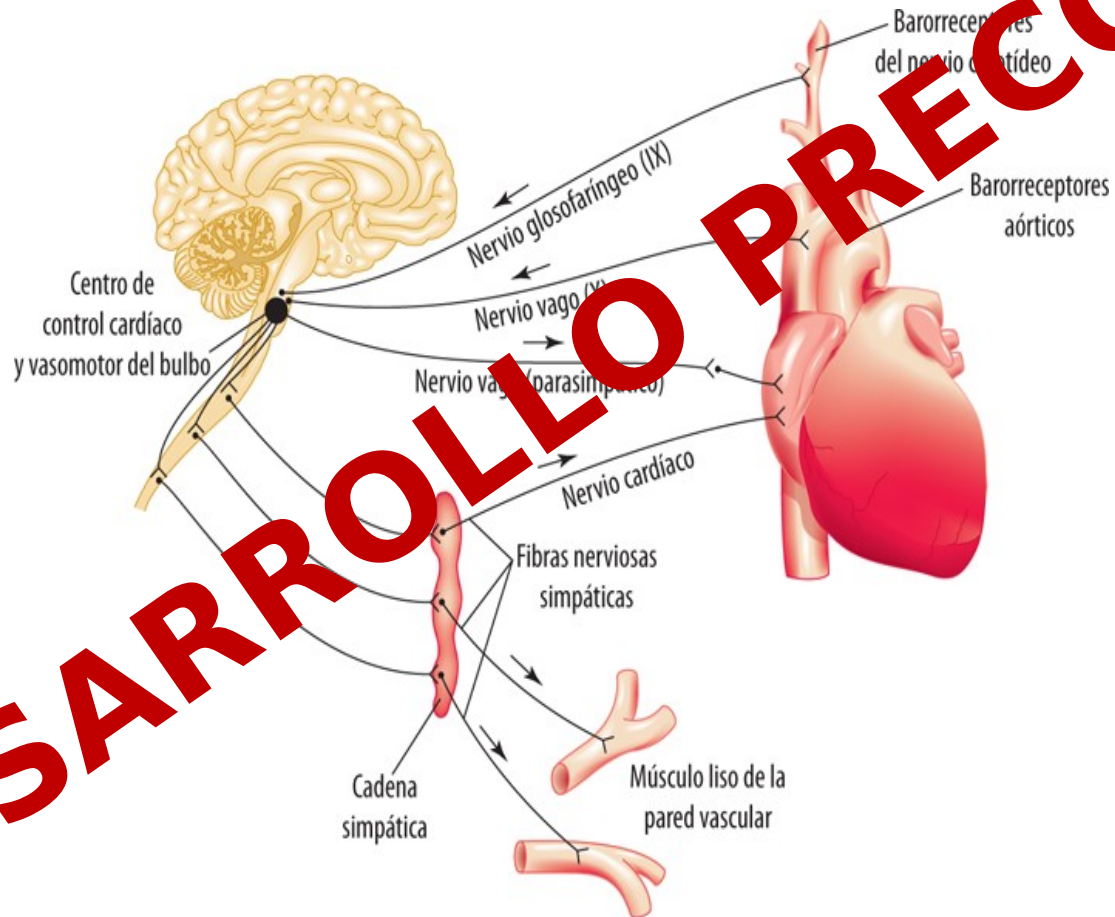
CLASIFICACIÓN

PRESENTACIÓN CLINICA

DESPISTAJE



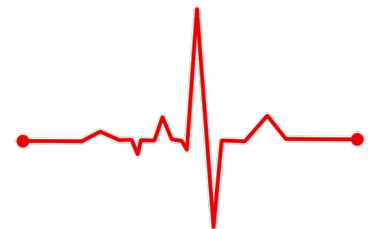
NEUROPATÍA CARDÍACA AUTONÓMICA



Fuente: Jesús A. Fernández-Tresguerres: *Fisiología humana*, 4e: www.accessmedicina.com
Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

Toronto Consensus

“a disorder of autonomic control of the cardiovascular system in the setting of diabetes or metabolic derangements of pre-diabetes after the exclusion of other causes.”



Tesfaye S, et al. Diabetic Neuropathy Expert Group. *Diabetes Care* (2010);

Spallone V, et al. Consensus on Diabetic Neuropathy. *Diabetes Metab*

PREVALENCIA

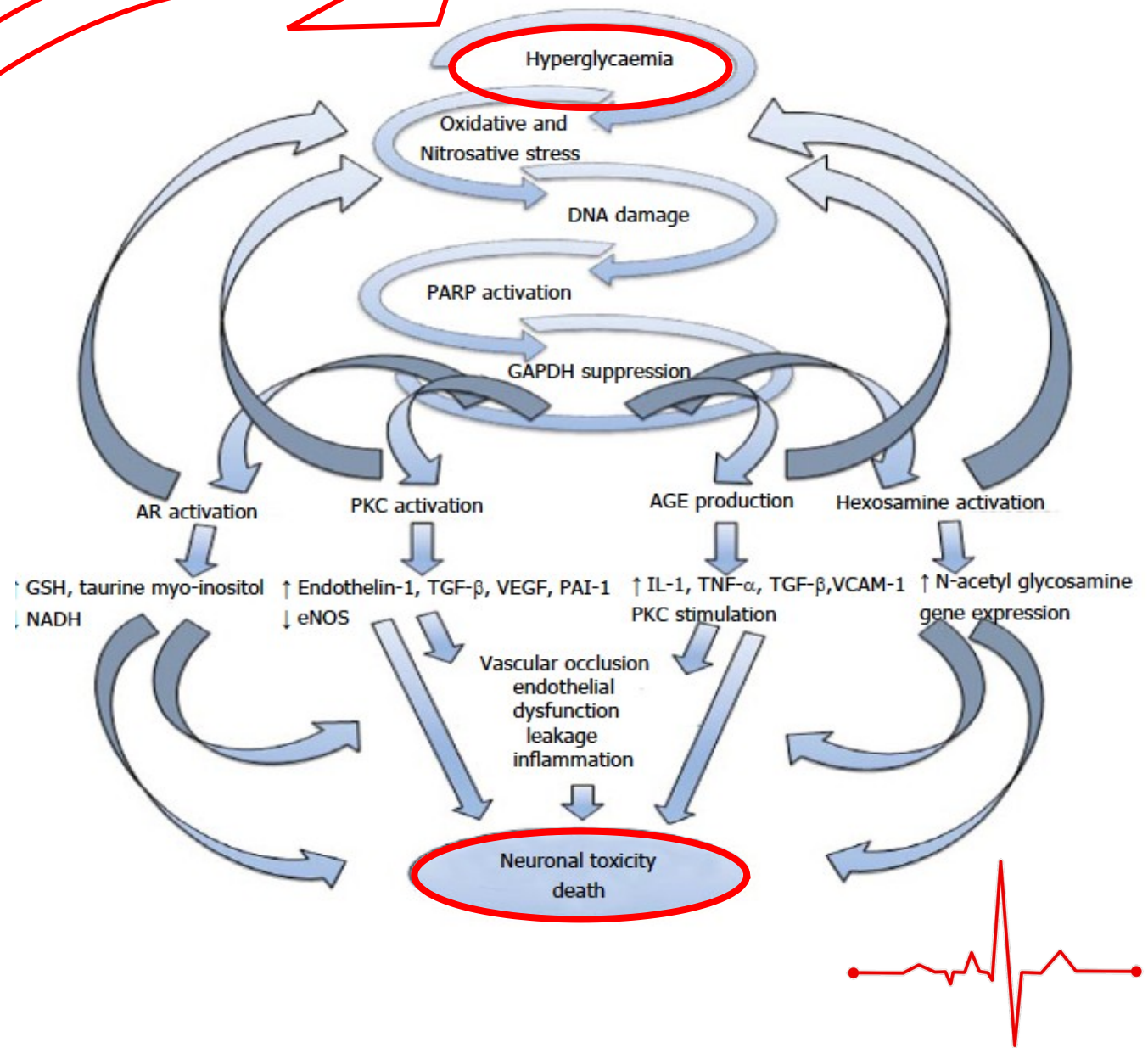


- **Prevalencia global ~ 20%** (65% con incremento de la edad y la duración de la diabetes)
- **DM2 (debut) ~ 7%**
- **DCCT y EDIC** en DM1: 29% en el grupo intensivo y 35% en el grupo control (14 años de seguimiento).

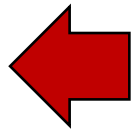
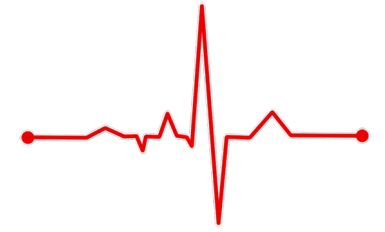


FISIOPATOLOGIA

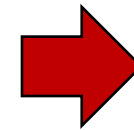
• MULTIFACTORIAL



FACTORES DE RIESGO

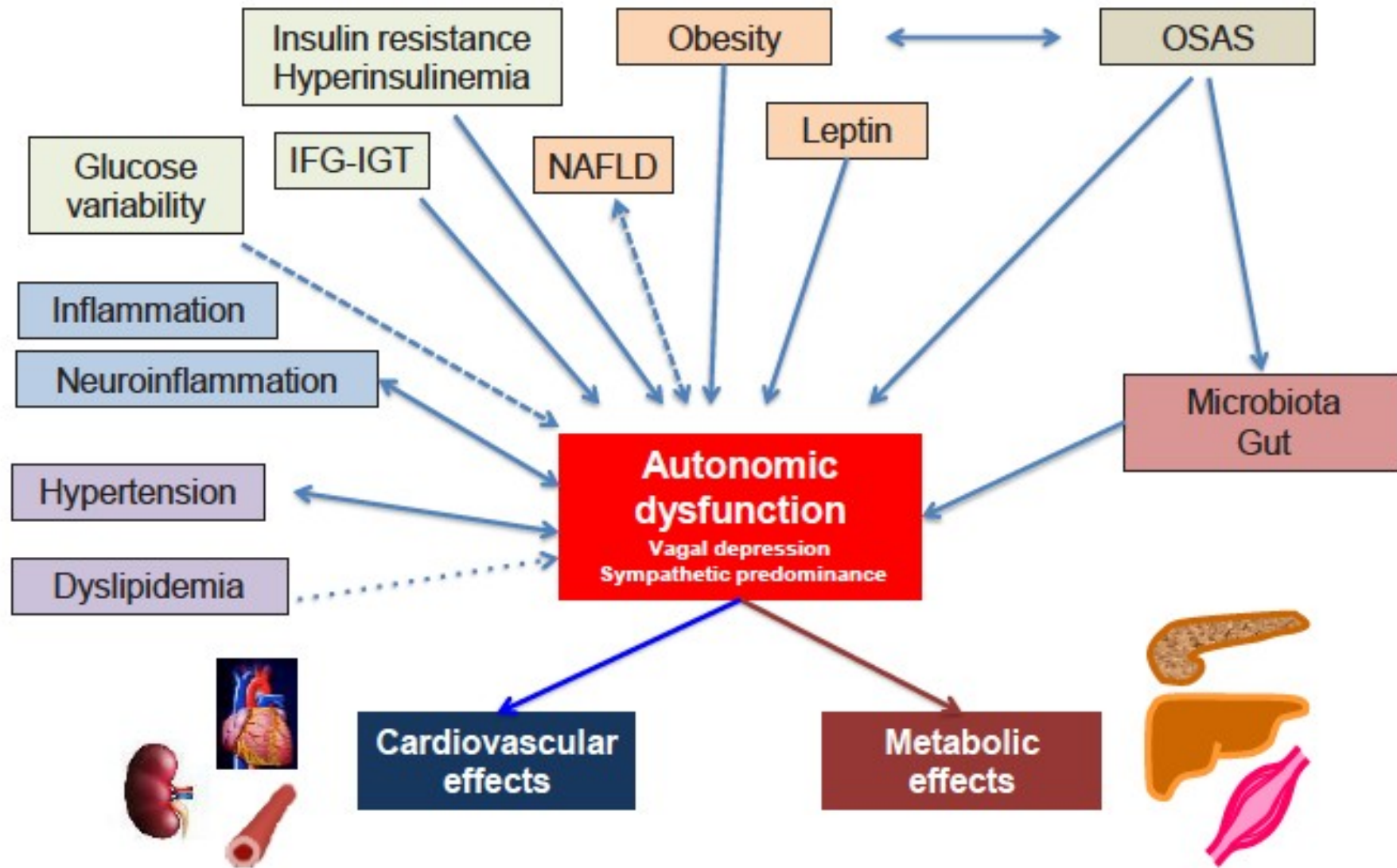


Risk factors	Type 1 DM	Type 2 DM
Age	+	+
Gender (female)	+	-
Obesity	-	+
Hyperinsulinemia	NA	+
Duration of DM	++	++
Smoking	+	+
HbA1c	++	++
Hypertension	++	+
Retinopathy	++	+
Hypertriglyceridemia	+	+
Classical DPN	++	++
Microalbuminuria	++	++
Dyslipoproteinemia (> LDL and < HDL)	+	(+)
Prevalence at diagnosis of DM	7.70%	5%
Prevalence after 10 yr	38%	65%
Prevalence (random)	25%	34%



DMÚN: *Control glucémico y duración de la DM.*

SINDROME METABÓLICO Y NCA



- Smoking
- ***Oxidative stress and inflammation biomarkers***
- ***Ethnic differences***
- ***Genetic susceptibility***

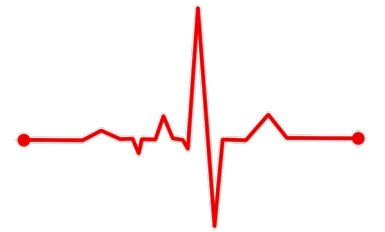
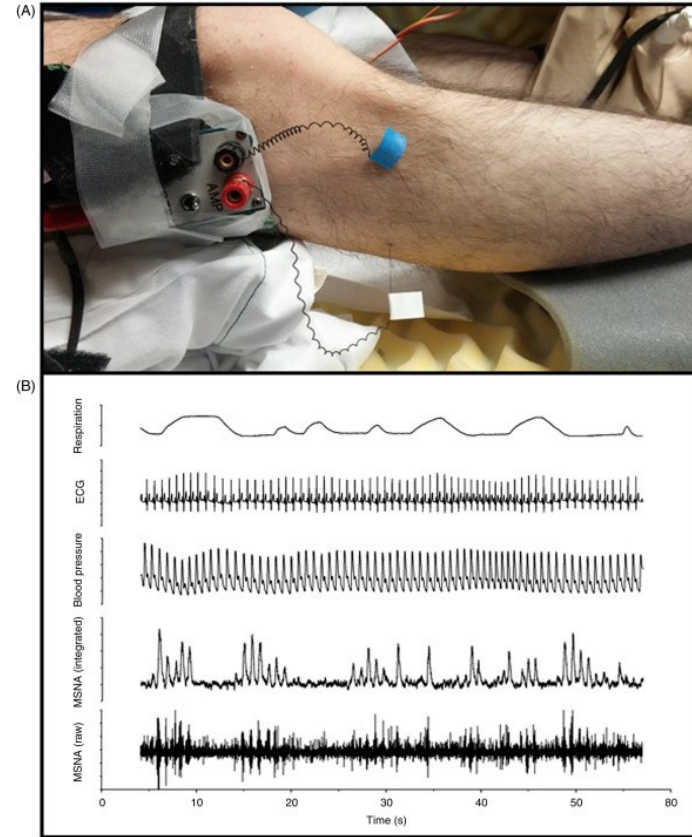


DIAGNÓSTICO

- **SÍNTOMAS** (*poco específico*) → *COMPASS 31 questionnaire*



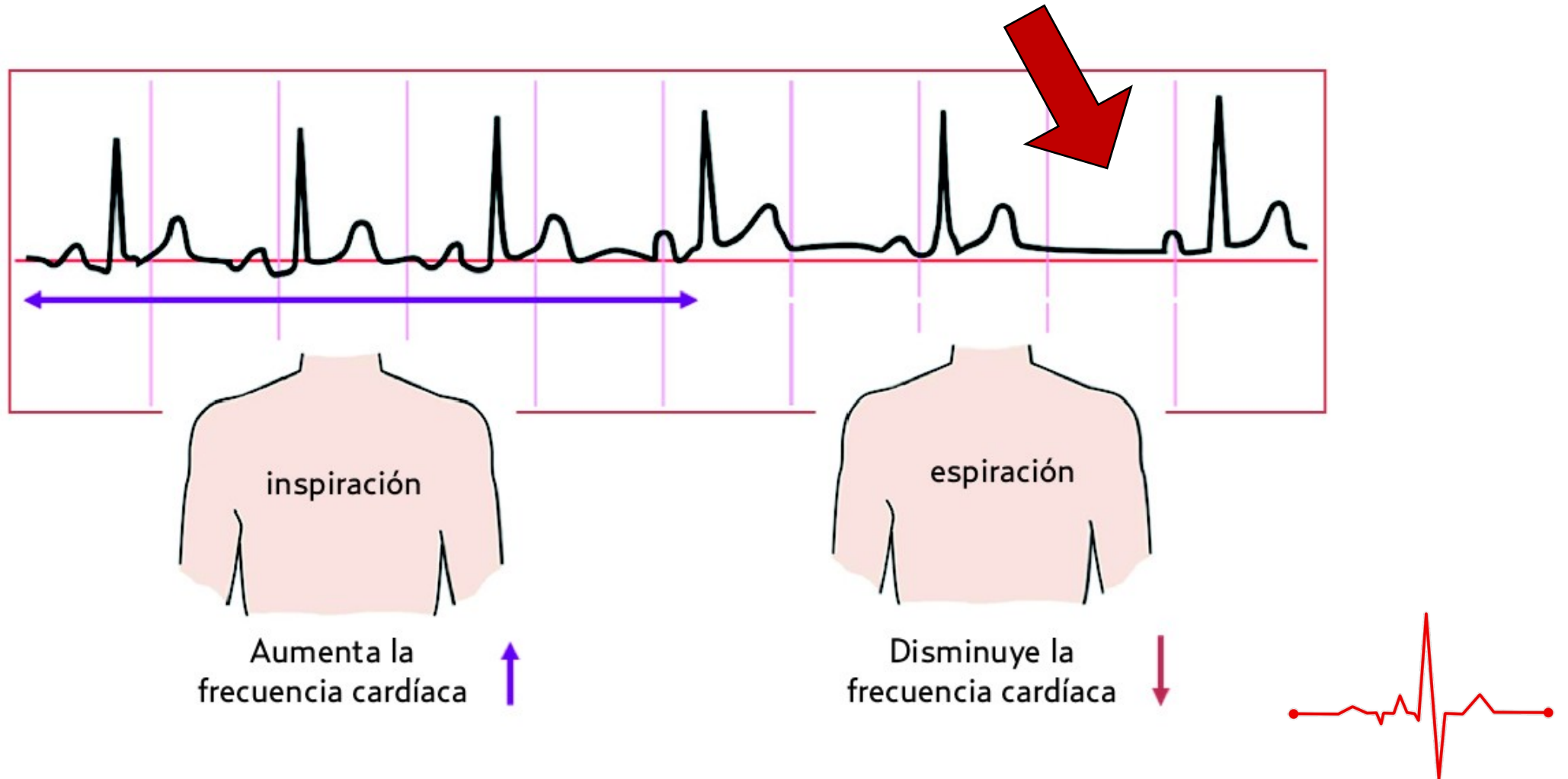
- Medicina Nuclear (SPECT/PET) *
- Muscle sympathetic nerve activity (MSNA) ➔
- Frecuencias dominantes (LF y HF)* representa la amplitud VFC



- **CARTS TEST** (cardiac autonomic reflex)

DIAGNÓSTICO

X PAR CRANEAL



DIAGNÓSTICO

NO superiority of one test over another

CARTs
Ewing et al.
(1970)

Variación de la FC (Intervalo R-R)
y la TA

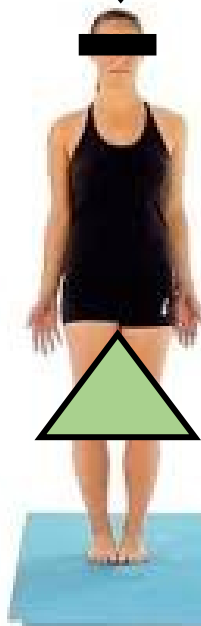
40 mmHg x 15"



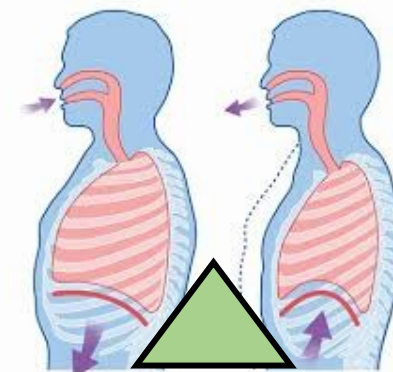
MANIOBRA VALSALVA



TA 2' BIPEDESTACIÓN



FC BIPEDESTACIÓN [30:15]

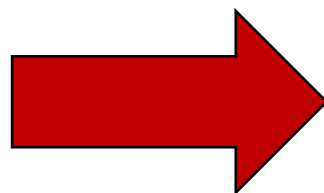
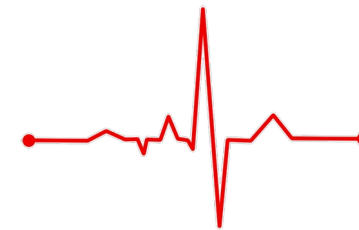


FC RESPIRACION CONTROLADA (ratio E)



TA EJERCICIO ISOVOLUMETRICICO
(HANDGRIP TEST 5')

DIAGNOSTICO



CLASIFICACIÓN



CARTs SCORE

PRECOZ (1P
o 2B)

DEFINITIVA
($\geq 2P$)

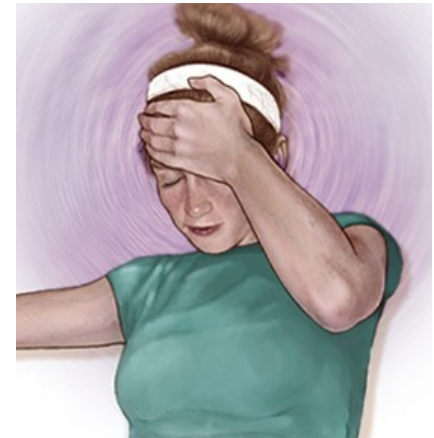
SEVERA (+
HO)

CLINIC A

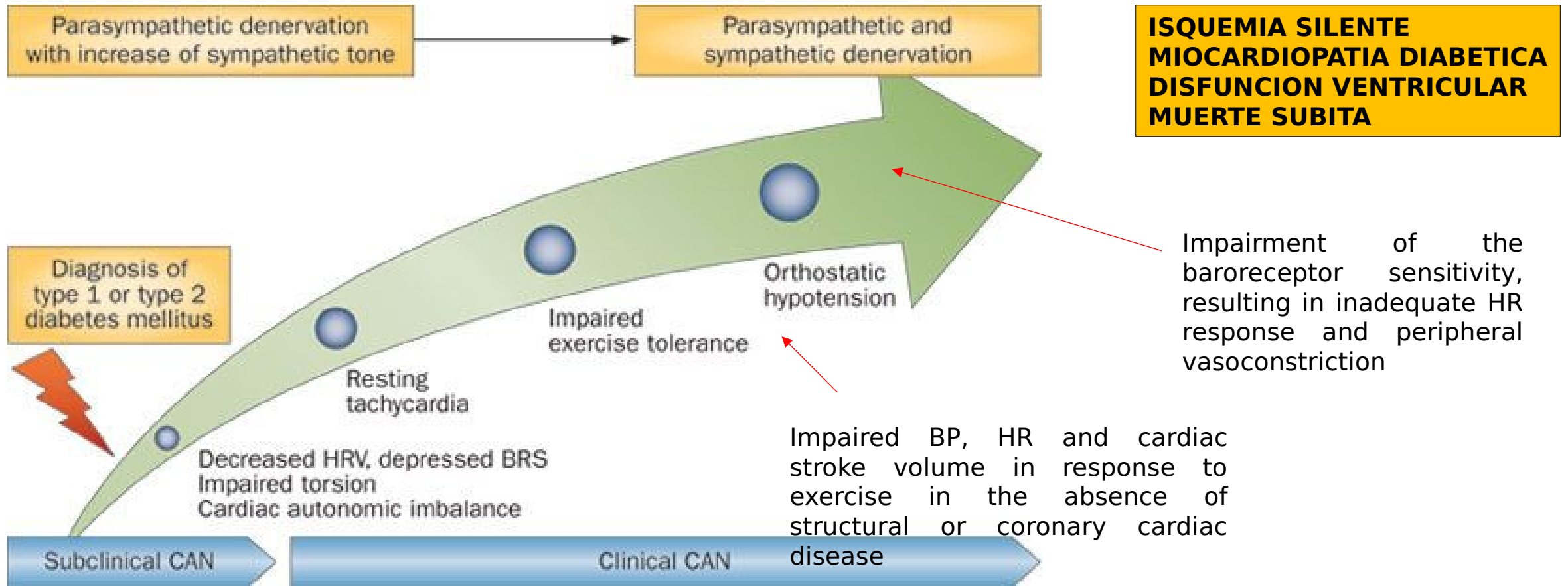
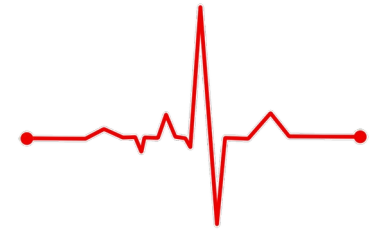
**SUBCLINI
CA**

CLINICA

ACTIVIDAD SIMPÁTICA
PREDOMINANTE



PRESENTACIÓN CLINICA

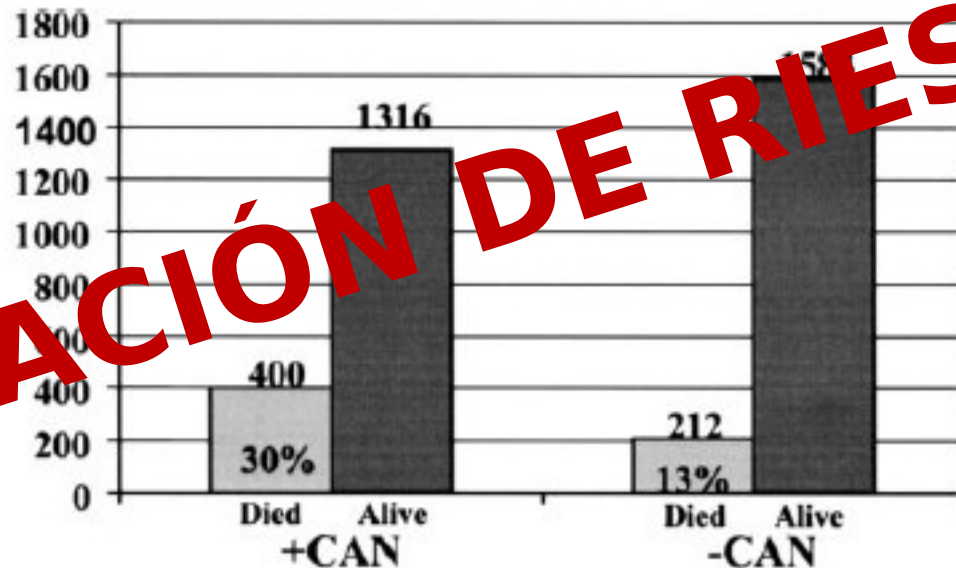


VALOR PRONÓSTICO

Contemporary Reviews in Cardiovascular Medicine

Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy

Aaron I. Vinik, MD, PhD, MACP; Dan Ziegler, MD, PhD, FRCPE



Vinik *et al.* Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy. *Circulation* (2007)

CAN is associated with a relative risk of mortality of 3.65 in a meta-analysis (**15 longitudinal studies**).

- Association of CAN with major CV events
- CAN and sudden death

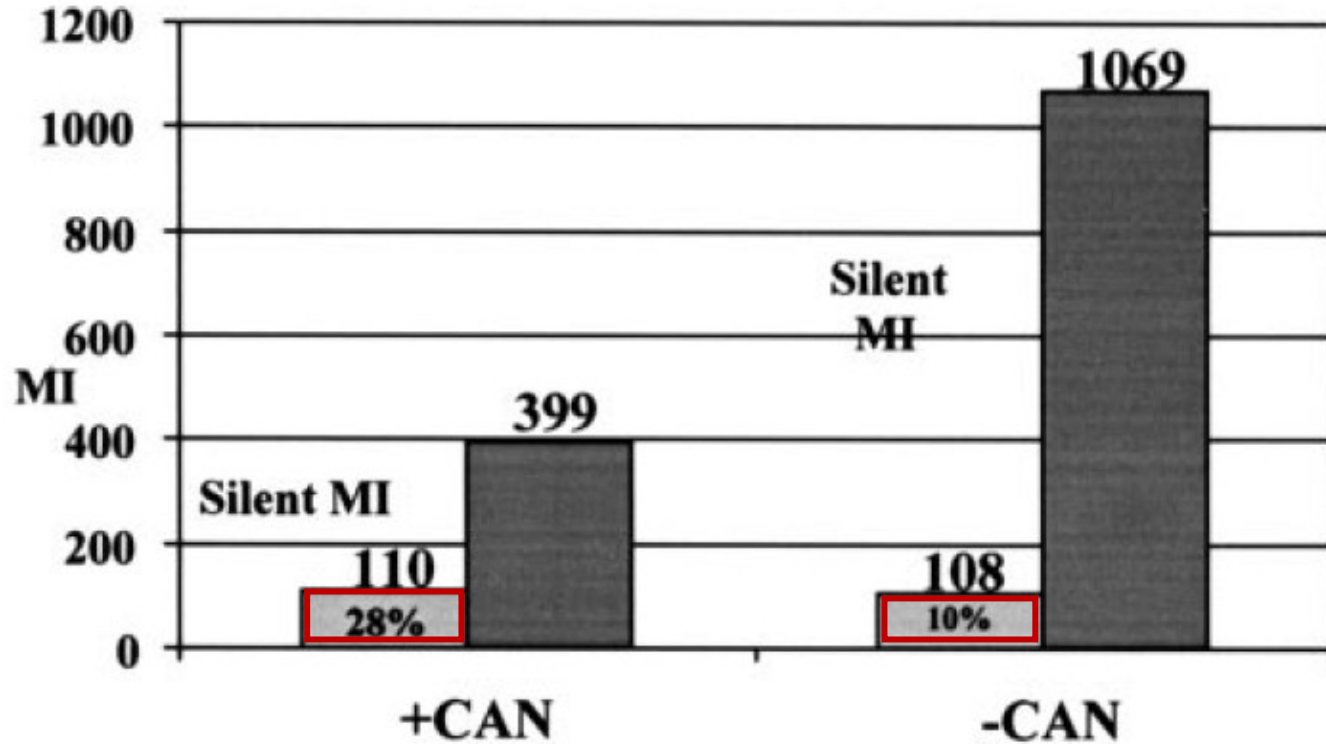
• Increased Mortality After MI

EURODIAB (DM1) and **ACCORD** (DM2) CAN were independent predictors of mortality for any and cardiovascular causes. Combined indices are better predictors than individual ones.

EXCESO DE MORTALIDAD: MECANISMOS

- Morbilidad: isquemia miocárdica silente.
- Factores de riesgo: taquicardia de reposo, hipotensión ortostática, hipotensión postprandial, prolongación del QT, patrón no-dipper, inestabilidad perioperatoria, reducción de la VFC.
- Denervación simpática: reducción de la vasodilatación coronaria y cerebral mediada por el SNS.
- Incremento de la RA y la calcificación coronaria.
- Afectación vascular periférica -> complicaciones relacionadas con el pie diabético.

ISQUEMIA SILENTE

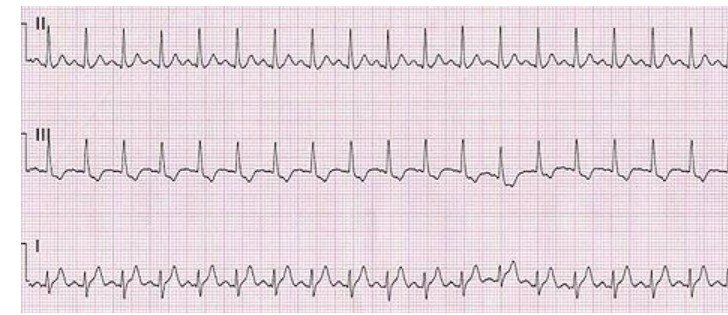


***1? ESTUDIOS CORTE TRANSVERSAL.
OR 1.96 (IC95% 1.53-2.51)***



RETRASO EN EL DIAGNÓSTICO Y DEL TRATAMIENTO

TAQUICARDIA DE REPOSO



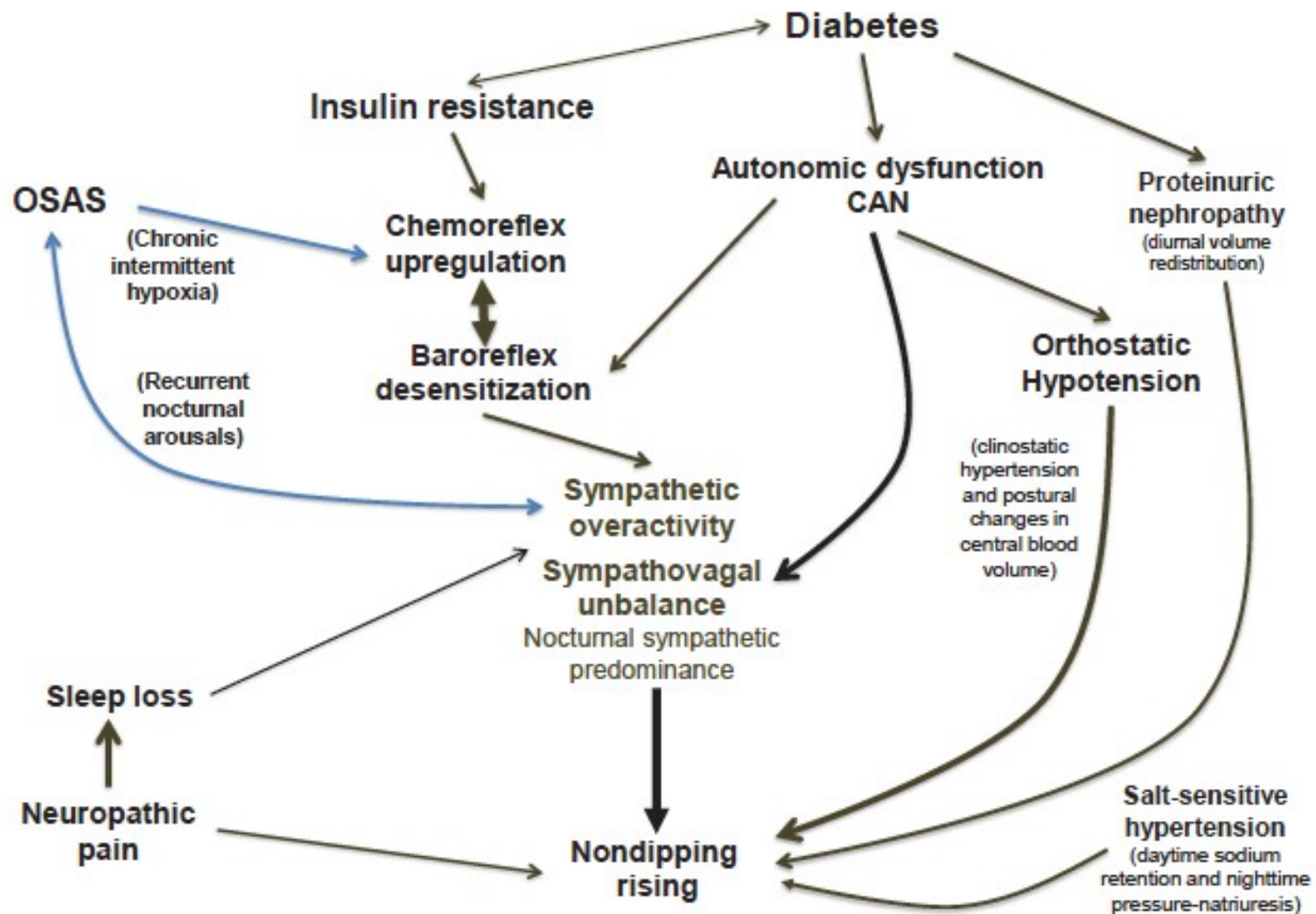
- Signo precoz de *afectación vagal*. Si progresa -> normalización de la FC.
- FC fija sin respuesta al ejercicio moderado, estrés o sueño indica denervación completa
- Meta-análisis (87 estudios) por cada + 10 lpm en reposo RR 1.15 para ECV, y RR 1.17 para mortalidad por todas las causas.
- ADVANCE (n = 11.140 con DM2), una > FC basal se asoció con un > mortalidad por todas las causas y de causa CV (adjusted hazard ratio 1.15 x 10 lpm)
- FC Hillis GS et al. Resting heart rate and the risk of death and cardiovascular complications in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33: 100-105 es un factor de riesgo o marcador de otras condiciones?

HIPO TENSION ORTOSTÁTICA



- TAS $>$ 20 mmHg o TAD $>$ 10 mmHg. Sintomã asintomãtica.
- Fallo de fibras simpãticas eferentes del baroreceptor, respuesta disminuida de NA al desc. TA, diurãticos, bajo gasto cardãico, etc.
- Metanãlisis (13 estudios): HO Aumento de mortalidad todas las causas (RR 1.78), enfermedad coronaria, ICC.
- ACCORD: HO 20%. Marcador independiente de mortalidad todas las causas (RR 1.62), ICC y hospitalizaciãn (RR 1.85)

PATRÓN NO DIPPING O DIPPING REVERSO



- **No dipping** 40-60% en DM.
- **Reverse dipping** 10-30%.
SIGNO DE NCA.
- 2-8 exceso riesgo morbilidad CV
- Reverse dipping: progresión ND a IRC y diálisis.

< 10% o < 0%

INESTABILIDAD INTRA Y PERIOPERATORIA

INDUCCION ANESTESICA



MAYOR DESCENSO DE TA Y FC

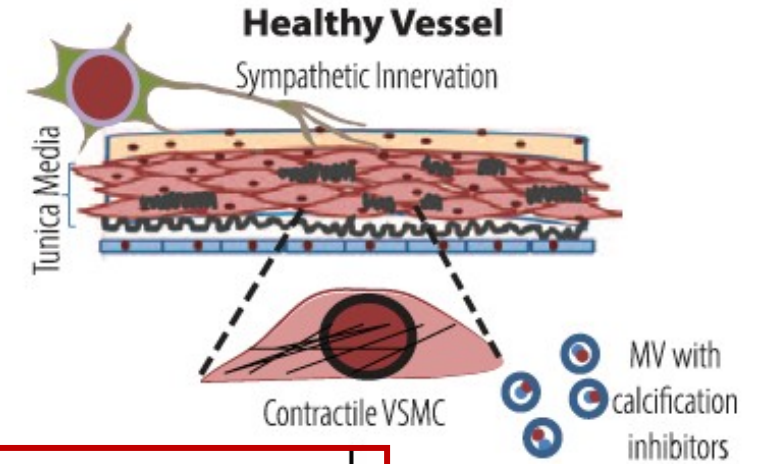
MAYOR REQUERIMIENTO DE AMINAS VASOACTIVAS
RIESGO QUIRÚRGICO x 2-3

INTUBACIÓN OROTRAQUEAL

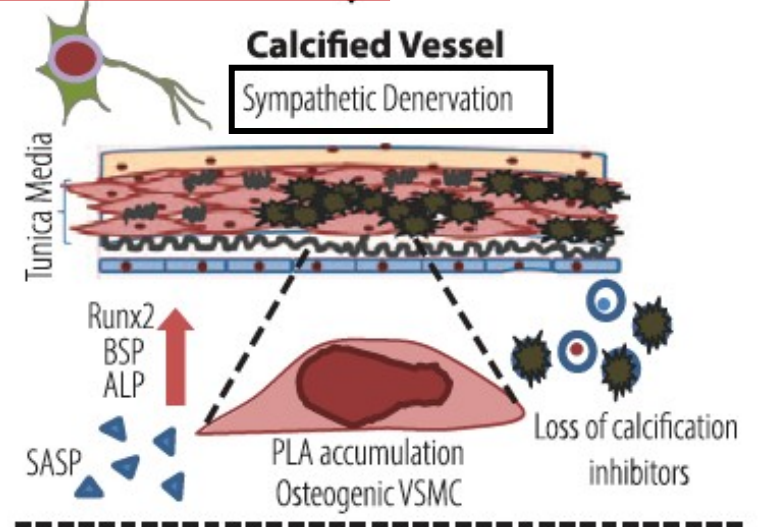


MENOR INCREMENTO DE TA Y FC

RIGIDEZ ARTERIAL Y NCA



HIPERGLUCEMIA



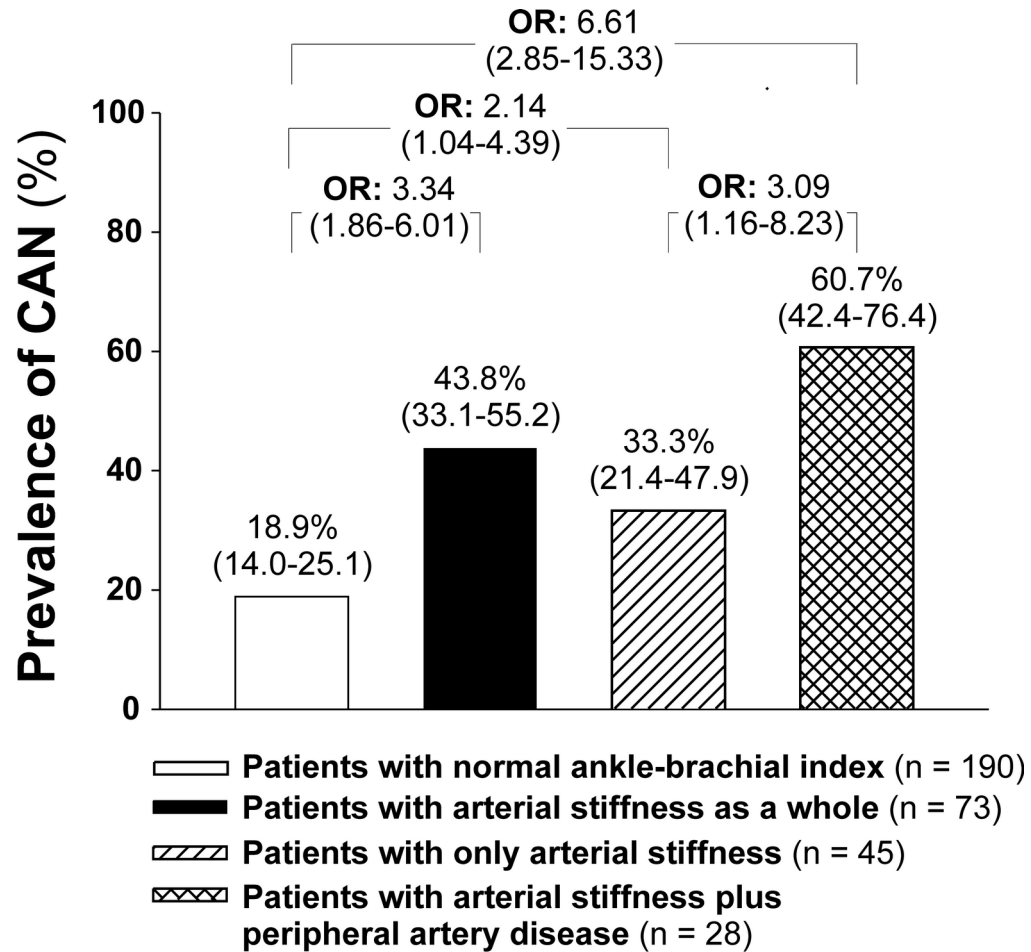
TRANS-DIFERENCIACIÓN OSTEO-CONDROGENICA

Fosfatasa alcalina
Sialoproteína ósea
Prelamina A
Runx2

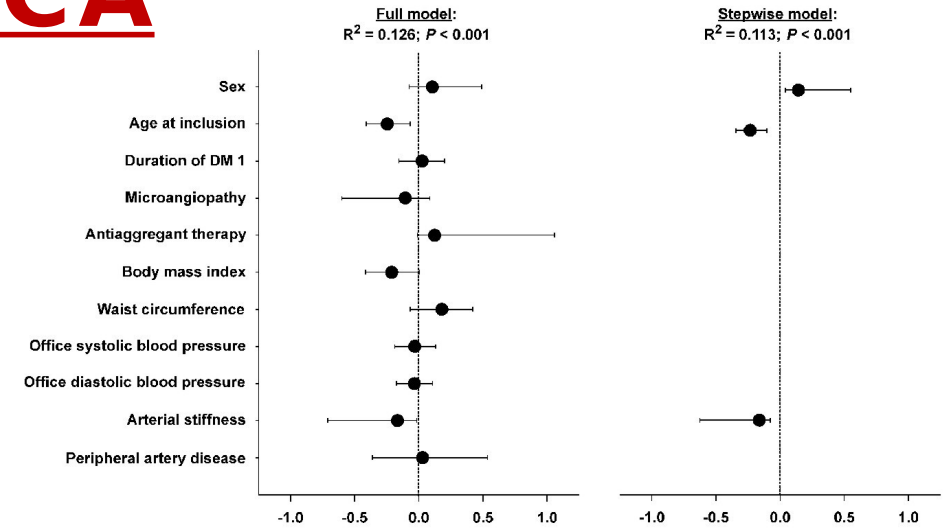
- Calcification Inhibitors
- Matrix vesicles
- Hydroxyapatite crystal
- Elastin Fibre
- Inflammatory Cytokines
- Vascular smooth muscle cell
- Endothelial cell
- Neuronal cell
- Contractile actin bundle

NEUROPATIA CARDIOAUTÓNOMICA RIGIDEZ ARTERIAL

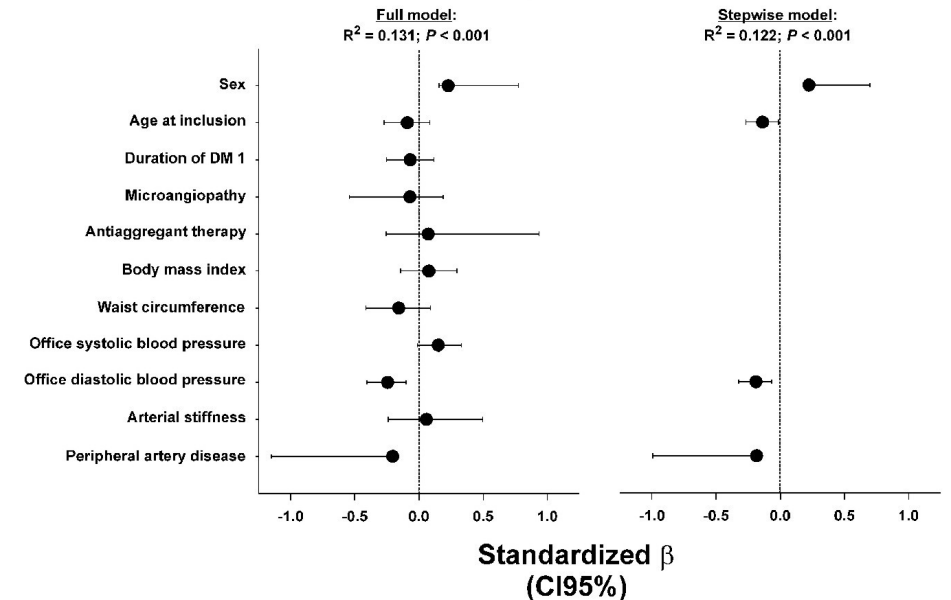
RIGIDEZ ARTERIAL Y NCA



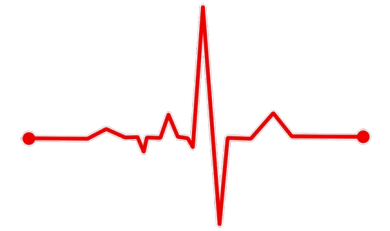
Heart rate variability in response to deep breathing (E/I)



Heart rate variability in response to orthostatism (30:15 ratio)

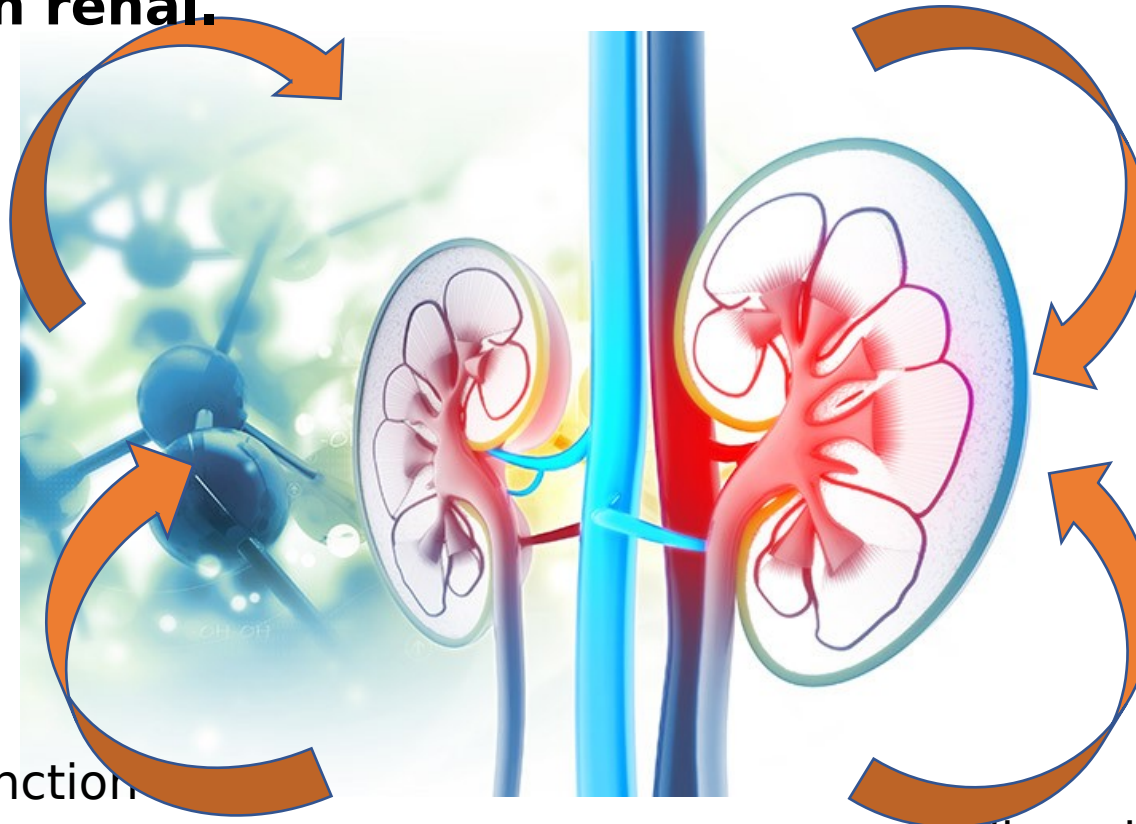


NEFROPATÍA DIABÉTICA Y NCA



11 estudios (7 en DM1) evaluaron la NCA en la progresión de albuminuria y/o deterioro de la función renal.

Lack of nocturnal BP dipping
(causing increased intra-glomerular pressure resulting in albuminuria)



Deficits in erythropoietin production and anaemia

Glomerular and tubular dysfunction

- Indirect (hypertension)
- direct (vascular smooth muscles proliferation, vasoconstriction)

diurnal postural falls in BP
(resulting in lower intra-glomerular pressure)

Table 2. Studies evaluating the predictive value of CAN for progression of diabetic nephropathy

Study	No. and type	CAN testing	Follow-up, yr	Kidney function outcomes
Sundkvist et al. (1993) [59]	35 T1DM	DB, Tilt test	10	CAN predictor of Δ GFR and associated with \downarrow GFR
Weinrauch et al. (1998) [60]	26 T1DM with proteinuria	DB, LS, VM	1	VM predictor of Δ creatinine and renal failure
Burger et al. (2002) [61]	23 T1DM with macroalbuminuria	DB, LS, VM, HRV indices	1	HRV indexes associated with Δ GFR ≥ 8 mL/min
Forsen et al. (2004) [62]	58 T1DM	DB, Tilt test, OH	14	DB associated with 14 years UAE OH predictor of 7 years Δ GFR
Astrup et al. (2006) [63]	288 T1DM with micro-macroalbuminuria	DB, LS, VM, OH	10	DB not predictor of Δ GFR
Maguire et al. (2007) [64]	137 T1DM with normoalbuminuria	Pupillary light test	12	Small pupil size predictor of micro
Kim et al. (2009) [65]	105 T2DM with normoalbuminuria	DB, LS, VM, OH	9	DB predictor of Δ eGFR
Brotman et al. (2011) [66] ARIC Study	13,211 (1,523 with diabetes)	Heart rate, HRV indices	16	Heart rate and HRV predictors of ESRD
Tahvanainen et al. (2014) [67]	204 T2DM without ESRD	DB, LS, VM, OH	2.5	CAN predictor of eGFR decline
Orlov et al. (2015) [68] 1st Joslin Kidney Study	204 T1DM with normoalbuminuria 166 T1DM with microalbuminuria	MCR during DB	14	MCR <20 predictor of eGFR loss (odds ratio, 4.09) and of CKD stage ≥ 3
Yun et al. (2015) [69]	755 T2DM without CKD	DB, LS, VM, OH	9.6	Confirmed CAN predictor of CKD (hazard ratio, 2.62)

UMENTO DEL RIESGO CARDIOVASCULARE

RECOMENDACIÓN DE DESPISTAJE

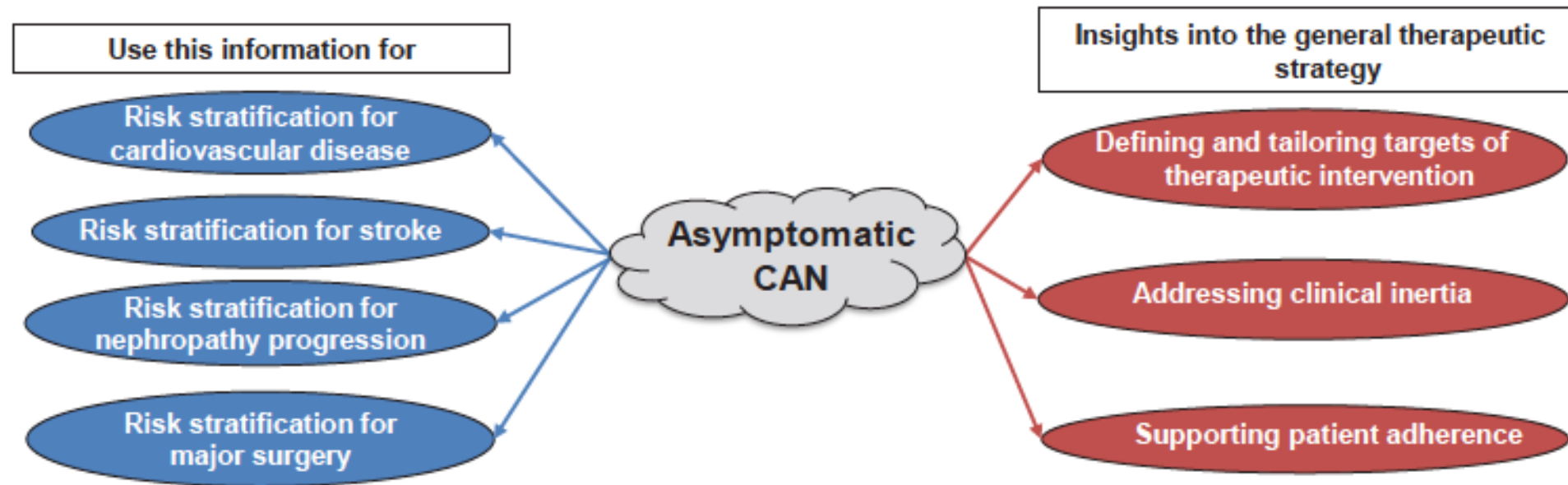
Guidelines of scientific societies on screening and diagnosis of CAN in

	Toronto Consensus (2011) [1,2]	Position Statement ADA (2017) [83]	Position Statement AACE/ACE (2018) [95]	SID/AMD Standards (2018) [96]
Symptoms	Screening	Screening	Screening	Screening
Signs	Screening	Screening Diagnosis	Screening	Screening
CARTs	Gold standard for diagnosis	Possible utility in asymptomatic patients	Screening	Diagnosis
HRV (time- and frequency-domain indices)	Prognostic information	Research	Clinical use in addition to CARTs	Research
Candidates	Universal screening of symptoms and signs	Those with microvascular complications and/or hypoglycaemia unawareness	Those with T2DM from diagnosis, or T1DM after 5 years	In particular in those with high CV risk and complications

TENIBILIDAD?

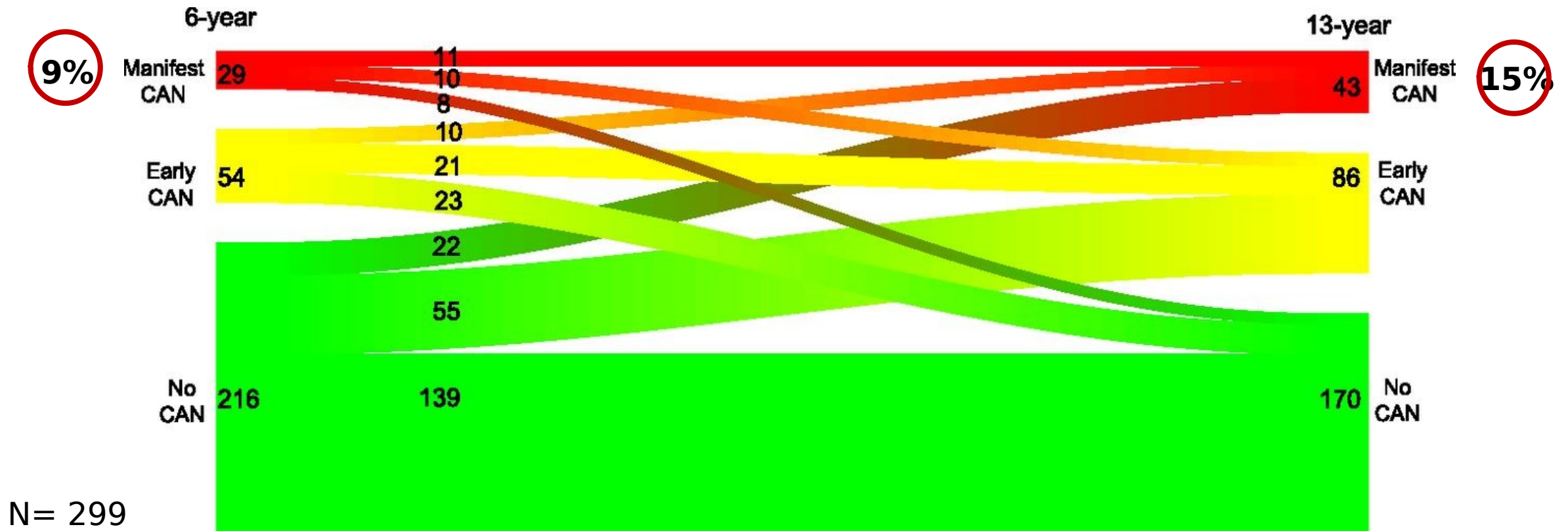
SCORE DE RIESGO?

PREGUNTA ... CUAL ES LA UTILIDAD CLÍNICA DEL DESPISTAJE Y DIAGNÓSTICO DE LA NCA?



HOWEVER ...there is a lack of prospective studies assessing the cost-effectiveness of CAN testing

Risk Factors for the Presence and Progression of Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Type 2 Diabetes: *ADDITION-Denmark*



MENSAJES PARA LLEVAR A CASA

- La neuropatía cardíaca autonómica es una complicación frecuente, habitualmente infradiagnosticada que asocia una alta morbi-mortalidad en pacientes con diabetes.
- Es una disfunción **progresiva**, inicialmente asintomática por afectación exclusiva cardiovagal, pudiendo progresar a una forma sintomática grave involucrando el tono simpático.
- El diagnóstico se realiza mediante test de reflejo cardio-autonómicos basados en la variabilidad de la frecuencia cardíaca y la tensión arterial.
- La estrategia de tratamiento se limita a la prevención de su progresión y el control sintomático.