

Revista Mexicana de Patología Clínica

Volumen
Volume 46

Número
Number 3

Julio-Septiembre
July-September 1999

Artículo:

Fibrinógeno y lípidos en estados disautonómicos cardiovasculares en DMNID

Derechos reservados, Copyright © 1999:
Federación Mexicana de Patología Clínica, AC

**Otras secciones de
este sitio:**

- 👉 [Índice de este número](#)
- 👉 [Más revistas](#)
- 👉 [Búsqueda](#)

***Others sections in
this web site:***

- 👉 [Contents of this number](#)
- 👉 [More journals](#)
- 👉 [Search](#)



www.Medigraphic.com

Fibrinógeno y lípidos

en estados disautonómicos cardiovasculares en DMNID

Palabras clave:

Disautonomía cardiovascular, fibrinógeno, perfil de lípidos y diabetes mellitus.

Key words:

Cardiovascular disautonomy, fibrinogen, lipid profile, diabetes mellitus.

Recibido: 13/05/99

Aceptado: 29/07/99

Martha Cabrera Alcaraz,* Antonio E Rivera C* Jorge Sánchez-González,**
Javier Guerrero Martínez,*** Ulises Pérez Hernández***

* Inst. Investigaciones sobre el Trabajo, Universidad de Guanajuato,

** Laboratorios LABPAC.

*** Hospital General Regional de León SSG.

Correspondencia:

M.C. Martha Cabrera Alcaraz

Blvd. López Mateos 807 pte. Centro, C.P. 37000

León, Gto. México.

Tel. y Fax (47) 13-43-26.

E-mail: labjsg@gto1.telmex.net.mx.

222

Resumen

La enfermedad isquémica aterosclerótica cardiovascular ocupa los primeros lugares de morbilidad general, y es causa principal de mortalidad en pacientes con diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID). Trastornos en la microcirculación favorecen los estados disautonómicos cardiovasculares, que potencialmente generan muerte súbita en diabéticos.

Objetivo: Identificar estados asociados de comorbilidad, (alteraciones de lípidos y fibrinógeno (FB) plasmáticos), con los trastornos de la neuropatía diabética autonómica cardiovascular (NDAC).

Material y métodos: Se estudiaron 100 sujetos (50 enfermos de DMNID con más de cinco años de evolución y 50 controles sanos), de uno u otro sexo, de entre 45 y 60 años. Todos se sometieron a pruebas fisiológicas autonómicas y determinación de FB y lípidos séricos. Se buscó asociación mediante modelo de χ^2 y correlación.

Resultados: Se encontró una prevalencia de NDAC en 48% de los diabéticos varones y 32% de las mujeres enfermas. Niveles de FB inadecuados en 40% de los enfermos y 10% de los controles. Asociaciones significativas ($p < 0.005$) para triglicéridos, colesterol, HgA1c, colesterol y C-LBD. **Conclusiones:** Es posible caracterizar el estado de comorbilidad que guardan las variables estudiadas, permitiendo la estratificación pronóstica en la DMNID en relación a la NDAC.

Summary

Coronary heart disease is the most important cause of morbidity and mortality in general population and non-insulin diabetes mellitus (NIDM). The microcirculatory disorders and metabolic alterations are important fisiopathology origins of disautonomy in this disease.

Objective: to identify co-morbidity conditions (alterations in lipid profile (LP) and fibrinogen (FB)) associated with cardiovascular neuropathy (CN).

Methods: participated 100 human beings (50, NIDM patients, > 5 years of evolution; 50 healthy subjects), both gender, 45-60 years old, who were submitted to CN tests and blood determinations of LP and FB. χ^2 and correlation distribution were assayed to probe association between variables.

Results: CN were present in 48% and 32% of men and women respectively. FB levels was abnormal in 40% of NIDM and 10% of controls. LP was correlated with HbA1c ($p < 0.005$).

Conclusions: It is possible to characterize the association between comorbidity conditions like CN, FB and LP in NIDM to establish a prognostic stratification in this chronic-degenerative disease.

Introducción

La diabetes mellitus (DM) se define como un grupo de trastornos genéticamente heterogéneos que se caracteriza por la intolerancia a la glucosa, alterando el metabolismo de hidratos de carbono, proteínas, grasas e insulina.¹ Es una enfermedad que se asocia a una serie de complicaciones, tanto agudas como crónicas, que ocasionan morbilidad prematura en los individuos portadores. Entre las complicaciones agudas se presenta: hiperglucemia severa, cetoacidosis, coma hiperosmolar no cetósico e infecciones severas por diversos agentes. Las complicaciones crónicas se manifiestan alrededor de los 10 años de padecer la DM, y se clasifican en microangiopáticas, macroangiopáticas y neuropáticas.²

Esta enfermedad ocupa el cuarto lugar, a nivel nacional, como causa de muerte y en ciertos grupos de edades el primer lugar; la prevalencia de mortalidad es de aproximadamente 8% cuando se incluyen individuos mayores de 15 años, y alrededor de 10% cuando se incluyen únicamente los mayores de 30 años. Los datos acumulados sugieren fuertemente que la migración del campo a la ciudad constituye uno de los factores de riesgo más importantes en la aparición de la diabetes.³

Al hablar de la Neuropatía Diabética Autonómica Cardiovascular (NDAC), se debe considerar al control neural de la función cardíaca. La función del sistema nervioso autónomo es de importancia vital para la regulación momento a momento de la frecuencia y contractilidad cardíaca y de la capacidad y resistencia del lecho vascular. Estas funciones influyen en el gasto cardíaco, distribución en el flujo sanguíneo y en la presión arterial.⁴ La regulación neural es capaz de producir cambios significativos y considerables en la función cardiocirculatoria en unos cuantos segundos, mucho antes de que otros mecanismos de acción más lentos tengan algún efecto, como aquéllos mediados por estímulos metabólicos, catecolaminas circulantes, endotelinas y el sistema renina-angiotensina-

aldosterona. El nervio vago (sistema nervioso parasimpático) proporciona una innervación importante de los nodos senoauriculares y aurículo-ventriculares, y en menor cantidad sobre el miocardio.⁵

En la NDAC, el daño sobre los nervios autonómicos se produce por alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos y grasas. La deficiencia de insulina es el motivo de que se liberen ácidos grasos del nervio periférico,⁶ lo cual afecta la mielina; el metabolismo del nervio periférico depende de la oxidación de la glucosa y no es regulada por la insulina ni la concentración de glucosa. Hay varios factores que intervienen en la patogenia:^{7,8} a) hipótesis de la acumulación del sorbitol, b) hipótesis de la deficiencia de mioinositol, c) vinculación de ambos, d) glucosilación no enzimática de las proteínas y e) daño del transporte axoplásmico. Una manifestación grave de la NDAC es el síndrome de denervación cardíaca (*cuadro I*). Su prevalencia e historia natural no es clara. Se manifiesta por una frecuencia cardíaca fija entre 80 y 90 lpm, que no varía con el estrés, ejercicio, sueño, etc. Existen pruebas indirectas para valorar la función del sistema nervioso autónomo cardiovascular. Éstas consisten en utilizar la respuesta de un mecanismo reflejo cardiovascular a maniobras específicas capaces de estimular o inhibir la acción del sistema simpático o parasimpático ya sea aislado o en conjunto.⁹

Cuadro I. Consecuencias del síndrome de denervación cardíaca.

Aumento de la incidencia de muerte súbita
Aumento del infarto e isquemia miocárdica silente
Aumento de la incidencia de arritmias cardíacas
Intolerancia al ejercicio
Labilidad cardíaca durante la anestesia
Hipersensibilidad a determinados fármacos (novocaína con noradrenalina)
Disminución del tiempo de supervivencia después de un infarto miocárdico
Aumento de la morbilidad durante el embarazo
Pronóstico inferior de supervivencia a 5 años
Hipotensión ortostática

En la actualidad el fibrinógeno plasmático (FB) es considerado como un poderoso e independiente factor de riesgo cardiovascular.¹⁰ Los lípidos séricos son otro factor importante. En la diabetes son frecuentes las anomalías de las lipoproteínas, estas alteraciones contribuyen significativamente en el desarrollo de sus complicaciones. Entre los defectos estructurales de las lipoproteínas tenemos la glucosilación de las apoproteínas y un incremento de la fracción no esterificada de las lipoproteínas de muy baja densidad.²

El proceso ateroscleroso en los individuos diabéticos es más común; se manifiesta en edades más tempranas, avanza rápidamente y proporcionalmente afecta más a la mujer que al hombre. Su desarrollo está ligado al inicio de un evento trombótico, siendo la hiperglucemia la causa patogénica de trombofilia, por lo que individuos diabéticos tienen acontecimientos tromboembólicos más rápidamente.^{11,12}

Diversos estudios epidemiológicos demuestran que la coexistencia de otros factores de riesgo coronario, como el tabaquismo, la hipertensión arterial y la hipercolesterolemia, no son suficientes para explicar la mayor prevalencia y severidad del proceso ateroscleroso en el paciente diabético.¹³

Por lo anterior se puede considerar un modelo que asocie los niveles de fibrinógeno y lípidos séricos elevados con los estados disautonómicos cardiovasculares en la DMNID, los cuales conlleven a muerte prematura.

Antecedentes

Las primeras descripciones de la NDAC datan de la década de los años 50 y 60, con los trabajos de Nathalielsz y Ross. Es un trastorno de la inervación simpática y parasimpática del aparato cardiovascular que se encuentra englobada dentro de las complicaciones diabética de dicho aparato. Las manifestaciones más frecuentes consisten en alteraciones de la frecuencia cardíaca, las cuales están representadas por taquicardia sinusal sostenida en

reposo, misma que no se modifica con los estímulos fisiológicos habituales como la maniobra de Valsalva, inmersión en agua fría, estrés mental, masaje carotídeo y ortostatismo.^{14,15}

Ewing y cols.,¹⁵ han sugerido que la secuencia de daño autonómico empieza con pérdida de la sudoración en los pies, impotencia, disfunción vesical y progresivamente alcanza anormalidades en los reflejos cardiovasculares, teniendo como estadios finales a la hipotensión postural. Esta secuencia no es evitable. Sin embargo, los pacientes sintomáticos son raros. Una estadística reciente en Inglaterra indica que 16% de los diabéticos tipo I y II, presentan respuestas autonómicas alteradas.¹⁶

La neuropatía en el diabético, tiene implicaciones importantes; estos pacientes tienen mal pronóstico cuando están sintomáticos. Se ha descrito que ellos presentan mayor riesgo de morir tempranamente, en relación con los diabéticos que no tienen sintomatología y sus pruebas autonómicas son normales.¹⁷ Sin embargo, no se puede concluir nada al respecto, puesto que muchos de los pacientes presentaron concomitantemente nefropatía y por lo tanto el impacto de la neuropatía aislada no se conoce.

En lo que respecta al fibrinógeno, al menos cinco estudios epidemiológicos recientes de gran escala han documentado a las concentraciones elevadas del fibrinógeno plasmático como un factor plausible de riesgo cardiovascular. Adicionalmente, los estudios de Gothenburg, Northwick Park y Framingham, no demuestran una asociación significativa entre el colesterol y el fibrinógeno. De acuerdo a estos estudios, los niveles elevados de fibrinógeno representan un factor de riesgo cardiovascular independiente, a pesar de concentraciones normales y/o elevadas del colesterol.¹⁸⁻²¹

Justificación

La NDAC es una complicación tardía frecuente, poco estudiada, con sintomatología vaga y signos difíciles de detectar por exámenes físicos de ruti-

na, de la cual se puede hacer diagnóstico temprano, utilizando pruebas simples no invasivas y el apoyo de la patología clínica. Hasta donde nos fue posible documentar, no existen estudios que asocien variables metabólicas (lípidos séricos y fibrinógeno plasmático) con la presencia de disautonomía cardiovascular.

La atención del paciente diabético complicado tiene un fuerte impacto económico y social. Hasta el momento, no se ha encontrado el papel que juegan las cantidades inadecuadas de FB y lípidos séricos en el desarrollo de complicaciones micro y macrovasculares; y su contribución con estados de alteración autonómica cardiovascular que presentan los portadores de DMNID. Así mismo, no se ha explorado si existen diferencias en la respuesta de la frecuencia cardíaca a maniobras evaluadoras del Sistema Nervioso Autónomo, entre hombres y mujeres.

El objetivo del estudio fue establecer asociación de los lípidos séricos y el fibrinógeno plasmático con alteraciones en la función autonómica cardiovascular en individuos con DMNID de más de cinco años de evolución. Al tiempo de conocer el estado de salud actual, manifestaciones clínicas de disautonomía, y tratar de establecer la asociación de los valores ob-

tenidos de lípidos plasmáticos y fibrinógeno sérico con la presencia de disautonomías.

Material y métodos

El estudio fue de carácter clínico, transversal y prospectivo, en el que participaron 100 individuos de uno u otro sexo seleccionados con los criterios de inclusión consignados en el *cuadro II*, (25 varones y 25 mujeres con diabetes mellitus no insulino dependiente; 25 hombres y 25 mujeres sanos, como controles), fueron asignados a cuatro grupos, participaron voluntariamente y, bajo los criterios del código de Helsinki, se les informó de los alcances y objetivos del estudio.

La *n* obtenida, se calculó a partir de la varianza, que con base en estudios pilotos presentaron las cinco pruebas evaluadoras de la función autonómica cardiovascular, así como de los lípidos séricos y el FB. Los estudios se efectuaron en la Cd. de León, Gto., localizada a 1,840 m, sobre el nivel del mar, con una temperatura de 20 ± 2 grados centígrados, 40% de humedad relativa y una presión barométrica de 620 mmHg. Las maniobras experimentales se llevaron a cabo con horario de 8:30 a 12:00 horas.

Cuadro II. Criterios de inclusión.

Diabéticos no insulino dependiente

1. Edad: 40 a 65 años
2. DMNID de 5 a 12 años de evolución, clínicamente diagnosticados
3. Bajo control dietético y/o hipoglucemiantes orales
4. Sin tratamiento con insulina
5. Ausencia de: a) Neuropatía, b) Nefropatía: evidenciada por microalbuminuria 20 mg/L, creatinina sérica menor de 1.5 mg/dL, infección de vías urinarias, urolitiasis u otra enfermedad renal, c) Retinopatía, d) Hipertensión arterial sistólica, e) Cardiopatía, f) Vasculopatía.
6. Antecedentes negativos de tabaquismo.
7. Sin uso de anticonceptivos en los últimos dos años.
8. Sin ingesta de medicamentos que interfieran con la función autónoma como: nitritos, fenotiacidas, diuréticos, antidepresivos tricíclicos y antihipertensivos.
9. Sin presencia de procesos infecciosos o comorbilidad médica o quirúrgica.

Controles

1. Individuos aparentemente sanos, a los cuales se parearon, en lo posible, por edad e índice de masa corporal.

Se les citó en dos ocasiones. En la primera se realizó la historia clínica dirigida a detectar padecimientos cardiovasculares, pulmonares, renales y cualquier otra enfermedad que pudiera interferir con las variables a investigar. En la segunda se les realizaron las maniobras autonómicas. A los sujetos se les recomendó que un día anterior a la cita, no ingirieron sal, café o bebidas alcohólicas, desayunar algo ligero e informarnos sobre estrés físico y/o mental previo y al momento de realizar las maniobras.

Les fueron colocados cuatro electrodos en las extremidades superiores e inferiores, para registro continuo a través de un electrocardiógrafo H. Packard monocanal para 12 derivaciones. Se efectuaron cinco tipos de maniobras autonómicas:

1. **Reposo supino:** el paciente en decúbito dorsal permaneció monitorizado por cinco minutos. La frecuencia cardiaca de más de 90 latidos por minuto fue considerada como anormal.

2. **Inspiración/expiración:** se pidió al participante que efectuara una inspiración profunda por cinco segundos, seguida por una expiración forzada por igual tiempo. La frecuencia cardiaca se registró antes, al final de la maniobra y a los 30 segundos posteriores a dicho procedimiento. El índice E/I se calculó para el valor medio del intervalo R-R más largo, para cada expiración y el intervalo R-R más corto de cada inspiración. La variación de la frecuencia cardiaca se consideró como normal si es mayor de 15 latidos por minuto, en el límite si está entre 10 y 15, y anormal si es menor que 10.

3. **Valsalva:** se indicó al sujeto soplar la manguera de un manómetro anerode por tres ocasiones, a partir de las cuales se registró su máxima expiración. Posteriormente se le pidió que sostuviera a 40 mmHg la aguja de dicho manómetro durante 15 segundos. La frecuencia cardiaca se registró de igual manera. Los individuos saludables normalmente presentan taquicardia y vasoconstricción periférica durante el esfuerzo. El índice Valsalva fue: intervalo R-R más corto ≥ 1.21 como normal y < 1.21 como anormal.^{22,23}

4. **Contracción isométrica de mano:** se invitó al participante a realizar una contracción isométrica contra un dinamómetro de manos (marca Lafayette Instruments), con su mano dominante, en tres ocasiones; se registró su máxima fuerza, de la cual se calculó el 70%, posteriormente se pidió sostener esta cifra durante 30 segundos. De igual manera se registró la frecuencia cardiaca.

5. **Ortostatismo:** maniobra predominantemente parasimpática, con un componente simpático tardío, después de adoptar la bipedestación. Se pidió a los pacientes adoptar la posición de pie lo más rápido posible (3 a 5 segundos) y permanecer así durante un minuto. El registro de frecuencia cardiaca se realizó antes de la maniobra terminado el primer minuto de posición ortostática y 30 segundos después de terminada la maniobra. El índice 30:15 de la respuesta de la frecuencia cardiaca a la bipedestación se evaluó. Un índice < 1.03 se definió como anormal ($C-B/A \times 100$, donde A = intervalo R-R en reposo, B = intervalo R-R más corto y C = intervalo R-R más largo).²⁴⁻²⁶

En la segunda cita el paciente acudió al laboratorio clínico con un ayuno de 12-14 horas, se recolectaron muestras sanguíneas después de 10 minutos de haber permanecido sedente; para la evaluación de: glucosa (GI), hemoglobina glucosilada (HbA1c), urea (U), creatinina (Cr), colesterol (CT), triglicéridos (TG), colesterol de lipoproteínas de alta densidad (C-LAD), de baja densidad (C-LBD), y cálculo de lipoproteínas de muy baja densidad (LMBD); fibrinógeno (FB) y microalbuminuria. Las determinaciones de los lípidos se efectuaron por técnica enzimática y medidos por espectrofotometría en un autoanalizador (Alcyon de Abbott). El FB se estudió por técnica electromagnética con reactivos de Diagnóstica Stago, y procesados en el equipo ST4.

La microalbuminuria se detectó a través de tiras reactivas para la determinación semicuantitativa inmunoquímica Micral-test. Los coeficientes de variación intraensayo fueron de 1.2, 3.3, 1.8, 2 y 3.8% para CT, TG, C-LAD, C-LBD y FB, respectivamente.

Se utilizaron los procedimientos de estadística descriptiva $\bar{X} \pm DE$, para la descripción de las variables cuantitativas del estudio. Análisis de varianza de una y dos vías, con Post-Hoc de Tukey, se empleó para distinguir diferencias entre los cuatro grupos. A través del modelo de χ^2 se buscó asociación entre los estados disautonómicos y la presencia de niveles inadecuados de los lípidos y el FB. La correlación fue empleada para asociar las alteraciones de la función autonómica cardiovascular con las variables físicas y sociales, hematológicas y fases de las maniobras autonómicas. El nivel de significancia estadística se fijó a una $p < 0.05$.

Resultados

Dentro de las características sociales de los participantes, el ingreso mensual se ubicó de 4 a 6 salarios mínimos para los controles hombres y 1 a 3 salarios mínimos para el resto de participantes. De la información recabada por medio de la historia clínica destaca, que los pacientes diabéticos presentaron mayor porcentaje de antecedentes diabéticos que los controles; obesidad, hipertensión y oncológicos también ocuparon los primeros lugares. Todos los participantes refirieron cierto grado de tensión/ansiedad; así como un promedio de sueño de 6.5 horas. Las intervenciones quirúrgicas y fracturas predominaron como antecedentes personales patológicos. Así mismo, en lo referente a Interrogatorio por aparatos y sistemas, los sujetos diabéticos presentaron mayores molestias; en aparato digestivo, pirosis, constipación y dispepsia fueron más frecuentes. En el urinario, la poliuria. Cardiovascular, acúfenos, fosfenos y várices. En sistema nervioso, la depresión fue más predominante en las mujeres que en los varones. En lo referente a órganos de los sentidos, las cataratas estuvieron presentes en 12% de los participantes diabéticos, así como los trastornos visuales; mientras que las mujeres diabéticas tuvieron 16% de trastornos auditivos.

En lo referente a dieta, ejercicio y tratamiento farmacológico en los pacientes diabéticos, se encontró que tanto los pacientes masculinos como femeninos seguían dieta prescrita para su padecimiento. El ejercicio leve lo practican 52% de los hombres y 56% de las mujeres. De los varones 28% realiza ejercicio moderado; así mismo, el sedentarismo fue más frecuente en el grupo de participantes diabéticas (44%). En cuanto al tratamiento medicamentoso, los hipoglucemiantes orales del grupo de las sulfonilureas es seguido en 72% de los hombres y 86% de las mujeres; el resto no ingiere hipoglucemiantes orales.

Los cuadros IIIa y IIIb muestran las características físicas de los participantes masculinos y femeninos respectivamente, valores $\bar{X} \pm DE$. Todos ellos se encontraron entre la cuarta y sexta década de la vida. No existió diferencia significativa entre ellos. La estatura se reportó con diferencias significativas entre los participantes, valores más altos para los hombres así como el índice de masa corporal (IMC), sólo en las mujeres ($p = 0.001$). La evolución de la diabetes fue de 7.8 ± 0.59 años, para hombres y de 6.7 ± 0.35 para las mujeres.

En los cuadros IVa y IVb se pueden apreciar las características hemáticas de los sujetos masculinos y femeninos, respectivamente. El nivel de glucemia fue significativamente más alto en los diabéticos que en los controles, presentando mayores cifras las diabéticas (177.4 ± 6.51 mg/dL vs. diabéticos 162.8 ± 6.5 mg/dL). Las cifras de hemoglobina glucosilada determinadas en los diabéticos presentaron valores de $9.0 \pm 0.24\%$ para los hombres, y $8.6 \pm 0.31\%$ para las mujeres. El colesterol aunque sobrepasó los valores de idealidad establecidos en los diabéticos, no existió diferencia estadísticamente significativa con los grupos controles ($p < 0.05$). En los valores de TG se documentaron valores intermedios para los controles (150 ± 9.59 , 125 ± 4.9 mg/dL), y altos en el grupo de diabéticos (208 ± 4.5 , 183 ± 11.2 mg/dL), hombres y mujeres, respectivamente, ($p < 0.05$).

El C-LAD fue significativamente más alto en los controles (39.7 ± 1.43 , 49.2 ± 1.59), que en los

diabéticos, ($p < 0.05$). El C-LMBD y el C-LBD, fueron más altos en el grupo de diabéticos, pero sin mostrar diferencias estadísticamente significativas con los grupos controles. Las cifras más altas de FB las exhibieron el grupo de diabéticos (412.0 ± 11.61 mg/dL), y diabéticas (396.0 ± 11.6 mg/dL); cabe destacar que las mujeres controles presentaron mayores cifras de FB, en comparación con los controles masculinos (357 ± 5.1 vs. 263 ± 6.9 mg/dL), respectivamente; se encontró diferencia estadísticamente significativa sólo entre participantes masculinos ($p = 0.0001$).

Los cuadros Va y Vb muestran la respuesta de la frecuencia cardiaca a la maniobra de inspiración/ espiración en los participantes masculinos y femeninos, respectivamente. En la fase de control premaniobra, los diabéticos tuvieron valores promedio menor que su grupo control (62 ± 0.81 vs. 64

± 0.51) ($p < 0.05$); al término de la fase inspiratoria, los controles disminuyeron un latido cardiaco, mientras que los diabéticos aumentaron tres latidos; al efectuar la fase espiratoria, los controles incrementaron siete latidos, mientras que los diabéticos nueve latidos. En el periodo de recuperación, el grupo de diabéticos tuvo cuatro latidos más, en relación al valor inicial de la maniobra, en tanto que el grupo control tuvo una disminución de un latido. En lo que respecta a los participantes femeninos, tuvieron un comportamiento semejante, encontrando diferencia estadísticamente significativa con el grupo control en la premaniobra y a los 30" de finalizada la maniobra.

Las cuadros VIa y VIb muestran la respuesta de la frecuencia cardiaca a la maniobra de Valsalva, en los hombres y mujeres participantes. Las cifras de frecuencia cardiaca fueron diferentes entre los cuatro

Cuadro IIIa. Características físicas en los participantes masculinos.

Variable	Diabéticos (n = 25)	Controles (n = 25)	p < 0.05
Edad (años)	52.0 ± 1.63	52.0 ± 1.63	NS
Peso (kg)	73.0 ± 1.43	72.0 ± 1.63	NS
Estatura (cm)	166.0 ± 1.22	168.0 ± 0.61	0.0001
IMC (kg/m ²)	26.5 ± 0.41	25.6 ± 0.59	NS
Evolución de la diabetes (años)	7.8 ± 0.59	—	—

Valores $\bar{X} \pm DE$, IMC = Índice de masa corporal, NS=No significativo.

Cuadro IIIb. Características físicas en los participantes femeninos.

Variable	Diabéticas (n = 25)	Controles (n = 25)	p < 0.05
Edad (años)	49.0 ± 1.43	47.0 ± 1.02	NS
Peso (kg)	62.0 ± 2.04	61.0 ± 1.22	NS
Estatura (cm)	151.0 ± 1.02	158.0 ± 1.02	0.0001
IMC (kg/m ²)	27.6 ± 0.87	24.3 ± 0.49	0.001
Evolución de la diabetes (años)	6.7 ± 0.35	—	—

Valores $\bar{X} \pm DE$, IMC = Índice de masa corporal, NS=No significativo.

Cuadro IVa. Valores de las variables hematológicas en los participantes masculinos.

Variable	Diabéticos (n = 25)	Controles (n = 25)	p <0.05
Glucosa (mg/dL)	162.8 ± 6.51	67.6 ± 1.69	0.0001
Urea (mg/dL)	51.0 ± 3.26	32.0 ± 1.43	0.0001
Creatinina (mg/dL)	0.9 ± 0.01	0.8 ± 0.01	0.005
Triglicéridos (mg/dL)	208.0 ± 4.49	150.0 ± 9.59	0.002
Colesterol (mg/dL)	220.0 ± 15.10	07.0 ± 4.69	NS
C-LAD (mg/dL)	34.8 ± 1.43	39.7 ± 1.43	0.0002
C-LBD (mg/dL)	136.0 ± 2.24	131.0 ± 7.55	NS
C-LMBD (mg/dL)	43.4 ± 5.86	39.7 ± 3.57	NS
HbA1c (%)	9.0 ± 0.24	6.0 ± 0.20	0.001
Fibrinógeno (mg/dL)	412.0 ± 11.61	263.0 ± 6.94	0.0001
Microalbuminuria (mg/l)	4.8 ± 2.90	2.4 ± 1.35	NS

Valores $\bar{X} \pm DE$, C-LAD = Colesterol en lipoproteínas de alta densidad, C-LBD= Colesterol en lipoproteínas de baja densidad, C-LMBD= Colesterol en lipoproteínas de muy baja densidad, HbA1c= Hemoglobina glucosilada, NS= No significativo.

Cuadro IVb. Valores de las variables hematológicas en los participantes femeninos.

Variable	Diabéticas (n = 25)	Controles (n = 25)	p <0.05
Glucosa (mg/dL)	177.4 ± 6.51	84.9 ± 1.41	0.0001
Urea (mg/dL)	26.0 ± 1.28	26.0 ± 1.12	NS
Creatinina (mg/dL)	00.7 ± 0.02	00.7 ± 0.04	0.03
Triglicéridos (mg/dL)	183.0 ± 11.22	125.0 ± 4.90	0.0002
Colesterol (mg/dL)	203.0 ± 7.75	198.0 ± 4.08	NS
C-LAD (mg/dL)	47.1 ± 1.82	49.2 ± 1.59	NS
C-LBD (mg/dL)	119.0 ± 7.55	123.0 ± 4.29	NS
C-LMBD (mg/dL)	35.5 ± 2.02	25.3 ± 1.00	0.002
HbA1c (%)	8.6 ± 0.31	6.2 ± 0.16	0.001
Fibrinógeno (mg/L)	396.0 ± 11.61	357.0 ± 5.11	NS
Microalbuminuria (mg/L)	3.6 ± 2.26	—	NS

Valores $\bar{X} \pm DE$, C-LAD = Colesterol en lipoproteínas de alta densidad, C-LBD= Colesterol en lipoproteínas de baja densidad, C-LMBD= Colesterol en lipoproteínas de muy baja densidad, HbA1c= Hemoglobina glucosilada NS= No significativo.

grupos, al inicio de la maniobra. Al final de la espiración, los diabéticos de ambos sexos incrementaron 13 latidos, mientras que los controles varones aumentaron 16 latidos y las mujeres controles 13. El menor valor observado en el grupo de diabéticas en la fase de recuperación de la maniobra fue significativamente diferente a los registrados en los otros tres grupos, (65 ± 91.02 , $p = 0.005$).

La respuesta de la frecuencia cardiaca, durante la maniobra de Presión de Mano, se exhibe en

los cuadros VIIa y VIIb. Durante la pre-maniobra, los sujetos masculinos mostraron cifras semejantes (66 ± 1.02 y 64 ± 0.81), diabéticos y controles, respectivamente; al finalizar la maniobra, los controles alcanzaron las cifras más altas, 18 latidos vs 11 latidos en los diabéticos. En la fase de recuperación, ambos grupos casi llegaron a los valores iniciales de frecuencia cardiaca, pero con una diferencia significativa $p = 0.01$. Respuesta similar se observó para el grupo de

mujeres participantes, destacando que durante la fase de recuperación, los controles sobrepasaron siete latidos de la cifra reportada al inicio de la maniobra.

Los cuadros VIIIa y VIIIb señalan los latidos por minuto logrados al minuto posterior a la adopción de la postura ortostática, de los participantes. Una vez transcurrido un minuto de permanecer de pie, se

Cuadro Va. Respuesta de la frecuencia cardiaca a la maniobra de inspiración/expiration en sujetos masculinos.

Fase (lpm)	Diabéticos (n = 25)	Controles (n = 25)	p <0.05
Control premaniobra	62 ± 0.81	64 ± 0.51	NS
Inspiración	65 ± 1.22	63 ± 1.22	NS
Espiración	71 ± 1.84	71 ± 1.63	NS
30" posmaniobra	66 ± 0.81	63 ± 1.02	NS

Valores $\bar{X} \pm DE$, lpm = Latidos por minuto.

Cuadro Vb. Respuesta de la frecuencia cardiaca a la maniobra de inspiración/expiration en sujetos femeninos.

Fase (lpm)	Diabéticas (n = 25)	Controles (n = 25)	p <0.05
Control premaniobra	63 ± 0.81	66 ± 0.81	0.02
Inspiración	62 ± 1.22	64 ± 1.02	NS
Espiración	69 ± 1.63	74 ± 1.22	NS
30" posmaniobra	63 ± 1.02	69 ± 1.43	0.001

Valores $\bar{X} \pm DE$, lpm = Latidos por minuto.

Cuadro VIa. Respuesta de la frecuencia cardiaca a la maniobra de Valsalva en sujetos masculinos.

Fase (lpm)	Diabéticos (n = 25)	Controles (n = 25)	p <0.05
Control premaniobra	65 ± 1.02	63 ± 1.22	NS
Final de la espiración	78 ± 2.24	79 ± 1.84	NS
30" posmaniobra	67 ± 1.02	65 ± 0.81	NS

Valores $\bar{X} \pm DE$, lpm = Latidos por minuto.

Cuadro VIb. Respuesta de la frecuencia cardiaca a la maniobra de Valsalva en sujetos femeninos.

Fase (lpm)	Diabéticas (n = 25)	Controles (n = 25)	p <0.05
Control premaniobra	63 ± 1.02	66 ± 1.43	NS
Final de la espiración	76 ± 2.04	79 ± 1.63	NS
30" posmaniobra	65 ± .02	71 ± 1.84	0.005

Valores $\bar{X} \pm DE$, lpm = Latidos por minuto.

apreciaron incrementos en la frecuencia cardiaca, de 22 y 14 latidos, para los diabéticos masculinos y femeninos, 12 y 10 latidos, para los controles, respectivamente, ($p < 0.05$). Se encontró diferencia significativa en la fase pre-maniobra, entre diabéticos y controles masculinos, $p = 0.0003$. Los valores reportados a los 30 segundos después de pasado el minuto ortostático, muestran disminuciones de cuatro latidos para los hombres diabéticos y controles; ocho latidos para las diabéticas, y un incremento de tres latidos para las mujeres controles; respecto a las cifras obtenidas durante el primer minuto ortostático.

En las pruebas de función autonómica cardiovascular, realizadas con un total de 500 maniobras (100 en reposo supino, 100 inspiración/espriación, 100 Valsalva, 100 prensión de mano, y 100 ortostáticas), se encontró que 11 participantes diabéticos presentaron alteración en la maniobra de reposo supino, 12 en la inspiración/espriación, 14 en la de Valsalva, 10 en la prensión de mano y 12 en el ortostatismo. En el caso de las mujeres diabéticas 12 para la primera, 7 para la segunda, 18 para la terce-

ra, 9 para la cuarta y 12 para la quinta maniobra. Los controles también presentaron alteraciones en Valsalva y Ortostatismo; 2 y 3 para hombres, y 1 y 2 para mujeres, respectivamente. La maniobra de Valsalva, seguida de la Ortostática, resultaron ser las más sensibles en los pacientes; reportando 72% para mujeres, 56% para hombres; 48% para ambos sexos, respectivamente, de porcentajes de alteraciones. En lo que respecta a la frecuencia de NDAC por sexo se encontró una predominancia en el grupo de varones diabéticos (48%), en comparación con 32% en las diabéticas.

Al buscar la asociación de las variables hemáticas con las alteraciones en la función autonómica cardiovascular en mujeres y hombres diabéticos, mediante el modelo de χ^2 , se encontró asociación con los valores de TG, CT, C-LBD y HG ($\chi^2 = 10.32, 7.3, 11.88$ y 8.36 ; $p < 0.05$) respectivamente para el grupo de mujeres. Los diabéticos varones mostraron asociaciones significativas con la urea, C-LAD, C-LBD, C-LMBD, HG y fibrinógeno ($\chi^2 = 16.11, 13.47, 10.53, 16.11, 6.58$), respectivamente.

Cuadro VIIa. Respuesta de la frecuencia cardiaca a la maniobra de presión de mano en sujetos masculinos.

Fase (lpm)	Diabéticos (n = 25)	Controles (n = 25)	p <0.05
Control premaniobra	66 ± 1.02	64 ± 0.81	NS
Final de la maniobra	77 ± 1.84	82 ± 1.63	NS
30" posmaniobra	67 ± 1.02	62 ± 1.02	0.01

Valores $\bar{X} \pm DE$, lpm = Latidos por minuto.

Cuadro VIIb. Respuesta de la frecuencia cardiaca a la maniobra de presión de mano en sujetos femeninos.

Fase (lpm)	Diabéticas (n = 25)	Controles (n = 25)	p <0.05
Control premaniobra	64 ± 1.02	65 ± 1.22	NS
Final de la maniobra	77 ± 1.84	82 ± 1.84	NS
30" posmaniobra	67 ± 1.02	72 ± 1.02	NS

Valores $\bar{X} \pm DE$, lpm = Latidos por minuto.

Cuadro VIIIa. Valores de la frecuencia cardiaca a la maniobra ortostática en sujetos masculinos.

Fase (lpm)	Diabéticos (n = 25)	Controles (n = 25)	p <0.05
Control premaniobra	62 ± 0.81	52 ± 1.02	0.0003
1er. min. ortostatismo	74 ± 0.81	74 ± 0.81	NS
30" del ortostatismo	70 ± 1.02	70 ± 0.81	NS

Valores $\bar{X} \pm DE$, lpm = Latidos por minuto.

Cuadro VIIIb. Valores de la frecuencia cardiaca a la maniobra ortostática en sujetos femeninos.

Fase (lpm)	Diabéticas (n = 25)	Controles (n = 25)	p <0.05
Control premaniobra	63 ± 0.81	63 ± 1.02	NS
1er. min. ortostatismo	73 ± 0.81	77 ± 0.81	NS
30" del ortostatismo	69 ± 1.22	76 ± 1.63	NS

Valores $\bar{X} \pm DE$, lpm = Latidos por minuto.

232

Utilizando el modelo de correlación, se procedió a realizar la asociación de la alteración en la función autonómica cardiovascular con las variables físicas, sociales, hematológicas, así como las fases de las maniobras autonómicas. Se encontró que el sexo, condición/sexo y peso correlacionaron positivamente, mientras que la escolaridad y la dieta lo hicieron negativamente ($p < 0.05$). El *cuadro IX* exhibe las variables hematológicas, con una correlación positiva para la creatinina, TG y C-LMBD; y una negativa para el C-LAD. En las maniobras se encontró una correlación positiva para la frecuencia cardiaca inicial en el reposo supino, Valsalva y presión de mano ($r = 0.34, 0.20, 0.38, 0.37$); así mismo, se correlacionó negativamente la frecuencia cardiaca 30" terminada la maniobra de inspiración/expiration y Valsalva ($r = -0.28$ y -0.23), respectivamente.

Discusión

Los resultados del presente estudio indican que los enfermos de DMNID presentan mayor prevalencia de alteraciones en las maniobras evaluadoras

de la integridad autonómica del corazón, que individuos controles de similar edad; de los cuales el mayor porcentaje correspondió a los hombres (48%), mientras que las mujeres se reportaron en 32%. Por lo anterior, es posible documentar una alteración en las interacciones simpático-parasimpáticas en diabéticos de más de cinco años de enfermedad.

Puesto que la obesidad y la hipertensión arterial se han considerado factores que pueden influir en las respuestas de la frecuencia cardiaca a diversas

Cuadro IX. Asociación de la alteración en la función autonómica cardiovascular con las variables hematológicas en personas con DMNID.

Variable	r
Creatinina	0.42
Triglicéridos	0.22
C-LAD	-0.35
C-LMBD	0.22

C-LAD = Colesterol en lipoproteínas de alta densidad,
C-LMBD = Colesterol en lipoproteínas de muy baja densidad.

pruebas provocadoras para evaluar la integridad del sistema nervioso autónomo,^{25,26} se tuvo especial atención en que los participantes del estudio fueran no obesos y normotensos. Otras variables que fueron controladas fueron las horas de sueño (= 6.5 horas), y la hora de ejecución (8:00 a 10:00 horas), ya que estas condiciones afectan significativamente las maniobras.²⁷ Todos los controles fueron normotensos.

A la mayoría de los participantes, dada su condición social y cultural, se les ubica con un estrés socio-económico importante, el cual pudiera intervenir con las variables estudiadas. De los hombres y mujeres diabéticos 44 y 48%, respectivamente, manifestaron la existencia de familiares con algún tipo de enfermedad cardiovascular; mientras que en los controles sólo 24 y 28% expresaron la existencia de alguna de estas patologías en sus antecedentes heredofamiliares. Este hecho nos indica la poderosa relación de la herencia con la presencia de anormalidades metabólicas, de las que la DM es una manifestación.^{27,28}

Las cinco maniobras para evaluar la integridad del sistema nervioso autónomo, de acuerdo a la metodología descrita^{9,17,27,29} demostraron:

1. **Reposo supino:** 44% de los varones diabéticos y 48% de las mujeres diabéticas tuvieron periodos de taquicardia, de más de 10 latidos por minuto de su frecuencia cardiaca basal, por lo que la maniobra les fue calificada como anormal. Ellos exhibieron un predominio en su sistema nervioso simpático, en una prueba de predominio parasimpático.

2. **Inspiración/expiración:** durante la inspiración todos disminuyen de 1 a 2 latidos cardiacos, a excepción de los diabéticos varones que incrementaron tres latidos. En la fase de recuperación, todos regresan a sus valores basales de frecuencia cardiaca a excepción de los diabéticos y controles masculinos que sostuvieron cuatro y tres latidos cardiacos por encima del basal. Los datos indican una respuesta atenuada de la frecuencia cardiaca durante la expiración, producida por una hiporrespuesta del sistema simpático sostenida en el gru-

po de diabéticos. Este hecho parece indicar que existe una atenuación en las interacciones de las dos ramas autonómicas una vez que ha cesado el estímulo; el estudio tiene la limitante del periodo breve de observación que se tuvo, indicando la necesidad de alargar el periodo de observación para caracterizar la dinámica en el tiempo que siguen los ajustes cardiovasculares en el lapso de recuperación post-estímulo.

3. **Valsalva:** se evaluaron las fases 3 y 4 del procedimiento, en los cuatro grupos existió un aumento en la frecuencia cardiaca al final de la expiración. Los controles exhibieron el mayor incremento de latidos por minuto (16 vs 13 de los sujetos diabéticos). Esta maniobra detectó 56 y 72% de anormalidades en hombres y mujeres diabéticas, respectivamente. La prueba demostró, por tanto, tener la suficiente sensibilidad para detectar cambios tempranos.

4. **Presión de mano:** los mayores incrementos de latidos por minuto fueron observados en los controles (18 vs 11 lpm). Después de los 30 segundos terminada la maniobra ninguno de los participantes regresó a los valores basales. El 40 y 36% de sujetos diabéticos masculinos y femeninos, presentaron alteración de la frecuencia cardiaca a esta maniobra. Los datos obtenidos parecen indicar que el grupo de diabéticos con menos de 10 años de evolución de su enfermedad tiene una mayor reactividad que el grupo control, ante un estímulo de naturaleza simpática.

5. **Ortostatismo:** el cambio al primer minuto de la bipedestación produjo en los participantes un aumento de 22 latidos en los controles y 12 latidos para los diabéticos. El tiempo de duración de la prueba es suficiente para detectar cambios en las interacciones simpático-vagales. Los datos recabados indicaron una menor respuesta en el grupo de diabéticos, quienes presumiblemente presentan una hiporreactividad a esta maniobra que cotidianamente el hombre emplea varias veces durante el día. Encontramos 48% de anormalidades en esta maniobra, en los sujetos diabéticos de menos de 10 años de evolución.²⁹

Con el objetivo de explorar el estado del metabolismo de lípidos se cuantificaron los niveles de colesterol, triglicéridos, lipoproteínas de alta, baja y muy baja densidad; así como la glucosa y HgA1c.³⁰ Los niveles de colesterol (*Cuadros IVa y IVb*) fueron más altos en el grupo de diabéticos (220 ± 15.10 para hombres y 203 ± 7.75 para mujeres) que en los controles (207 ± 4.69 y 198 ± 4.08). Los valores de triglicéridos también se encontraron elevados en los diabéticos, especialmente en los varones 208 ± 4.49 vs 183 ± 11.22 de las mujeres. Para los controles hombres y mujeres, respectivamente, 150 ± 9.59 y 125 ± 4.90 ; lo anterior representó una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos, con una $p < 0.05$. Recientemente se ha descrito que niveles elevados de triglicéridos, acompañados de niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad, se relacionan con trombogénesis, lo cual constituye un factor de riesgo cardiovascular.³¹ Las lipoproteínas de alta densidad se encontraron bajas en los diabéticos y controles masculinos (34.8 ± 1.43 y 39.7 ± 1.43), en comparación con las participantes femeninas. Este hallazgo se explica por los niveles persistentemente elevados de glucosa sérica, lo que favorece la glucosilación de diferentes proteínas, como sería el caso de la HgA1c y del C-LAD.³¹⁻³³ De esta forma, los niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad afectan el transporte en reversa de lípidos y aceleran el proceso de aterosclerosis, al conducir periféricamente los elementos grasos. Recientemente se describió que la hiperinsulinemia puede acompañar a diferentes manifestaciones en el metabolismo, entre las que destacan: alteraciones en los lípidos, plaquetas y factores de coagulación, imbalance entre la relación de prostaciclina y tromboxano, disregulación en la presión arterial, metabolismo de las células musculares lisas de las arteriolas y proliferación endotelial; todas ellas relacionadas con el fenómeno de la aterosclerosis y la formación de trombos. Diferentes autores han tratado de caracterizar estas alteraciones en los lípidos séricos y etiquetarlos como dislipidemias.³³⁻³⁵

Los niveles hemáticos de glucosa fueron significativamente más altos, como se esperaba, en el grupo de diabéticos, 162.8 ± 6.51 y 177.4 ± 6.51 , hombres y mujeres respectivamente. Los niveles de HgA1c se encontraron en menos de 10%.

Se determinaron los valores de FB en todos los participantes, encontrándose significativamente más elevado en el grupo de diabéticos varones respecto a sus controles (412.0 ± 11.61 vs 263.0 ± 6.94), y al grupo de mujeres (396 ± 11.61 vs 357 ± 5.11); sin embargo, 40% de diabéticos y 10% de los controles exhibieron valores no ideales de la variable estudiada. Los aumentos en el FB dan como resultado una elevada viscosidad en el plasma y un incremento en la agregación de glóbulos rojos.³⁴ Es probable que los niveles > 3.0 g/L se utilicen para definir un incremento en el riesgo de los eventos cardiovasculares.¹⁰ Las cifras de FB aumentan con el índice de masa corporal y con los niveles de glucosa en sangre, y son elevados en la diabetes; así mismo, la relación entre los altos niveles de fibrinógeno y un aumento en el riesgo de eventos cardiovasculares parece ser sinérgico con los riesgos de incremento de colesterol en suero y del incremento de la presión sanguínea.

Shihabi y cols.³⁵ midieron niveles de fibrinógeno por inmunoensayo en 70 diabéticos tipo II; por medio de una correlación de Spearman demostraron una correlación positiva estadísticamente significativa en pacientes con diabetes, entre niveles de fibrinógeno, glucosa, colesterol, hemoglobina glucosilada y frecuencia de excreción de albúmina. Estas relaciones sugieren que el aumento de FB puede ser otro marcador de enfermedad coronaria cardíaca encontrada en los diabéticos.

La enfermedad de las arterias coronarias es la causa más común de muerte en sujetos con DM; el riesgo incrementado por enfermedad cardiovascular en este grupo no puede ser totalmente atribuido a los factores de riesgo convencionales como los niveles lipídicos inadecuados. La naturaleza de los factores de riesgo responsables para este riesgo incrementado es desconocida. Investigaciones actuales comulgan con la

idea de que los niveles elevados de FB son un determinante importante del riesgo cardiovascular de hipercolesterolemia, hipertensión y diabetes, que merecen ser incluidos en el «perfil de riesgos cardiovasculares»; pues su impacto como un predictor independiente de enfermedad cardiovascular es similar que los reconocidos factores de riesgo.³⁶ En otro estudio realizado por Lee y cols.,³⁷ se encontraron asociaciones significativas entre la concentración de FB con la historia familiar de enfermedad cardíaca temprana, prevalencia de enfermedad vascular periférica, enfermedad cardíaca coronaria y la hipertensión. Sujetos con historia médica de diabetes o ataque previo tuvieron niveles plasmáticos de fibrinógeno mayores a aquellos sin ella, dichas asociaciones fueron más fuertes en el sexo masculino, hallazgo similar al encontrado en la presente investigación; ya que los niveles más elevados se encontraron en hombres diabéticos, con una significancia estadística de $p = 0.0001$.

Qizilbash *et al.*³⁸ identificaron a FB, CT, C-LAD y C-LBD, como factores de riesgo para el ataque isquémico transitorio y el ataque isquémico menor, aunque por extrapolación podrían ser también factores de riesgo para el ataque isquémico. Este patrón de resultados es similar al encontrado en la enfermedad cardíaca isquémica.

El mayor nivel de factores de riesgo cardiovasculares en diabéticos no explican completamente su mayor riesgo de secuelas cardiovasculares ateroscleróticas. Se ha postulado que este efecto podría derivarse de tendencias trombogénicas del estado diabético. El FB, por su influencia en la trombogénesis, flujo sanguíneo, viscosidad de sangre y distorsionabilidad de los eritrocitos, parecería ser un candidato razonable.²⁶ Otros estudios epidemiológicos postulan que el FB es un poderoso e independiente factor de riesgo cardiovascular, por lo que la hiperfibrinogenemia pudiera ser el eslabón perdido en la patogénesis de la enfermedad vascular en la diabetes mellitus no insulino dependiente, así como un predictor independiente de complicaciones cardiovasculares en la DM.³⁵⁻⁴⁰

Los datos del presente estudio indican una disreactividad de la frecuencia cardíaca en pacientes diabéticos de no más de 10 años de evolución, a cinco diferentes maniobras autonómicas. En la maniobra de inspiración/expiration, Valsalva y ortostatismo se encontró una hiporrespuesta, mientras que en la presión de mano se encontró una tendencia a la hiperrespuesta. Estos datos indican que en el paciente diabético, con estas características, es posible documentar alteraciones fisiológicas en el sistema nervioso autónomo. Las tres pruebas en las que se documentó una hiporrespuesta son indicadoras de actividad parasimpática; infiriendo con ello que el paciente diabético presenta daño en la rama parasimpática. La disminución de la actividad vagal y el aumento en la actividad simpática conducen a un imbalance autonómico que es factible de ser identificado, a pesar de no existir manifestaciones clínicas de disautonomía. O'Sullivan *et al.*¹⁷ encontraron que en 11 de 41 diabéticos sometidos a cinco diferentes maniobras autonómicas presentaron disautonomía. De ellos, 64% se documentó por sistema Holter de 24 horas isquemia silenciosa, que fue significativamente más alto que 4.1% documentado en los diabéticos sin disautonomía.

Aunque algunos autores cuestionan la asociación de disautonomía con isquemia miocárdica, actualmente se apoya la teoría de que un daño autonómico de corazón puede enmascarar cuadros de isquemia miocárdica, y por ello es importante la detección temprana de estas anomalías, para prevenir alteraciones futuras en el sistema cardiovascular del paciente diabético. Resultaría interesante conducir estudios longitudinales para intentar encontrar una relación entre la aparición de daño autonómico en el sistema cardiovascular y alteraciones en otros aparatos y sistemas.

Conclusiones

Los datos de la presente investigación indican que es posible identificar manifestaciones tempranas

de alteraciones en la integridad autonómica cardiovascular en estados de salud (como los participantes controles) y de enfermedad (como en los portadores de DMNID), con una exposición de 5 a 10 años de evolución. Se encontró una prevalencia de alteración en la función autonómica cardiovascular de 48% para los diabéticos varones y 32% para las mujeres diabéticas.

Una prevalencia de 40% de cifras elevadas de FB se encontró en los diabéticos. El colesterol, triglicéridos, lipoproteínas de alta y baja densidad, así como el FB (sólo en diabéticos masculinos), mostraron asociaciones significativas con el estado disautonómico cardiovascular. Parece ser que el sexo, peso corporal, la escolaridad y la dieta se correlacionan con la disautonomía cardiovascular. Es factible caracterizar en una muestra regional el estado de comorbilidad que guardan las variables del estudio, para favorecer la estratificación pronóstica de pacientes con DMNID a partir de lípidos séricos, FB y disautonomía cardiovascular.

Otros estudios prospectivos longitudinales son necesarios para establecer asociaciones más poderosas de estados de imbalance cardiovascular, con estados de comorbilidad (niveles inadecuados de lípidos séricos y FB).

Bibliografía

1. ADA: Clinical Practice Recommendations. *Diabetes Care* 1996; 19 (Supp 1): 1-57.
2. Lebovitz HE, Defronzo R, Genuth S. Dislipidemia- Síndrome de denervación cardíaca. En: *Tratamiento de la diabetes mellitus y sus complicaciones*. Ed. Marketing-Trends, 1ª. Edición 1991; 1,183-197, 313-318.
3. Rull JA et al. Epidemiología de la diabetes en México. Fundación Mexicana para la Salud. 1ª. Edición, 1995: 9-30.
4. Braunwald E. Heart disease. *A textbook of cardiovascular medicine*. 4th de. USA: WB Saunders Company; 1992.
5. Sonnenblick EH, Williams JF, Glick G. Studies on digitals. XV. Effects of cardiac glycosides on myocardial force/velocity relations in no failing human heart. *Circulation* 1996; 34: 532-40.
6. Ellemborg N. Diabetic neuropathy clinical aspects. *Metabolism* 1986; 35: 224-34.
7. Greene DA, Winegrad AL. *In vitro* studies of the substrates for energy production and the effects of insulin on glucose utilization in the neural components of peripheral nerve. *Diabetes* 1979; 28: 878-87.
8. Nolle S, Bernstein M, Grenne A et al. Polyol pathway activity and myo-inositol metabolism. *Diabetes* 1983; 32: 922-88.
9. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clark BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care* 1985; 8: 491-8.
10. M Missdv Rossen, Ronald P, Slok. Plasma fibrinogen in NIDDM. *Diabetes Care* 1996; 19(2): 157-9.
11. Leland SO, Maki PC. Heart disease and diabetes mellitus. In: *Josling Diabetes Mellitus*. 12th ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1985: 553-62.
12. Mijango D, González JF et al. Neuropatía diabética autonómica cardíaca. *Rev Med Hosp Gral Méx* 1989; 52: 127-35.
13. Koenig W, Malte S, Edazard E et al. Association between rheology and components of lipoproteins in human blood. *Circulation* 1992; 85: 2197-204.
14. Nathanielz PW, Ross EJ. Abnormal response to Valsalva maneuver in diabetes: Relation to autonomic neuropathy. *Diabetes* 1967; 16: 462-5.
15. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. The natural history of diabetic autonomic neuropathy. *Q J Med* 1980; 49: 108-23.
16. Bilous RW. Diabetic neuropathy. *Br Med J* 1990; 301(22): 565-6.
17. O'Sullivan JJ, Conroy RH, Mc Donald K. Silent ischemia in diabetic men with autonomic neuropathy. *Br Heart J* 1991; 12: 314-6.
18. Heinrich J, Balleisen L, Shulte H, Assman G, Van de Loo. Fibrinogen and factor VII in the prediction of coronary risk. Results from the PROCAM study in healthy men. *Artheroscler Tromb* 1994; 14: 54-9.
19. Wilhelmsen L, Svardsuddk, Korsan-Bengsten K, Larsson B, Welin L, Tibblin G. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Eng J Med* 1984; 311: 501.
20. Mellows TW, Brozovic M et al. Haemostatic function and ischaemic heart disease: Principal results of the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 1986; ii: 533-7.
21. Kannel WB, Wolf PA et al. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Frammingham Study. *JAMA* 1987; 258: 1183-6.
22. Duncan G, Johnson RH, Lambie DG et al. Evidence of vagal neuropathy in chronic alcoholics. *Lancet* 1980; ii: 1053-70.
23. Borst C, Wieling W, Brederode JF et al. Mechanisms of initial heart rate response to postural change. *J Appl Physiol* 1987; 42: 935-40.
24. Klein KE, Wegmann HM, Kuklinski P. Athletic endurance training advantage for space flight: The significance of physical fitness for selections and training of spacelab crews. *Aviat Space Environ Med* 1977; 48: 215-22.
25. Bergström B, Lilja B, Osterlin S et al. Autonomic neuropathy in non-insulin dependent (type II) diabetes mellitus. Possible obesity. *J Internal Medicine* 1990; 227: 57-63.
26. Ewing DJ, Neilson JM, Shapiro CM, Stewart JA et al. Twenty four hour heart rate variability: Effect of posture, sleep, and time of day in healthy controls and comparison with bedside test of autonomic function in diabetic patients. *Br Heart J* 1991; 66: 239-44.
27. Stern MP, González C, Braxton DM, Villalpando E, Haffner SM, Hazuda HP. Genetic and environmental determinants of type II diabetes in Mexico City and San Antonio. *Diabetes* 1992; 41: 484-92.
28. Ewing AJ, Hume L, Campell IW. Autonomics mechanisms in the initial heart rate response to standing. *J Appl Physiol* 1980; 49: 809-14.
29. Nikkila M, Koivula T, Niemela K, Tero S. High density lipoprotein cholesterol and triglycerides as markers of angiographically assessed coronary artery disease. *Br Heart J* 1990; 63: 78-81.

30. Ginsberg HN. Lipoprotein physiology in non-diabetic and diabetic states relationship with atherogenesis. *Diabetes Care* 1991; 14(9): 839-55.
31. Lerman-Gaber I, Sienra JC, Lira LG, Cardoso G, Zamora J, Posadas C. Diabetes mellitus y cardiopatía isquémica: Su relación con alteraciones en los lípidos plasmáticos y otros factores de riesgo coronario. *Rev Invest Clin* 1991; 42(4): 257-64.
32. Harris MI. Hypercholesterolemia in diabetes and glucose intolerance in the U.S. population. *Diabetes Care* 1991; 14(5): 36-74.
33. Lowe GD. Blood viscosity, lipoproteins and cardiovascular risk. *Circulation* 1992; 85(6): 2329-30.
34. Shihabi ZH, Konnen JC, McCormick CP. Plasma fibrinogen levels in type II diabetics. *Clin Physiol Biochem* 1990; 8(6): 297-300.
35. Ganda OP, Arkin ChF. Hyperfibrinogenemia. An important risk factor for vascular complications in diabetes. *Diabetes Care* 1992; 15(10): 1243-50.
36. Lee AJ, Lowe GDO et al. Fibrinogen in relation to personal history of prevalent hypertension, diabetes, stroke, intermittent claudication, coronary heart disease, and family history: The Scottish Heart Health Study. *Br Heart J* 1993; 69: 338-42.
37. Qizilbash N, Jones L, Warlow Ch, Mann J. Fibrinogen and lipid concentrations as risk factors for transient ischaemic attacks and minor ischaemic strokes. *Br Med J* 1991; 303(14): 605-9.