

Universidad de Ciencias Médicas

Facultad de Medicina #: 2

Santiago de Cuba

**Variaciones Autonómicas Durante la Maniobra de
Hiperemia Reactiva en Pacientes Diabéticos tipo 2.**

**Tesis en opción del grado científico
de**

Doctor en Ciencias Médicas

Autor: Dr. Erislandis López Galán

Tutor: Dr. C Médicas. Arquímedes Montoya Pedrón

Santiago de Cuba

2021

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es un síndrome heterogéneo en el que existe un trastorno metabólico de etiología múltiple; caracterizado por hiperglucemia crónica con alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas, como resultado de defectos en la secreción o en la acción de la insulina o en ambas¹. La misma no es solo una crisis sanitaria; es una catástrofe social a nivel mundial. La Federación Internacional de Diabetes en el 2017, reportó que alrededor de 500 millones de adultos en todo el mundo padecían de esta enfermedad, de ellos 26 millones eran de América Latina².

En Cuba, la DM constituye un verdadero problema de salud y desde finales de 1960 se encuentra entre las diez primeras causas de muerte para todas las edades. Según el anuario estadístico del Ministerio de Salud Pública esta enfermedad en el año 2017 presentó una tasa de prevalencia de 62.2 por cada 1000 habitantes causando la muerte de 2 425 personas³. Si además de lo anterior, consideramos el hecho de que la esperanza de vida del diabético es, como promedio, de 7 a 10 años menor que la de las personas no diabéticas podemos ratificar que esta afección constituye, cada vez más, un importante problema de salud⁴.

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es la forma predominante de diabetes en todo el mundo constituyendo el 90% de los casos^{2, 4}. Su fisiopatología es compleja y consiste en la interacción entre factores genéticos y ambientales. En la actualidad se cree que las formas más frecuentes de DM2 son de naturaleza poligénica y están causadas por una combinación de resistencia a la insulina (RI), alteración de la secreción de insulina y otros factores⁴.

Complicaciones de la Diabetes

Se ha reportado que la patología primaria de la diabetes es una interacción entre disfunción metabólica y vascular. Además, los efectos tempranos de la hiperglucemia constituyen principalmente cambios metabólicos, mientras que los efectos tardíos se expresan en forma de cambios electrofisiológicos y morfológicos.⁵ La diabetes Mellitus es usualmente caracterizada por una fase asintomática de alrededor de 4-7 años antes del principio real de la enfermedad y su manifestación

clínica. La hiperglucemia persistente es una de las principales causas que subyacen en el desarrollo de las complicaciones de la diabetes.⁶ Las complicaciones crónicas de la diabetes se manifiestan en forma de enfermedad micro y macrovascular.

Las complicaciones macrovasculares provocan alrededor del 50 % de las muertes entre los diabéticos.⁷ La patología primaria de las complicaciones macrovasculares es la aterosclerosis. Esta condición provoca el engrosamiento de la pared vascular con la subsiguiente reducción en el tamaño de la luz de las grandes arterias. La causa exacta de la aterosclerosis es desconocida, sin embargo, se ha propuesto que la diabetes podría provocar disfunción endotelial y aumento de las placas dentro de los grandes vasos. La subsiguiente reducción en el tamaño de la luz también causa una disminución en el flujo sanguíneo a través de estos vasos. Los tres tipos principales de complicaciones macrovasculares entre diabéticos son la enfermedad coronaria, la enfermedad cerebrovascular y la enfermedad vascular periférica. En la mayoría de los casos los tres sitios de circulación son afectados y el tratamiento de uno a menudo puede agravar el otro.⁸

La diabetes también puede causar cambios patológicos y funcionales a nivel de la microvasculatura de diversos tejidos del cuerpo, principalmente en los ojos, los riñones y el sistema nervioso. La patogénesis de la microvasculopatía es un proceso complicado gobernado por varios factores como el tipo de lecho vascular del órgano involucrado y el tipo y la severidad de la diabetes. Aunque la manifestación de microvasculopatía ocurre durante las etapas tardías de la diabetes, los estudios han revelado que el daño estructural y funcional de la microvasculatura comienza desde el principio de los niveles elevados de glucosa.⁹ Por eso las complicaciones microvasculares de la diabetes pueden ser estudiadas bajo una etapa funcional inicial y luego una etapa estructural. La etapa funcional inicial es reversible y se puede lograr a través del control de los niveles de glucosa en sangre, mientras que la otra etapa involucra remodelación estructural de la microvasculatura que finalmente conduce al fracaso microvascular.¹⁰ La retinopatía, nefropatía y neuropatía son las tres principales complicaciones microvasculares de la diabetes, aunque también puede causar daño en la microcirculación de la piel.⁸

Neuropatía Diabética

El daño en los nervios periféricos, autonómicos y craneales debido a la diabetes mellitus es llamado neuropatía diabética. Es una complicación común pero importante de la diabetes, afectando casi cada tipo de fibra nerviosa en el cuerpo.⁶ La hiperglucemia mantenida puede causar ciertas alteraciones patológicas en las fibras nerviosas, cuerpos de las neuronas, vasculatura neural y el tejido conectivo de sostén dando como resultado daño nervioso.⁵

Neuropatía Autonómica Diabética

La Neuropatía Autonómica Diabética (NAD) es un desorden heterogéneo complicado que afecta a las neuronas autonómicas del sistema nervioso periférico.¹¹ Aunque la disfunción autonómica subclínica puede ocurrir dentro de un año o dos del diagnóstico de diabetes mellitus, los pacientes permanecen asintomáticos hasta bastante después del inicio de la diabetes.^{12, 13} El escaso control de la glucemia, la edad, la duración de la diabetes, el sexo femenino y la obesidad son los factores de riesgo principales en el desarrollo y la progresión de esta enfermedad.¹¹

Se ha sugerido que la NAD es una enfermedad multifactorial donde varios factores se combinan para dañar al sistema nervioso autónomo.^{8, 14} Sin embargo, a pesar de los variados estudios realizados en todo el mundo, la patogénesis exacta de la NAD permanece todavía poco clara. Atendiendo a esto, varias hipótesis asociadas a la patogénesis de la NAD han sido formuladas basadas en los estudios realizados en este campo. Los factores etiológicos propuestos por estas hipótesis incluyen activación hiperglucémica de la vía de los polioles^{15, 16, 17}, vía de la hexosamina^{16, 17}, vía de la proteína quinasa C^{16, 17}, glucocilación avanzada^{15, 17}, generación de radicales libres^{16, 17}, el estrés oxidativo^{16, 17}, la insuficiencia neurovascular^{15, 14, 16}, el daño autoinmune¹⁶ y la deficiencia de factor de crecimiento neurohormonal⁸.

Con respecto al papel de la autoinmunidad en la progresión de la NAD la mayoría de los estudios han mostrado una asociación positiva solo en pacientes con DMT1.

Mientras que, la contribución de la autoinmunidad en la NAD en pacientes con DMT2 no está claro todavía.¹⁷ Independientemente de la vía etiopatogénica, lo que ha quedado universalmente aceptado es que el control inadecuado de la glucosa en pacientes diabéticos juega un papel importante en la fisiopatología inicial de la disfunción autonómica (disfunción en el territorio de la microcirculación debido a la alteración en la capacidad del endotelio para sintetizar óxido nítrico, estrés oxidativo y acumulación de radicales libres con lesión de las células de Schwann), así como también en su progresión (degeneración axonal y apoptosis neuronal).¹³ A la par de esto, resulta interesante que la presencia de NAD empeora el pronóstico de la diabetes por mecanismos que son probablemente una combinación de disautonomía y enfermedad vascular.¹⁸

Sin embargo, aunque ha sido aceptado que las alteraciones vasculares y metabólicas inducidas por la diabetes están implicadas en la patogénesis de la neuropatía, esta enfermedad es considerada una complicación microvascular de la diabetes debido al predominio de la vía isquémica. Los vasos sanguíneos endoneurales exhiben hiperplasia celular y engrosamiento de la membrana basal capilar causando isquemia e hipoperfusión en los nervios. Todos estos cambios también se hacen evidentes en la microcirculación cutánea,¹⁹ por tanto, la evaluación del funcionamiento de la microvasculatura a nivel de la piel pudiera reflejar los cambios vasculares a nivel de los nervios.

La literatura además, sugiere una contribución de la función nerviosa en la reducción de la reactividad microvascular, independiente de la alteración en la microvasculatura. Donde se ha reportado que las reducciones en la respuesta al calor y a la iontoforesis de acetilcolina (ACh) observada en aquellos con neuropatía no fueron concurrentes con los cambios por nitroprusiato de sodio (que no estimula fibras nerviosas). Además, las relaciones temporales entre enfermedad microvascular y neuropatía diabética han estado bajo disputa. Por lo que se ha llegado a plantear la presencia de un ciclo en el cual la enfermedad microvascular contribuye a la neuropatía y que esta a su vez fomenta la disfunción microvascular.¹⁹

La progresión de esta enfermedad puede estar explicada en tres etapas. Un estadio inicial de neuropatía funcional reversible, donde las alteraciones bioquímicas en la función nerviosa cursan sin cambios patológicos evidentes. Luego le sigue una etapa de neuropatía estructural también reversible en la que se puede observar pérdida estructural en las fibras nerviosas. Por último, la etapa irreversible final es la muerte del nervio, donde una disminución crítica en la densidad de fibras en el nervio conlleva a la muerte neuronal.^{8, 11}

Parece ser que en la etapa inicial se ponen de manifiesto los componentes metabólicos de la cascada fisiopatológica de la NAD con la activación hiperglucémica de la vía de los polioles, la glucosilación avanzada, la generación de radicales libres, el estrés oxidativo, el daño autoinmune y la deficiencia de factor de crecimiento neurohormonal. Todo esto conlleva a daño neural funcional y a disfunción vascular endotelial, con pérdida además de la capacidad de regeneración del nervio. Y es el daño vascular el que en definitiva termina por agravar el daño en los nervios con pérdida de fibras nerviosas que al pasar un límite crítico provocan la muerte del nervio. De manera similar Maiuolo et al¹⁶ en su revisión sistemática concluyeron que los cambios metabólicos conllevan a la disfunción endotelial, que conlleva a alteraciones en la permeabilidad de la barrera sangre nervio que puede ser la causa directa del daño en el nervio periférico.

Se ha encontrado que la NAD aumenta la morbilidad y mortalidad de los pacientes y tiene un impacto negativo profundo en su calidad de vida. Al igual que las demás neuropatías la detección y tratamiento temprano es vital para el atraso de su progresión y la mejora de la calidad de vida del paciente.⁸ La mayoría de los sistemas de órganos del cuerpo son dualmente inervados por ambas divisiones del sistema nervioso autónomo: simpático y parasimpático.¹² El daño de las neuronas autonómicas que inervan el sistema cardiovascular causan neuropatía autonómica cardiovascular (NAC) que puede estar acompañada por isquemia en el territorio coronario, arritmias, infarto miocárdico silente, hipotensión ortostática severa y síndrome de muerte súbita. Basado en el Subcomité de NAC del Panel de Consenso sobre Neuropatía Diabética de Toronto y la Asociación Americana de Diabetes

(ADA), la NAC es definida como el deterioro del control autonómico cardiovascular en pacientes con DM después de excluir otras causas.¹³

Según los datos obtenidos de estudios de corte trasversal o longitudinales las variables predictivas o relacionadas con la NAC fueron la edad, la duración de la diabetes, el control glucémico, la presencia de otras complicaciones crónicas de la DM, como la retinopatía diabética, la polineuropatía diabética, nefropatía diabética y el fracaso renal. El valor de varios factores de riesgo cardiovascular en el desarrollo de NAC también han sido reportados: la hipertensión, el hábito de fumar, la disminución de la HDL-c, el aumento de la LDL-c, los niveles de triglicéridos, la obesidad, los niveles de insulina, la circunferencia de la cintura, las enfermedades cardiovasculares y el uso de drogas antihipertensivas.¹³ Además, anomalías en el control de la frecuencia cardíaca y la dinámica vascular también han sido reportadas en individuos con NAC.^{20, 8}

Sin embargo, en términos de género la epidemiología de la NAC es controversial, en un estudio multicéntrico de 3250 pacientes con DM, no hubo diferencia en la prevalencia de la NAC entre hombres y mujeres.¹³ En el estudio ACCORD, que incluyó > 8000 pacientes con DM2, el predominio de la NAC fue superior en las mujeres comparadas con los hombres. Un estudio más reciente, aunque no fue estadísticamente significativo, también mostró un predominio superior de NAC en mujeres que hombres (65.2 % vs 34.8%, P = 0.059). Sin embargo, otros estudios no han demostrado diferencia en el predominio de la NAC entre hombres y mujeres.¹⁷ Lo cual abre el debate de si el sexo femenino es en sí mismo un factor de riesgo para el desarrollo de la neuropatía autonómica en el paciente diabético.

La NAC puede ser asintomática en sus etapas iniciales y es frecuentemente poco diagnosticada.²¹ Además, como el buen control metabólico de la diabetes impide el desarrollo de neuropatía autonómica²², ha habido un interés considerable en el desarrollo y la utilización de pruebas de función autonómica en pacientes diabéticos.^{21, 23, 18}

Pruebas diagnósticas para NAC

Las pruebas de diagnóstico más sensibles y específicas disponibles para la evaluación de la NAC son la prueba de reflejos autonómicos Cardiovasculares (CARTs), la microneurografía de los nervios simpáticos musculares (MSNA), la sensibilidad barorrefleja (BRS), la determinación de catecolaminas en plasma y la radioimagen de inervación simpática del corazón¹³. Para varios autores la CARTs es la recomendada para medir la función autonómica cardiovascular, por ser específica, sensible y relativamente simple.²⁴⁻²⁸ Esta prueba para medir la función simpática incluye la variación de la presión arterial ante el cambio postural y a la prueba de tensión muscular isométrica sostenida (handgrip), mientras que las variaciones de la frecuencia cardíaca durante la maniobra de respiración profunda, la maniobra del cambio de posición de acostado a de pie y la maniobra de Valsalva son índices principalmente de función parasimpática.¹³ Los otros métodos son caros, consumidores de tiempo y requieren de personal bien adiestrado.^{24,25,29,30}

Sin embargo, a pesar de que existe un amplio consenso en considerar la CARTs como la prueba de oro en el diagnóstico de NAC, para otros autores este método es difícil y requiere de la cooperación de las personas en la ejecución de las maniobras, lo cual limita su amplia aplicación en la práctica clínica.³¹ Además, considerando que las disfunciones de la NAC ocurren en las etapas iniciales de la diabetes y que al fortalecer la intervención multifactorial se puede atrasar su desarrollo, una herramienta simple y efectiva para el diagnóstico temprano de la NAC es necesaria, lo cual es de gran significado para mejorar el pronóstico y la calidad de vida en personas con diabetes.^{8,31}

Varios estudios han demostrado que el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (HRV) puede ser más sensible y preciso que la CARTs tradicional en la detección temprana de NAC.^{32,33} Además, la disminución en la HRV ha sido considerada uno de los más tempranos marcadores de NAC sintomática.⁸ Por lo que el empleo de la HRV sin maniobras activadoras del sistema nervioso autónomo puede ser utilizada para la evaluación de la integridad autonómica cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Los parámetros de la HRV que han mostrado valores diagnósticos más altos y mayor correlación con CARTs son las bajas frecuencias (LF) y la SDNN. En un estudio se observó que la disfunción autonómica podría ser detectada por la LF en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 sin síntomas disautonómicos obvios. Por su parte, la SDNN presenta buena replicabilidad y estabilidad, por lo que ha sido a menudo utilizada como una variable predictiva de acontecimiento cardiovascular. Por lo tanto, la SDNN y la LF pueden ser utilizados como marcadores importantes para evaluar clínicamente la NAC.³¹

Los sujetos con NAC comparado con los que no la presentan tienen una HRV global significativamente más reducida, con una alteración principalmente parasimpática que parece preceder a la disfunción simpática.³¹ Sin embargo, en otro estudio sugieren la posibilidad de que la disfunción simpática precede a la disfunción parasimpática evaluadas por la variabilidad de la frecuencia cardíaca.⁸ Además, C. Sardu et al en un estudio prospectivo sugirió que el enlace existente entre la disfunción autonómica y el incremento en la recurrencia de acontecimientos de síncope vasovagal en los pacientes diabéticos tipo 2 podrían ser el resultado del exceso en el tono parasimpático en contraste a la inervación simpática del corazón.³⁴ Por lo tanto, la asociación existente entre la diabetes mellitus tipo 2 y la disfunción autonómica no están bien establecido y está todavía bajo investigación.

Hiperemia reactiva

La hiperemia reactiva (HR) es el incremento en el flujo sanguíneo en un territorio vascular determinado que ocurre en respuesta a un período de oclusión arterial.^{19,35-41} Los mecanismos que subyacen en esta respuesta no han sido completamente entendidos, pero se piensa que las prostaglandinas y otros vasodilatadores metabólicos y endoteliales, así como también los nervios sensoriales, desempeñan un papel. Siendo una prueba relativamente simple, fidedigna y no invasiva, la respuesta a la HR representa la suma de funciones dependientes e independientes del endotelio.^{19, 42-44}

La reducción de la HR se ha asociado con la diabetes y con el control reducido de la glucosa en sangre, además, precede complicaciones tardías de la diabetes.¹⁹ La

evidencia demuestra un círculo vicioso entre hiperglucemia y disfunción microvascular. La hiperglucemia induce disfunción microvascular, que se expresa como una reducción en la densidad capilar de los tejidos, lo cual genera, reducción en la eliminación de glucosa por el músculo y de secreción de insulina por los islotes pancreáticos, que conducen a su vez al incremento de la hiperglucemia.¹⁴

En ratas se confirmó que la diabetes produce una disminución en el flujo sanguíneo muscular basal y en respuesta a la maniobra de hiperemia reactiva incluso en sus etapas más tempranas. También se ha reportado una disminución del flujo sanguíneo endoneural en ratas con diabetes comparadas con controles sanos.¹⁵ Además, algunos estudios han observado reducción de la vasodilación en respuesta al calor y a la iontoforesis de acetilcolina (ACh) en presencia de neuropatía diabética, sin embargo el efecto de la neuropatía en la hiperemia reactiva (HR) ha sido menos explorado. Si efectivamente los nervios están involucrados en la respuesta a la HR, se tiene la hipótesis de que la neuropatía puede afectar esta respuesta.¹⁹

La hiperemia reactiva sirve para la valoración de la función endotelial en diferentes entidades clínicas, pero esta maniobra puede afectar también la actividad del sistema nervioso autónomo (SNA), lo cual amplía la utilidad clínica de la prueba. Existe además una relación directa entre el tiempo de oclusión y la magnitud de la respuesta hiperémica, es decir entre mayor sea el tiempo de oclusión, mayor será la intensidad de la respuesta, la cual depende no solo del endotelio sino también de la activación del sistema nervioso autónomo.^{35-40, 45-47}

El SNA y la microcirculación tienen una fuerte codependencia fisiológica. La microcirculación depende de los nervios autónomos para su normal funcionamiento, mientras que el sistema nervioso autónomo depende de la microcirculación que le garantiza un flujo sanguíneo nutritivo. Se ha sugerido que la disfunción de la microvasculatura y la neuropatía ocurren tempranamente en los diabéticos y forman un potencial círculo vicioso patogénico. En este círculo el daño a los nervios periféricos desestabiliza la función autorreguladora de la microcirculación que a su vez genera daño hipóxico neural que fomenta la degeneración nerviosa.⁸

Barwick AL. et al investigaron las relaciones entre la neuropatía sensorial periférica clínicamente detectable, el déficit autonómico cardiaco y la respuesta a la HR en la piel a través de laser Doppler. Estos reportaron que la presencia de neuropatía sensorial predijo el 22 % de la varianza en el tiempo de respuesta pero no predijo su magnitud, mientras que la variabilidad de la frecuencia cardiaca no predijo ni el aspecto temporal ni la magnitud de la respuesta. Sin embargo, la consideración principal de este trabajo es que está poco claro qué extensión de la respuesta a la HR refleja a la enfermedad microvascular que causa neuropatía.¹⁹

El incremento del flujo sanguíneo a través de las comunicaciones arteriovenosas (AV) evitando los vasos capilares debido a la desnervación simpática fue observado en pacientes diabéticos. Las comunicaciones AV que son completamente inervadas por el sistema nervioso simpático son encontradas en abundancia dentro de la microcirculación de la piel. Por lo que se ha planteado que la microcirculación de la piel debería responder a cualquier disfunción autonómica que ocurre dentro del cuerpo.⁸ La evaluación de la función endotelial con PPG puede ayudar a identificar a los pacientes con riesgo de desarrollar diabetes⁴⁸, así como evaluar el riesgo cardiovascular⁴⁹ y los cambios en la microcirculación de la piel debido al daño simpático.⁸ Por tanto, la habilidad para cuantificar la extensión del daño simpático en la circulación cutánea a través de la prueba de hiperemia reactiva medida con PPG puede proveer información valiosa para los nuevos métodos de tratamiento, para la prevención y el mejor pronóstico de la NAC.

Problemáticas

La Diabetes Mellitus es un serio problema de salud en Cuba y el mundo.

La NAC empeora el pronóstico y aumenta la mortalidad de los pacientes con diabetes y es necesario diagnosticarla tempranamente.

La NAC puede ser asintomática en sus etapas iniciales y es frecuentemente poco diagnosticada.

La prueba de oro para el diagnóstico de la NAC es complicada, necesita de la cooperación de los pacientes y no está disponible para la práctica clínica en nuestro medio.

Los cambios dinámicos en el SNA durante la maniobra de hiperemia reactiva no están completamente caracterizados en el paciente diabético con neuropatía autonómica cardiovascular.

Problema Científico

Las variaciones en la modulación autonómica cardiovascular durante la maniobra de hiperemia reactiva en pacientes diabéticos con NAC no han sido completamente caracterizadas, lo cual limita la aplicabilidad de esta prueba en el diagnóstico clínico y la investigación.

Hipótesis

Las variaciones en la modulación autonómica cardiovascular durante la maniobra de hiperemia reactiva en pacientes diabéticos con NAC presentan un patrón diferente que la de los sujetos sanos, lo cual podría contribuir a desarrollar un método simple y efectivo para identificar a los pacientes diabéticos en riesgo de desarrollar una NAC.

Objetivos

Determinar si la hiperemia reactiva medida por PPG puede detectar las diferencias en los cambios funcionales de la microcirculación de la piel entre personas aparentemente sanas y diabéticos con NAC.

Caracterizar las variaciones en la modulación autonómica cardiovascular durante la maniobra de hiperemia reactiva en pacientes con NAC.

Estrategia de Búsqueda de la Revisión Sistemática

Tema: Hiperemia reactiva y variabilidad de la frecuencia cardíaca para el diagnóstico de la neuropatía autonómica cardiovascular en pacientes diabéticos tipo2. Métodos tiempo escala de la variabilidad de la frecuencia cardíaca para el diagnóstico de la neuropatía autonómica cardiovascular en pacientes diabéticos tipo2. Correlación entre daño vascular y VFC en pacientes diabéticos tipo2 con neuropatía autonómica cardiovascular.

Justificación: En el presente, no hay estudios que evalúen la utilidad clínica de la combinación de la prueba de hiperemia reactiva medida con PPG y la VFC en pacientes diabéticos tipo 2. Además, este estudio usa ambos métodos para realizar el diagnóstico de neuropatía autonómica cardiovascular (NAC), teniendo la hipótesis de que la combinación de la hiperemia reactiva con índices de la VFC pueden contribuir al diagnóstico de la NAC.

Problema científico: Las variaciones en la modulación autonómica cardiovascular durante la maniobra de hiperemia reactiva en pacientes con NAC no han sido completamente caracterizadas, lo cual limita la aplicabilidad de esta prueba en el diagnóstico clínico y la investigación.

Preguntas de investigación: ¿Cuáles son las variaciones en la modulación autonómica cardiovascular durante la maniobra de hiperemia reactiva en pacientes diabéticos con NAC?

Objetivo: Caracterizar las variaciones en la modulación autonómica cardiovascular durante la maniobra de hiperemia reactiva en pacientes con DMT2.

Criterios de Elegibilidad: Ensayos clínicos aleatorizados y no aleatorizados que caracterizan las variaciones en la modulación autonómica cardiovascular durante la maniobra de hiperemia reactiva en pacientes con NAC. Inclusión de estudios publicados hasta el 2021, en los idiomas inglés y español. Incluir datos de estudios no publicados.

Fuentes de Información:

Bases de Datos Internacionales: MEDLINE, EMBASE y CENTRAL.

Otras Bases de Datos: LILACS, Scopus, Google Académico.

Bases de Datos de Tesinas y Tesis: ProQuest.

Bases de Datos de Literatura Gris: OpenSINGLE, HMIC, NTIS.

Resúmenes de Actas de Conferencias: Biosis.

Portal de Búsqueda de Plataforma Internacional de Registro de Ensayos Clínicos:
mRCT

Registro de búsqueda manual: HS-HANDSRCH.

Búsqueda:

Buscador: Pubmed

1. "Autonomic Nervous System Diseases"[sh.ti.ab.tw]
2. "Autonomic dysfunction" [ti.ab.tw]
3. "Dysautonomi" [ti.ab.tw]
4. "Cardiovascular Autonomic Neuropathy" [ti.ab.tw]
5. "Autonomic Dysregulation" [ti.ab.tw]
6. "Autonomic nervous system involvement" [ti.ab.tw]
7. "Abnormal Autonomic Phenotype" [ti.ab.tw]
8. "Autonomic nervous activity" [ti.ab.tw]
9. "CAN" [ti.ab.tw]
10. "Diabetes Autonomic Neuropathy" [ti.ab.tw]
11. "DAN" [ti.ab.tw]
12. 1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9
13. "Heart rate variability" [ti.ab.tw]
14. "HRV" [ab.tw]
15. 13 OR 14
16. "Reactive hyperemia" [ab.tw]
17. "Photoplethysmography" [ab.tw]
18. "Diabetes mellitus type 2"

"Diabetes mellitus type 2" and "Autonomic nervous system involvement" [ti.ab.tw] or
"Autonomic nervous activity" [ti.ab.tw] and "Autonomic Nervous System Diseases"
[sh.ti.ab.tw] or "Autonomic dysfunction" [ti.ab.tw] or "Dysautonomi" [ti.ab.tw] or
"Autonomic Dysregulation" [ti.ab.tw] or "Abnormal Autonomic Phenotype" [ti.ab.tw]
and "Cardiovascular Autonomic Neuropathy" [ti.ab.tw] or "CAN" [ti.ab.tw] or

“Diabetes Autonomic Neuropathy” [ti.ab.tw] or “DAN” [ti.ab.tw] and “Heart rate variability” [ti.ab.tw] or “HRV” [ab.tw] and “Reactive hyperemia” [ab.tw] or “RH” and “Photoplethysmography” [ab.tw] or PPG

Diabetes Autonomic Neuropathy and Heart rate variability and Reactive hyperemia
(Cantidad de estudios: 5030 en scopus y 144 en Pubmed)

Diabetes mellitus tipo 2 y sistema nervioso autónomo o actividad nerviosa autónoma y enfermedad del sistema nervioso autónomo o disfunción autonómica o disautonomía o desregulación autónoma o fenotipo autonómico anormal y neuropatía autonómica cardiovascular o NAC o neuropatía autonómica diabética o NAD y variabilidad de la frecuencia cardiaca o VFC e hiperemia reactiva o HR.

Algoritmo de selección de artículos y resultado de la búsqueda

Total de artículos encontrados en todas las fuentes: 5219. Se eliminaron 5138 por: duplicado, por no cumplir criterios de inclusión. Y nos quedamos con 81 para su revisión completa. Se eliminaron por criterios de exclusión 32 y nos quedamos con 49 para la síntesis cualitativa.

Referencias Bibliográficas

1. Díaz OD, González NO. Manual para el diagnóstico y tratamiento del paciente diabético a nivel primario de salud. Revista Cubana de Medicina General Integral. 2017; 36(2).
2. International Diabetes Federation. Atlas de diabetes de la FID. 8 ed. Bruselas: IDF; 2017.
3. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Dirección de Registros Médicos y Estadística de Salud. Anuario Estadístico de Salud 2017. [Internet]. La Habana: MINSAP; 2018 [citado 13 may 2018]. Disponible en: <http://www.files.sld.cu/dne/files/2018/04/Anuario-electronico-Espa%C3%B1ol-2017-ed-2018.pdf>
4. Shlomo M, Polonsky KS, Kronenberg HM, Reed Larsen P. Williams Tratado de Endocrinología, 13a edición. Saunders Elsevier Inc, USA; 2017: 1386-435, 1547-57, 1633-42.
5. Bhadada, S. K, Jyotsna, V. P., Agarwal, J. K (2001). "Diabetic neuropathy : current concepts." Journal. Indian Academy of Clinical Medicine 2(4): 305-318.
6. DUBY JJ, C. R., Setter SM, White JR, Rasmussen KA (2004). "Diabetic neuropathy intensive review." American Society of Health-system Pharmacists 61(2): 160-176.
7. LeRoith, D., Taylor, I. S., Olefsky, M. J., Ed. (2004). Diabetes Mellitus : A Fundamental and Clinical Text. Philadelphia, USA, Lippincott Williams & Wilkins.
8. Devi Ravindranathan. Photoplethysmography for the Evaluation of Diabetic Autonomic Neuropathy. 2009
9. Wiernsperger, N. F. (2001). "In Defense of Microvascular Constriction in Diabetes." Clinical Hemorheology & Microcirculation 25(2): 55-62.

10. Tooke, J. E. (1995). "Perspective in Diabetics Microvascular Function in Human Diabetes A physiological perspective." *Diabetes* 44: 721-726.
11. Vinik, A. I. (2002). "Neuropathy: new concepts in evaluation and treatment." *Southern medical association* 95(1): 21-23.
12. Vinik, A. I., Erbas, T. (2001). "Recognizing and treating diabetic autonomic neuropathy." *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 68(11): 928-944.
13. Serhiyenko VA, Serhiyenko AA. Cardiac autonomic neuropathy: Risk factors, diagnosis and treatment. *World J Diabetes* 2018; 9(1): 1-24 Available from: URL: <http://www.wjgnet.com/1948-9358/full/v9/i1/1.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.4239/wjd.v9.i1.1>
14. Tan J- S, Lin C- C, Chen G- S. Vasomodulation of peripheral blood flow by focused ultrasound potentiates improvement of diabetic neuropathy. *BMJ Open Diab Res Care* 2020; 8:e001004. doi:10.1136/bmjdr-2019-001004
15. Y UMIE O NO , 1,* K IMIYA E SAKI , 2 Y UTA T AKAHASHI , 2 M IKIE N AKABAYASHI , 1,2 M ASASHI I CHINOSE , 3 AND K IJOON L EE. Muscular blood flow responses as an early predictor of the severity of diabetic neuropathy at a later stage in streptozotocin-induced type I diabetic rats: a diffuse correlation spectroscopy study. Vol. 9, No. 9 | 1 Sep 2018 | BIOMEDICAL OPTICS EXPRESS.
16. Jessica Maiuolo^{1,2} , Micaela Gliozzi ^{1,2} , Vincenzo Musolino ^{1,2} , Cristina Carresi ^{1,2} ,Saverio Nucera¹ , Roberta Macrì ^{1,2} , Miriam Scicchitano ¹ , Francesca Bosco ^{1,2} , Federica Scarano ¹ ,Stefano Ruga¹ , Maria Caterina Zito ¹ , Francesca Oppedisano ^{1,2} , Rocco Mollace ^{1,2} , Sara Paone ^{1,2} ,Ernesto Palma^{1,2}, Carolina Muscoli^{1,2,3} and Vincenzo Mollace. The Role of Endothelial Dysfunction in Peripheral Blood Nerve Barrier: Molecular Mechanisms and Pathophysiological Implications. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20, 3022; doi:10.3390/ijms20123022

17. Victoria L Fisher 1, Abd A Tahrani 2–4 Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus: current perspectives. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* 2017:10
18. Cheshire, W.P., Freeman, R., Gibbons, C.H., Cortelli, P., Wennin, G.K., Hilz, M.J., Spies, J.M., Lipp, A., Sandroni, P., Wada, N., Mano, A., Ah Kim, H., Kimpinski, K., Iodice, V., Idiáquez, J., Thaisetthawatkul, P., Coon, E.A., Low, P.A., Singer, W., Electrodiagnostic Assessment of the Autonomic Nervous System: A Consensus Statement Endorsed by the American Autonomic Society and the International Federation of Clinical Neurophysiology, *Clinical Neurophysiology* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinph>. 2020.11.024
19. Barwick AL, Tessier JW, Janse de Jonge X, et al. Peripheral sensory neuropathy is associated with altered postocclusive reactive hyperemia in the diabetic foot. *BMJ Open Diabetes Research and Care* 2016;4: e000235. doi:10.1136/ bmjdrc-2016-000235
20. Vinik, B. D., Raelene E. M, Freeman, R. (2003). "Diabetic autonomic neuropathy." *Diabetes Care* 26(5): 1553-1579
21. Bissinger A. Cardiac Autonomic Neuropathy: Why Should Cardiologists Care about That? *J Diabetes Res* 2017;2017:5374176.
22. Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329(14):977-86.
23. Bernardi L, Spallone V, Stevens M, Hilsted J, Frontoni S, Pop-Busui R, et al. Methods of investigation for cardiac autonomic dysfunction in human research studies. *Diabetes Metab Res Rev* 2011;27(7):654-64.
24. Spallone V, Ziegler D, Freeman R, Bernardi L, Frontoni S, Pop-Busui R, Stevens M, Kempler P, Hilsted J, Tesfaye S, Low P, Valensi P; Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and

- management. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27: 639-653 [PMID: 21695768 DOI: 10.1002/dmrr.1239]
25. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, Sosenko JM, Ziegler D. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017; 40: 136-154 [PMID: 27999003 DOI: 10.2337/dc16-2042]
26. Ziegler D, Keller J, Maier C, Pannek J; German Diabetes Association. Diabetic neuropathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2014; 122: 406-415 [PMID: 25014092 DOI: 10.1055/s-0034-1366435]
27. Low PA, Denq JC, Opfer-Gehrking TL, Dyck PJ, O'Brien PC, Slezak JM. Effect of age and gender on sudomotor and cardiovagal function and blood pressure response to tilt in normal subjects. *Muscle Nerve* 1997; 20: 1561-1568 [PMID: 9390669 DOI: 10.1002/(SICI)10974598(199712)20:123.0.CO;2-3]
28. Pop-Busui R, Stevens M. Autonomic neuropathy in diabetes. In *Therapy for Diabetes Mellitus and Related Disorders*. 6th ed. Umpierrez GE, Ed. Alexandria, VA: American Diabetes Association, 2014: 834-863
29. Bernardi L, Spallone V, Stevens M, Hilsted J, Frontoni S, Pop-Busui R, Ziegler D, Kempler P, Freeman R, Low P, Tesfaye S, Valensi P; Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy. Methods of investigation for cardiac autonomic dysfunction in human research studies. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27: 654-664 [PMID: 21695761 DOI: 10.1002/dmrr.1224]
30. Pop-Busui R. What do we know and we do not know about cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes. *J Cardiovasc Transl Res* 2012; 5: 463-478 [PMID: 22644723 DOI: 10.1007/s12265-012-9367-6]
31. Zhiyin Zhang, 1,2 Yujin Ma , 1,2 Liujun Fu , 1,2 Liping Li , 1,2 Jie Liu, 1,2 Huifang Peng , 1,2 and Hongwei Jiang. Combination of Composite Autonomic Symptom Score 31 and Heart Rate Variability for Diagnosis of Cardiovascular Autonomic Neuropathy in People with Type 2 Diabetes. *Hindawi Journal of*

Diabetes Research Volume 2020, Article ID 5316769, 8 pages
<https://doi.org/10.1155/2020/5316769>

32. D. J. Ewing, J. M. Neilson, C. M. Shapiro, J. A. Stewart, and W. Reid, "Twenty four hour heart rate variability: effects of posture, sleep, and time of day in healthy controls and comparison with bedside tests of autonomic function in diabetic patients," *British Heart Journal*, vol. 65, no. 5, pp. 239–244, 1991.
33. A. I. Vinik and D. Ziegler, "Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy," *Circulation*, vol. 115, no. 3, pp. 387–397, 2007.
34. C. Sardu, P. Paolisso, M. Santamaria et al., "Cardiac syncope recurrence in type 2 diabetes mellitus patients vs. normoglycemics patients: the CARVAS study," *Diabetes Research and Clinical Practice*, vol. 151, pp. 152–162, 2019.
35. Kandhai-Ragunath JJ, Jørstad HT, de Man FH, Peters RJ, von Birgelen C. Approaches for non-invasive assessment of endothelial function: focus on peripheral arterial tonometry. *Neth Heart J*. 2013;21:214-8.
36. Wilk G, Osmenda G, Matusik P, et al. Endothelial function assessment in atherosclerosis. Comparison of brachial artery flow-mediated vasodilation and peripheral arterial tonometry. *Pol Arch Med Wewn*. 2013;123: 443-452.
37. Olamaei N. Biomedical Engineering Institute Faculty of Medicine. Reactive Hyperemia as endothelial function determinant using plethysmography methods. Montreal University Montreal, Quebec, Canada 2009.
https://papyrus.bib.umontreal.ca/xmlui/bitstream/handle/1866/2854/Olamaei_Nina_2009_memoire.pdf.
38. Figueroa A, González J, Rodríguez R, Jiménez Rivero V, Rodríguez Álvarez J. Evaluación clínica del pletismógrafo digital Angiodin PD 3000: estudio fase II. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, 2001;20(4):279-286.
39. Jasperse J, Shoemaker K, Gray E, Clifford Ph. Positional differences in reactive hyperemia provide insight into initial phase of exercise hyperemia. *J Appl Physiol*, [J Appl Physiol \(1985\)](#). 2015 Sep 1; 119(5): 569–575.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4556838/>

40. Shibata S, Matsunaga T, Kudo D, Sasaki K, Mizutani T, SATO M, et al. Postcontraction hyperemia after electrical stimulation: potential utility in rehabilitation of patients with upper extremity paralysis. *Biomedical Research*,2016;37(1):73–76. Disponible en:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26912142>
41. Pettit AP, Kipen H, Laumbach R, Ohman-Strickland P, Kelly-McNeill K, Cepeda C, et al. (2015) Disrupted Nitric Oxide Metabolism from Type II Diabetes and Acute Exposure to Particulate Air Pollution. *PLoS ONE* 10(12): e0144250. doi:10.1371/journal.pone.0144250
42. Shigeru Shimada, 1 Kazuo Todoki, 2 Yoichi Omori, 1 Toshizo Toyama, 3 Masato Matsuo, 4 Satoko Wada, Takahashi, 1 Shun-suke Takahashi 1 and Masaichi Chang-il Lee. Contribution of nitrenergic nerve in canine gingival reactive hyperemia. *J. Clin. Biochem. Nutr.* | March 2015 | vol. 56 | no. 2 | 98–104
43. Anandi Krishnan, Elisabeth B. Lucassen, Cindy Hogeman, Cheryl Blaha, and Urs A. Leuenberger. Effects of Limb Posture on Reactive Hyperemia. *Eur J Appl Physiol* . 2011 July ; 111(7): 1415–1420. doi:10.1007/s00421-010-1769-z.
44. Schreuder THA, Green DJ, Hopman MTE, Thijssen DHJ. Acute impact of retrograde shear rate on brachial and superficial femoral artery flow-mediated dilation in humans. *Physiol Rep*, 2014.
45. Thijssen D, Atkinson C, Kumiko Ono, Sprung S, Spence A, Christopher Pugh, et al. Sympathetic nervous system activation, arterial shear rate, and flow-mediated dilation School of Sport Science, Exercise and Health, The University of Western Australia, Crawley, Western Australia, Australia 2 April 2014. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24699856>
46. Yoshida M, Tomiyama H, Shiina K, Odaira M, Yamashina A. The difference of the influence of autonomic nervous activation caused by reactive hyperemia on two different endothelial function tests. *European Heart Journal*, Volume 34, Issue

https://academic.oup.com/eurheartj/article/34/suppl_1/P1436/2860620

47. Lambert E, Teede H, Ika Sari C, Jona E, Shorakae S, Woodington K, et al. Sympathetic activation and endothelial dysfunction in polycystic ovary syndrome are not explained by either obesity or insulin resistance. *Clinical Endocrinology*, 2015;83:812–819.
48. Omar Hahad, PhD; Philipp S. Wild, MD, MSc; Jürgen H. Prochaska, MD; Andreas Schulz, PhD; Iris Hermanns, PhD; Karl J. Lackner, MD; Norbert Pfeiffer, MD; Irene Schmidtman, PhD; Manfred Beutel, MD; Tommaso Gori, MD, PhD; John E. Deanfield, MD; Thomas Münzel, MD. Endothelial Function Assessed by Digital Volume Plethysmography Predicts the Development and Progression of Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of the American Heart Association*. September 4, 2019. DOI: 10.1161/JAHA.119.012509
49. Tomonori Akasaka, MD; Daisuke Sueta, MD, PhD; Noriaki Tabata, MD; Seiji Takashio, MD, PhD; Eiichiro Yamamoto, MD, PhD; Yasuhiro Izumiya, MD, PhD; Kenichi Tsujita, MD, PhD; Sunao Kojima, MD, PhD; Koichi Kaikita, MD, PhD; Kunihiko Matsui, MD, PhD; Seiji Hokimoto, MD, PhD. Effects of the Mean Amplitude of Glycemic Excursions and Vascular Endothelial Dysfunction on Cardiovascular Events in Nondiabetic Patients With Coronary Artery Disease. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e004841. DOI: 10.1161/JAHA.116.004841.

