

## Neuropatía autonómica en la drepanocitosis y su relación con la amiloidosis sistémica

### Autonomic neuropathy in sickle cell disease and its relationship to systemic amyloidosis

**Adalberto Fortún Prieto<sup>I</sup>; Adalberto Fortún Campo<sup>II</sup>; Mirta Caridad Campo Díaz<sup>III</sup>; María Victoria López Delcourt<sup>IV</sup>; Joel Gutiérrez Gil<sup>V</sup>**

<sup>I</sup>Especialista de II Grado en Medicina Interna. Profesor Auxiliar. Hospital General Docente "Abel Santamaría". Pinar del Río, Cuba.

<sup>II</sup>Especialista de I Grado en Medicina Interna. Instructor. Hospital General Docente "Abel Santamaría". Pinar del Río, Cuba.

<sup>III</sup>Especialista de II Grado en Hematología. Profesora Consultante. Hospital General Docente "Abel Santamaría". Pinar del Río, Cuba.

<sup>IV</sup>Especialista de I Grado en Hematología. Hospital General Docente "Abel Santamaría". Pinar del Río, Cuba.

<sup>V</sup>Especialista de I Grado en Neurofisiología. Hospital General Docente "Abel Santamaría". Pinar del Río, Cuba.

---

#### RESUMEN

Se realizó el estudio de la función autonómica a 25 pacientes con drepanocitosis mediante el análisis de la tensión arterial continua durante la maniobra de Valsalva, y las variaciones de la frecuencia cardíaca y la tensión arterial en la posición ortostática con el objetivo de identificar la presencia en ellos de disautonomía. Previamente, se había determinado la existencia de amiloidosis sistémica mediante biopsia por aguja fina de la grasa abdominal para evaluar si su presencia se relaciona con dicha anomalía neurológica. La amiloidosis estuvo presente en el 60 % de los pacientes y la afectación del sistema nervioso autónomo predominante fue la caída de la tensión arterial sistólica durante el ortostatismo así como el índice VS-IIA/IIB mayor de 60 %, lo que constituye un indicador de disfunción simpática. Se concluyó que la presencia de amiloidosis no guardó relación significativa con la disfunción neurológica vegetativa encontrada.

**Palabras clave:** Drepanocitosis, neuropatía autonómica, amiloidosis.

## ABSTRACT

We studied autonomic function in 25 patients with sickle cell disease through the analysis of continuous blood pressure during Valsalva maneuver, and changes in heart rate and blood pressure in the standing position in order to identify the presence of dysautonomy in them. The existence of systemic amyloidosis had been previously determined by fine needle biopsy of abdominal fat to determine whether its presence is related to such neurological abnormality. Amyloidosis was present in 60 % of the patients and the predominant autonomic nervous system involvement was the fall in systolic blood pressure during orthostatism, as well as a VS-IIA/IIB index greater than 60 %, which is an indicator of sympathetic dysfunction. It was concluded that the presence of amyloidosis was not significantly related to the vegetative neurological dysfunction found.

**Key words:** Sickle cell disease, autonomic neuropathy, amyloidosis.

---

## INTRODUCCIÓN

En el año 1993 apareció el primer reporte sobre amiloidosis sistémica asociada a la drepanocitosis.<sup>1</sup> La amiloidosis AA es el resultado del depósito de proteína del mismo nombre, derivada del amiloide A del suero (AAS)<sup>2,3</sup> que aumenta en estados inflamatorios o infecciosos crónicos<sup>4,5</sup> y su infiltración puede limitarse a un solo sitio del organismo, o afectar varios órganos que incluyen hígado, corazón, páncreas, glándulas suprarrenales, riñones o nervios periféricos.<sup>6</sup>

En estudios recientes se ha señalado la presencia de neuropatía periférica<sup>7,8</sup> y de amiloidosis sistémica<sup>9</sup> en los pacientes con drepanocitosis. Sin embargo, en el caso de la función autonómica no existe amplia información acerca de su prevalencia y manifestaciones clínicas. Los reportes sobre neuropatía autonómica se refieren predominantemente a las formas idiopáticas o autoinmunes<sup>10,11</sup> y, en el caso de la drepanocitosis, se ha evaluado principalmente la participación de dicha disfunción como parte de la evaluación de las manifestaciones cardiovasculares de la enfermedad.<sup>12-14</sup>

El propósito del presente estudio es identificar la disfunción autonómica en la drepanocitosis y evaluar si la existencia de amiloidosis participa en su desarrollo.

## MÉTODOS

Para este trabajo se seleccionaron 25 pacientes con AD en estado basal, conceptualizado éste como la ausencia de síntomas o episodios agudos durante los últimos 3 meses. Fueron excluidos aquellos con historia de diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica o antecedente de haber padecido neuropatía epidémica.

---

La amiloidosis sistémica se identificó mediante biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) de la grasa abdominal y se utilizaron las tinciones de rojo congo y cristal violeta, se diagnosticó en los pacientes con resultados positivos por ambas técnicas.

Se tomó la tensión arterial (TA) oscilométrica en posición de decúbito supino y TA continua mediante transductor tonométrico sobre la arteria radial. Para el registro de la TA y el ECG se empleó una Unidad Colin Pilot 9200. La captura y el almacenamiento de señales se realizaron mediante el programa Windaq Dataq. Los cambios de la frecuencia cardíaca (FC) y la TA continua durante la maniobra de Valsalva fueron considerados de la siguiente forma:

- FASE I: Breve aumento de la TA por compresión mecánica de los grandes vasos torácicos. Se acompaña de bradicardia (1 a 2 s de duración).
- FASE IIA: Reducción progresiva de la TA (5 a 7 s). La compresión de las grandes venas torácicas reduce el retorno venoso y el gasto cardíaco. Se produce taquicardia por inhibición cardio-vagal que se incrementa progresivamente, pero no es capaz de revertir la caída de la TA.
- FASE IIB: Recuperación progresiva de la TA (5 a 7 s). Continúa el incremento de la taquicardia iniciada en la fase IIA.
- FASE III: Ligera caída de la TA también de origen mecánico. Durante esta fase se inicia una disminución de la frecuencia cardíaca.
- FASE IV: Al cesar la compresión, el incremento de la cantidad de sangre bombeada, sumado a la vasoconstricción previa, aumenta la TA por encima de su valor previo a la maniobra.

Se consideró expresión de disfunción autonómica la caída de 10 mmHg o más de la presión arterial basal, en cualquiera de los momentos en los que fue medida durante la prueba ortostática. En el caso de las variaciones de la frecuencia cardíaca durante el ortostatismo fue considerado positivo un incremento menor o igual a 10 lat/min. Se calculó el índice VS-IIA/IIB como expresión de reactividad adrenérgica vasomotora sobre la base del porcentaje de tiempo que demoró la fase IIB hasta alcanzar los valores existentes en la fase IIA, se consideraron positivos los valores iguales o superiores al 60 %. El cálculo de los índices parasimpáticos clásicos de la variación de la frecuencia cardíaca (VFC) durante las maniobras de activación (Valsalva y ortostatismo) se realizó mediante el método de Hilz 2006, estandarizado internacionalmente.

Para el análisis de la VFC en reposo, se analizaron las secuencias de valores de los intervalos RR correspondientes a 5 min de reposo en posición supino y otros 5, en reposo de pie.

## RESULTADOS

En la tabla 1 se expresan los resultados de las variaciones ortostáticas de la TA en nuestros pacientes. La tensión basal estuvo en todos los casos dentro de parámetros normales. En 8 enfermos, la tensión sistólica disminuyó más de 10 mmHg al adoptar la posición ortostática en las 3 tomas realizadas y en 1 de ellos se

produjo dicha variación a los 5 min de asumir dicha posición. En el caso de la tensión diastólica, las variaciones fueron mínimas, solamente se encontraron 2 pacientes en los que disminuyó más de 10 mmHg al primero y tercer minutos de mantener la posición ortostática, en ambos casos asociada a respuesta anormal de la tensión sistólica en las 3 tomas.

**Tabla 1.** Variaciones ortostáticas anormales de la tensión arterial en pacientes con drepanocitosis

No.	Tensión arterial basal (mmHg)		Tensión arterial sistólica ortostática (mmHg)			Tensión arterial diastólica ortostática (mmHg)		
	Sistólica	Diastólica	1'	3'	5'	1'	3'	5'
1	130	60	109	107	112	61	68	68
2	137	79	127	124	125	68	69	86
3	132	64	122	122	120	61	61	71
4	140	63	128	129	127	62	60	58
5	133	72	122	120	117	69	68	63
6	130	80	117	119	115	78	73	75
7	132	81	121	120	118	77	75	72
8	135	77	131	128	123	71	70	68
9	130	88	117	115	116	66	67	80

Durante la posición ortostática se produjo una variación anormal de menos de 10 lat/min en 4 de los enfermos, en las 3 determinaciones realizadas durante el ortostatismo (tabla 2). El cálculo de la relación entre la fase IIA y IIB (VS IIA/IIB) mostró que 6 de los pacientes presentaron más de 60 % de duración en la recuperación del paso de la fase IIB a la IIA, ello es un índice de disfunción vascular adrenérgica.

**Tabla 2.** Variaciones ortostáticas anormales de la frecuencia cardíaca o el índice VS IIA/IIB en pacientes con drepanocitosis

No.	Frecuencia cardíaca basal (puls/min)	Frecuencia cardíaca ortostática (puls/min)			Índice VS IIA/IIB (%)
		1'	3'	5'	
1	70	77	75	78	(55)
2	69	78	75	77	(53)
3	59	63	63	64	(61)
4	68	69	66	70	(67)
5	83	103	106	103	(73)
6	86	100	109	105	(87)
7	64	79	80	82	(80)
8	79	91	93	93	(67)

Finalmente, en la tabla 3 se exponen los resultados obtenidos en los estudios de la función neurovegetativa en los pacientes estudiados y su relación con la presencia de amiloidosis sistémica, se halló que en ningún caso dichos resultados se relacionan significativamente. No obstante, la frecuencia cardíaca ortostática fue anormal en 4 pacientes, todos ellos con amiloidosis y en 4 al índice VS IIA/IIB, 6 pacientes mostraron un valor superior al 60 %, 5 de ellos también con amiloidosis.

**Tabla 3.** Relación entre resultados de estudios del sistema nervioso autónomo y la presencia de amiloidosis en los pacientes con drepanocitosis

Amiloidosis	Disminución de la tensión arterial sistólica ortostática (mmHg)		Disminución de la tensión arterial diastólica ortostática (mmHg)		Aumento de la frecuencia cardíaca ortostática (puls/min)		Índice VS-IIA/IIB (%)	
	≤ 10	>10	≤ 10	>10	≤ 10	>10	≤ 60	> 60
Sí	11	4	13	2	4	11	11	5
No	7	3	10	0	6	4	9	1

p < 0,05.

## DISCUSIÓN

En este estudio, 8 pacientes presentaron una disminución mayor de 10 mmHg de la presión sistólica en posición ortostática en las 3 tomas realizadas después de adoptada la misma, lo cual indica una disminución marcada de la respuesta vasomotora simpática. En el caso de la presión diastólica, ello solamente ocurrió en 2 enfermos, en ambos casos en las mediciones realizadas al primero y tercer minutos. Este resultado indica que el mayor compromiso en la regulación ortostática de la presión arterial en los pacientes con drepanocitosis se produce con la presión sistólica, lo que podría determinar una limitación en la eficiencia de la perfusión cerebral y ser un elemento que tome parte en el daño de la función neurológica, o incluso participe en el desencadenamiento de episodios isquémicos cerebrales, evidenciables o no, clínicamente.<sup>15</sup> Las alteraciones en el control de la frecuencia cardíaca durante la maniobra de Valsalva sólo fueron encontradas en 4 de los pacientes estudiados.

Al evaluar la relación entre el tiempo que tarda la recuperación de la tensión arterial en la fase II del ortostatismo mediante el índice VS-IIA/IIB, que es expresión de la eficiencia de la respuesta adrenérgica vasomotora, observamos que fue retardada en 6 de los pacientes. Este hallazgo ratifica la observación anteriormente señalada e indica que la disfunción autonómica en esta enfermedad es un elemento a tener en cuenta en la alteración de los mecanismos de control de la perfusión de órganos, en especial del cerebro, lo que unido a la existencia de procesos isquémicos, muchas veces no identificables clínicamente,<sup>16</sup> puede contribuir a la disfunción neurológica aguda o crónica en la enfermedad.

Al relacionar la presencia de amiloidosis sistémica y las anomalías neurovegetativas encontradas no hubo correspondencia significativa entre la existencia del trastorno y las anomalías de la función autonómica encontradas, sin embargo, los 2 pacientes que tuvieron alteraciones en el control de la tensión diastólica junto a disregulación

de la tensión sistólica en las 3 tomas durante la maniobra de Valsalva y 5 de los 6 con alteración del índice VS-IIA/IIB tenían amiloidosis sistémica.

No existen reportes previos sobre la existencia de neuropatía autonómica en la AD y su posible relación con la amiloidosis y se necesitan estudios más amplios para obtener conclusiones definitivas.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Win N, Brozovic F, Gabriel R. Secondary amyloidosis accompanying multiple sickle cell crisis. *Trop Doc.* 1993;23:45-6.
2. Falk RH, Comenzo R, Skinner M. The systemic amyloidosis. *N Engl J Med.* 1997;337:898-909.
3. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A. Amyloidosis: recognition, confirmation, prognosis and therapy. *Mayo Clin Proc.* 1999;74:490-4.
4. Urielli-Shoval S, Cohen P, Elsembarg S, Matzner Y. Widespread expression of serum amyloid A in histologically normal human tissues: predominant localization to the endothelium. *J Histochem Cytochem.* 1998;46:1377-84.
5. Ureli-Shoval S, Shubinsky G, Linke RP, Fridkin M, Tabi I, Matzner Y. Adhesion of human platelets to serum amyloid A. *Blood.* 2002;99:1224-9.
6. Ureli-Shoval S, Linke RP, Matzner Y. Expression and function of serum amyloid A (SAA), a major acute phase protein in normal and disease states. *Curr Opin Hematol.* 2000;7:64-9.
7. Espinosa E, Svarch E, Martínez G, Hernández P. La anemia drepanocítica en Cuba. Experiencia de 30 años. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2000;16:45-8.
8. Campo MC, Fortún A, Mustelier R. Alteraciones del sistema nervioso periférico en la drepanocitosis. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2000;16:45-8.
9. Fortún A, León CA, Campo MC, López MV, Pileta A. La amiloidosis como complicación de la anemia drepanocítica. *Rev Cubana Med.* 2005;44 (Versión electrónica).
10. Vernino S, Low PA, Fealay RD, Stewart JD, Farrugia G, Lennon VA. Autoantibodies to ganglionic acetylcholine receptors in autoimmune autonomic neuropathies. *N Eng J Med.* 2007;343:847-55.
11. Schroeder C, Vernino S, Birkenfeld AL, Tank J, Heusser K, Lipp A, et al. Plasma exchange for primary autoimmune autonomic failure. *N Eng J Med.* 2005;353:1585-90.
12. Romano E. Neuropatía autonómica cardíaca. Cuarto Congreso Virtual de Cardiología. Buenos Aires, noviembre 2005.

13. Romero Mestre JC, Hernández A, Agramonte O, Hernández P. Cardiovascular autonomic dysfunction in sickle cell anemia: a possible risk factor for sudden death. Clin Autonomic Res. 1997;7:121-5.

14. Romero-Vecchione E, Pérez O, Wessolosky M, Rosa F, Liberatore Vazquez J. Respuestas cardiovasculares autónomas anormales en pacientes con anemia drepanocítica. Sangre. 1995;40:393-9.

15. Espinosa E. Estudio del sistema nervioso central en pacientes con anemia drepanocítica. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2008;24. p. 0-0 ISSN 0864-0289.

16. Ausavarungnirum P, Sablo H, Kim J, Tegeler CH. Dynamic vascular analysis shows a hyperemic flow pattern in sickle cell disease. J Neuroimaging. 2006;16:311-7.

Recibido: 1ro de agosto de 2009.

Aprobado: 4 de enero de 2010.

Dr. *Adalberto Fortún Prieto*. Calle B-final, Edificio 73 apto D-7. Reparto Hermanos Cruz, Pinar del Río, Cuba. Correo electrónico: [mcampo@princesa.pri.sld.cu](mailto:mcampo@princesa.pri.sld.cu)