



PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

***“NEUROPATÍA AUTONÓMICA CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON
DIABETES MELLITUS SOMETIDOS A CIRUGÍAS ELECTIVAS EN EL HOSPITAL SAN
FRANCISCO DE QUITO Y SU RELACIÓN CON EVENTOS ADVERSOS
CARDIOVASCULARES EN EL TRANS OPERATORIO.”***

**DISERTACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE MÉDICA
INTERNISTA**

MARÍA GABRIELA PROAÑO CITELLY

DIRECTOR DR. ULDAR RAÚL ESPINOSA

METODÓLOGO DR. ÁLVARO VILLACRÉS

QUITO 2018

A mi madre por ser la constante y mi remedio para todo, quien ha afrontado hombro a hombro conmigo toda clase de dificultades para conseguir este sueño que algún momento parecía imposible.

A mis hermanos, por brindarme su apoyo y su cariño en todo momento, haciéndome creer que soy invencible aun cuando siento que no me he esforzado lo suficiente.

A Estelita, por dejarme saber con su luz que está orgullosa de que cumpla mis sueños aquí en la Tierra.

A Luis, por enseñarme que el amor es tan caprichoso, que a veces se presenta de forma efímera y, en algunas ocasiones, se rebela y se queda para toda la vida.

Al Dr. Uldar Espinosa y al Dr. Álvaro Villacrés por su tiempo y su constante ayuda para que este proyecto culminara con éxito.

La neuropatía autonómica cardiovascular es una entidad clínica importante en la evolución natural de la Diabetes Mellitus tipo 2 que se ha considerado como un factor de riesgo para el apareamiento de complicaciones peri operatorias relacionadas con el control neural de la circulación, tales como hipotensión no relacionada con hipovolemia, hipertensión en la inducción anestésica, arritmias y muerte súbita. El siguiente estudio está diseñado para determinar la relación existente entre la presencia de neuropatía autonómica cardiovascular y el desarrollo de eventos adversos cardiovasculares durante el transoperatorio en pacientes diabéticos sometidos a cirugías electivas.

Objetivo: Establecer la relación entre la presencia de neuropatía autonómica cardiovascular y la frecuencia de complicaciones cardiovasculares en el transoperatorio de los pacientes con Diabetes Mellitus sometidos a cirugías electivas del Hospital San Francisco de Quito.

Métodos: Se trata de un estudio transversal analítico en 243 pacientes que acudieron a realizarse chequeos pre quirúrgicos para cirugías programadas en el Hospital San Francisco de Quito. Se realizó el Test de Ewing como diagnóstico de neuropatía autonómica cardiovascular y la evaluación de resultados de laboratorio como glucosa en ayunas, creatinina y hemoglobina glicosilada. En una segunda fase post operatoria, se evaluó la presencia de complicaciones cardiovasculares que incluyeron hipotensión no relacionada con hipovolemia, hipertensión en la inducción anestésica, arritmias y muerte súbita.

Resultados: En los 243 pacientes estudiados, se encontró una prevalencia del 36% de neuropatía autonómica cardiovascular. El promedio de edad en los pacientes que presentaron disautonomía ($66,8 \pm 4,62$ años) fue mayor a comparación de los pacientes sin disautonomía ($62,8 \pm 3,89$ años) con una diferencia estadísticamente significativa ($p= 0,01$). Asimismo, el tiempo de evolución de la diabetes fue mayor en sujetos con neuropatía autonómica cardiovascular ($8,42 \pm 3,42$ años) que en aquellos sin esta complicación ($6,48 \pm 2,17$ años) con una diferencia estadísticamente significativa. Las complicaciones transoperatorias más frecuentes fueron la hipertensión durante la inducción anestésica con un 22,70%, seguida la hipotensión no relacionada con hipovolemia con un 12,5%, correspondientes a un Odds ratio de 5,4 y 3,5 respectivamente en relación con la presencia de neuropatía autonómica cardiovascular, con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,01$). No se observaron diferencias al comparar los tipos de cirugías realizadas.

Conclusiones: La neuropatía autonómica cardiovascular en el diabético mostró ser un factor de riesgo significativo para presentar complicaciones cardiovasculares en el transoperatorio. Se sugiere el diseño y ejecución de estudios prospectivos para evaluar el impacto cardiovascular de la disautonomía en sujetos diabéticos fuera de la perspectiva quirúrgica.

Palabras clave: Neuropatía autonómica cardiovascular, Diabetes, Complicaciones transoperatorio

AGRADECIMIENTOS	5
INDICE DE FIGURAS	9
INDICE DE TABLAS	10
RESUMEN	6

INDICE DE CAPITULOS

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN E INFORMACIÓN GENERAL

1.1. Introducción	1
1.2. Justificación	4
1.3. Problema de investigación	6
1.4. Objetivos	7
1.4.1. Objetivo general	7
1.4.2. Objetivos específicos	8
1.5. Hipótesis	9

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2.1. Mecanismos regulatorios autonómicos del sistema cardiovascular	9
2.1.1 Antecedentes históricos	9

2.1.2 Inervación de los vasos sanguíneos	10	vii
2.1.3 Inervación del corazón.....	11	
2.1.4 Centro vasomotor.....	12	
2.1.5 Receptores neurales periféricos	14	
2.1.5.1 Barorreceptores	15	
2.1.5.2 Quimiorreceptores.....	16	
2.1.6 Regulación parácrina de la circulación.....	16	
2.2. Manifestaciones clínicas de la disfunción autonómica	18	
2.3. Evaluación de la disfunción autonómica.....	19	
2.4. Clasificación de la disfunción autonómica.....	20	
2.4.1 Disfunción autonómica primaria	21	
2.4.2 Disfunción autonómica secundaria.....	22	
2.4.2.1 Origen central.....	23	
2.4.2.2 Origen periférico.....	23	
2.5. Neuropatía autonómica cardiovascular	28	
2.5.1 Definición	28	
2.5.2 Epidemiología.....	29	
2.5.3 Patogénesis	30	
2.5.4 Diagnóstico	33	
2.5.5 Neuropatía autonómica cardiovascular y morbilidad intraoperatoria.....	34	
2.5.6 Tratamiento.....	35	

CAPÍTULO III

MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Tipo de estudio	37
3.2. Universo de estudio	38
3.3. Muestra.....	39

3.3.1 Recolección de la muestra	40	viii
3.4 Criterios de inclusión y exclusión	41	
3.5 Análisis de los datos	42	
3.6. Aspectos bioéticos.....	43	

CAPÍTULO IV

RESULTADOS

4.1. Análisis de población	45	
4.1.1 Variables demográficas.....	45	
4.1.2 Variables clínicas	46	
4.1.2.1 Tipo de Diabetes Mellitus y años de evolución de la enfermedad	47	
4.1.2.2 Enfermedades preexistentes.....	48	
4.1.2.3 Uso de antidiabéticos	49	
4.1.2.4 Uso de medicación adicional no hipoglucemiante.....	50	
4.1.2.5 Glucosa en ayuno.....	52	
4.1.2.6 Creatinina sérica.....	51	
4.1.2.7 Hemoglobina glicosilada	52	
4.1.2.8 Estratificación quirúrgica y cirugías realizadas	53	
4.2. Prueba de hipótesis	54	
4.2.1 Relación entre neuropatía autonómica cardiovascular y género.....	57	
4.2.2 Comparación de la edad, los años de enfermedad, la creatinina y las variables bioquímicas de la glucosa con neuropatía autonómica cardiovascular	58	
4.2.3 Relación entre la presencia de Neuropatía autonómica cardiovascular y enfermedades cardiovasculares preexistentes más frecuentes	59	
4.2.4 Comparación entre la presencia de Neuropatía autonómica cardiovascular y el uso de medicamentos adicionales no hipoglucemiantes más frecuentes.....	60	

4.2.5 Relación entre Neuropatía autonómica cardiovascular y complicaciones transoperatorias cardiovasculares	ix
4.2.6 Relación entre la presencia de complicaciones transoperatorias y el tipo de cirugía realizada	61
4.2.7 Frecuencia de complicaciones transoperatorias en relación con la estratificación quirúrgica	63

CAPÍTULO V

Discusión	64
-----------------	----

CAPÍTULO VI

6.1. Conclusiones	68
6.2. Recomendaciones	69

CAPÍTULO VII

Referencias bibliográficas	70
----------------------------------	----

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de la disfunción autonómica.

Tabla 2. Tratamiento antidiabético utilizado por los pacientes con Diabetes Mellitus sometidos a cirugías electivas en el Hospital San Francisco de Quito en el periodo diciembre 2017- junio 2018.

Tabla 3. Uso de medicamentos adicionales por los pacientes con Diabetes Mellitus sometidos a cirugías electivas en el Hospital San Francisco de Quito en el periodo diciembre 2017- junio 2018.

Tabla 4. Comportamiento de la glicemia en ayuno en los pacientes con Diabetes Mellitus sometidos a cirugías electivas en el Hospital San Francisco de Quito en el periodo diciembre 2017- junio 2018.

Tabla 5. Comportamiento de los valores de creatinina sérica en los pacientes con Diabetes Mellitus sometidos a cirugías electivas en el Hospital San Francisco de Quito en el periodo diciembre 2017- junio 2018.

Tabla 6. Comparación de la edad, los años de enfermedad, la creatinina y las variables bioquímicas de la glucosa con la presencia de Neuropatía autonómica cardiovascular en los pacientes con Diabetes Mellitus sometidos a cirugías electivas en el Hospital San Francisco de Quito en el periodo diciembre 2017- junio 2018.

Tabla 7. Relación entre la presencia de Neuropatía autonómica cardiovascular y enfermedades cardiovasculares preexistentes más frecuentes en los pacientes con Diabetes Mellitus sometidos a cirugías electivas en el Hospital San Francisco de Quito en el periodo diciembre 2017- junio 2018.

Tabla 8. Comparación entre la presencia de Neuropatía autonómica cardiovascular u el uso de medicamentos adicionales no hipoglucemiantes más frecuentes en los pacientes con Diabetes Mellitus sometidos a cirugías electivas en el Hospital San Francisco de Quito en el periodo diciembre 2017- junio 2018.

Tabla 9. Relación entre Neuropatía autonómica cardiovascular y complicaciones transoperatorias cardiovasculares en los pacientes con Diabetes Mellitus sometidos a cirugías electivas en el Hospital San Francisco de Quito en el periodo diciembre 2017- junio 2018.

Tabla 10. Relación entre la presencia de hipotensión no relacionada con hipovolemia y de hipertensión en la inducción anestésica durante el transoperatorio con el tipo de cirugía electiva realizada en los pacientes con Diabetes Mellitus del Hospital San Francisco de Quito en el periodo diciembre 2017- junio 2018.

Figura 1. Vías básicas implicadas en el control bulbar de la presión arterial.

Figura 2. Blancos de acción de la enzima proteína quinasa C perpetuados por la hiperglicemia.

Figura 3. Distribución de los grupos etarios en los pacientes con Diabetes Mellitus sometidos a cirugías electivas en el Hospital San Francisco de Quito en el periodo diciembre 2017- junio 2018.

Figura 4. Distribución del tiempo de enfermedad en los pacientes diabéticos sometidos a cirugías electivas en el Hospital San Francisco de Quito en el periodo diciembre 2017- junio 2018.

Figura 5. Enfermedades preexistentes más frecuentes en los pacientes diabéticos sometidos a cirugías electivas en el Hospital San Francisco de Quito en el periodo diciembre 2017- junio 2018.

Figura 6. Comportamiento de la hemoglobina glicosilada en los pacientes con Diabetes Mellitus sometidos a cirugías electivas en el Hospital San Francisco de Quito en el periodo diciembre 2017- junio 2018.

Figura 7. Categorización según el tipo de intervención quirúrgica realizada en los xiv
pacientes con Diabetes Mellitus sometidos a cirugías electivas en el Hospital San
Francisco de Quito en el periodo diciembre 2017- junio 2018.

Figura 8. Relación entre Neuropatía autonómica cardiovascular y género en los pacientes
con Diabetes Mellitus sometidos a cirugías electivas en el Hospital San Francisco de
Quito en el periodo diciembre 2017- junio 2018.

Figura 9. Comparación entre complicaciones cardiovasculares en el transoperatorio y la
estratificación de riesgo quirúrgico en los pacientes con Diabetes Mellitus sometidos a
cirugías electivas en el Hospital San Francisco de Quito en el periodo diciembre 2017-
junio 2018.

1.1 INTRODUCCIÓN

La neuropatía autonómica cardiovascular es una entidad clínica importante en la evolución natural de la Diabetes Mellitus tipo 2, cuya prevalencia es subestimada en nuestro medio. Constituye el producto de la activación de varias vías metabólicas involucradas en la génesis de las complicaciones micro vasculares de esta enfermedad, por lo que actualmente se ha visto relacionada con la aparición de eventos isquémicos coronarios y aumento de la tasa de mortalidad en pacientes diabéticos. (Paneni, Beckman, Creager, & Cosentino, 2013)

Se ha demostrado en varios estudios que la disautonomía se encuentra presente incluso antes de que la Diabetes Mellitus sea detectada, por lo que diagnosticarla constituye un puntal importante para reducir la morbimortalidad de este grupo de pacientes, sobre todo en aquellos que serán sometidos a inducción anestésica y procedimientos quirúrgicos, independientemente del riesgo clínico que se haya estratificado. (Ticse R, Villena J, 2007)

El estudio se realizó en el Hospital San Francisco de Quito, en pacientes diabéticos tipo 1 y tipo 2 sometidos a cirugías electivas, con diferentes perfiles metabólicos y tiempo de evolución de la enfermedad, con el fin de determinar la prevalencia de Neuropatía autonómica cardiovascular y su relación con eventos adversos cardiacos en el transoperatorio, tales como arritmias, muerte súbita, hipertensión durante la inducción anestésica, hipotensión no relacionada con hipovolemia requiriente de vasoactivos o eventos no isquémicos.

El objetivo general del estudio consiste en establecer la prevalencia de la Neuropatía Autónoma Cardiovascular y su relación con las complicaciones trans operatorias cardiovasculares, en pacientes diabéticos sometidos a cirugías electivas en el Hospital San Francisco de Quito. Para lograrlo, analizamos las características demográficas de los pacientes, con una descripción de los factores clínicos involucrados, tales como enfermedades concomitantes con riesgo cardiovascular, medicamentos utilizados que pudieran influir en la respuesta autónoma del paciente sometido a estrés quirúrgico.(Matheus et al., 2013) 2

La información recolectada a partir de la muestra estimada de 245 pacientes se filtrará desde una base de datos realizada en Excel hacia una matriz del programa estadístico SPSS, versión Windows 2010, a fin de realizar el cruce de variables para aplicar la prueba del chi cuadrado de Pearson y medición de Odds ratio, permitiéndonos determinar la relación existente entre la disautonomía y el riesgo quirúrgico del paciente.

Se han tomado en cuenta a los pacientes diabéticos tipo 1 y tipo 2 en edades comprendidas entre los 18 y 85 años de edad, independientemente del tiempo de Diabetes o tratamiento médico utilizado, para realizar las evaluaciones durante el chequeo preoperatorio habitual, previo a la intervención quirúrgica programada. No se encuentran incluidos en el estudio aquellos pacientes que ingresaron para procedimientos quirúrgicos de emergencia por la adición de variables como fiebre, infección activa o alteraciones endócrino-metabólicas que surgen durante un cuadro agudo, las cuales pueden determinan cambios significativos en la interpretación de las pruebas.

Tradicionalmente, la neuropatía autonómica cardiovascular ha sido evaluada mediante el Test de Ewing y Clarke, los cuales permiten determinar la respuesta simpática y parasimpática del individuo. Estas pruebas están basadas en la variabilidad de la frecuencia cardíaca y de la tensión arterial al realizar maniobra de Valsalva, respiración profunda y medición de ortostatismo. Las pruebas que evalúan la función parasimpática se correlacionan con la afectación de la autonomía cardíaca temprana, mientras que las manifestaciones simpáticas generalmente aparecen en estadios avanzados de neuropatía cardiovascular.(Pafili, Trypsianis, Papazoglou, Maltezos, & Papanas, 2015)

Desde su creación, la técnica e instrumentos de evaluación han sido modificados para su implementación mediante dispositivos electrónicos automatizados, sin embargo, son poco aplicables en la práctica clínica diaria por su costo y complejidad. Recientemente, varios autores han propuesto test adicionales y una secuencia de realización de los mismos para mejorar la sensibilidad del test de Ewing, logrando resultados muy variados como para ser considerados estándares de diagnóstico, por lo que hemos basado la técnica e interpretación de las pruebas en función del trabajo original, logrando su aplicabilidad en la consulta médica del clínico.(Freeman, 2006)

La disautonomía a nivel cardiovascular es una entidad clínica poco considerada en el abordaje integral del paciente diabético ambulatorio, más aun en aquellos que serán sometidos a procedimientos invasivos o quirúrgicos. Tal es el desconocimiento o falta de pesquisa de esta patología, que en ninguna escala de evaluación preoperatoria mencionan a la neuropatía autonómica cardiovascular como un factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones trans o post operatorias, considerando que la más grave de ellas es la muerte súbita aun cuando el paciente no sea sometido a estrés quirúrgico.(Vinik & Ziegler, 2007)

Son realmente pocos los estudios estadísticos disponibles sobre esta patología, definiéndose en términos generales una prevalencia del 20% en la población diabética en general y hasta del 70% en pacientes de edad avanzada, dando a conocer que a medida que progresan las alteraciones metabólicas, también lo hace la disautonomía, la cual puede manifestarse incluso antes que el propio diagnóstico de diabetes.(Paneni et al., 2013)

La neuropatía autonómica cardiovascular eleva el riesgo de mortalidad coronaria hasta en un 30% a cinco años, lo cual equivale a un riesgo relativo aproximado tres veces mayor que en la población diabética que no la presenta. Se conoce que su asociación con el riesgo de insuficiencia cardiaca congestiva es cinco veces mayor que en la población general, además que la probabilidad de sufrir isquemia silente es del doble y que se relaciona con otras complicaciones micro y macro vasculares como retinopatía, nefropatía y neuropatía periférica. (Javier et al., 2012)

Cuando un paciente diabético es sometido a un procedimiento quirúrgico emergente 5

o programado, se llevan a cabo una serie de perturbaciones anormales del metabolismo hidrocarbonado que constituyen per se un factor de riesgo de sepsis preoperatoria, disfunción endotelial, isquemia cerebral, isquemia miocárdica y alteraciones en la cicatrización de las heridas. A su vez, el trauma provocado por la cirugía puede desencadenar la producción alterada de hormonas de estrés como el cortisol y las catecolaminas, las cuales reducen la sensibilidad a la insulina, desencadenando así mayor hiperglicemia y complicaciones peri operatorias. (Sudhakaran & Surani, 2015)

Bajo esta base fisiopatológica, se estima que un tercio de las complicaciones durante el peri operatorio (antes, durante y después de la cirugía) y la mitad de muertes relacionadas con intervenciones quirúrgicas son causadas por complicaciones cardiovasculares, dando especial atención a la disfunción autonómica como causa de complicaciones potencialmente letales como la muerte súbita cardiaca, tema de especial interés en el cuidado clínico y anestésico. (Mazzeo, La Monaca, Di Leo, Vita, & Santamaria, 2011)

Una adecuada valoración preoperatoria del paciente diabético promete un entendimiento de la condición del sistema nervioso autónomo ayudando a predecir algunos desenlaces no deseados durante la cirugía, principalmente durante la inducción anestésica, dada la respuesta hemodinámica alterada frente a la administración de anestésicos generales o durante el propio acto quirúrgico a consecuencia de las pérdidas de volumen sanguíneo, estimulación quirúrgica o cambios de posición.(Keet, Bulte, Boer, & Bouwman, 2011)

Por estos motivos, es importante el diagnóstico oportuno de esta complicación crónica de la diabetes para establecer medidas preventivas durante la evaluación preoperatoria, con el fin de disminuir la mortalidad de esta población en relación a eventos cardiovasculares fatales, especialmente durante hospitalizaciones relacionadas con actos quirúrgicos.

6

1.3 PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

¿La presencia de neuropatía autonómica cardiovascular en pacientes con Diabetes Mellitus sometidos a cirugías electivas, se relaciona con el apareamiento de eventos adversos cardiovasculares en el periodo trans operatorio?

1.4 OBJETIVOS

1.4.1 Objetivo general

Establecer la relación entre la presencia de neuropatía autonómica cardiovascular y la frecuencia de complicaciones transoperatorias cardiovasculares en los pacientes con Diabetes Mellitus sometidos a cirugías electivas del Hospital San Francisco de Quito.

1.4.2 Objetivos específicos

7

- Definir las características demográficas y clínicas de los pacientes con Diabetes Mellitus que acuden a realizarse chequeos pre quirúrgicos en el Hospital San Francisco de Quito.
- Determinar la prevalencia de neuropatía autonómica cardiovascular en los pacientes con Diabetes Mellitus que serán sometidos a cirugías electivas en el Hospital San Francisco de Quito.
- Establecer la frecuencia de aparición de complicaciones trans operatorias cardiovasculares en los pacientes con Diabetes Mellitus sometidos a cirugías electivas en el Hospital San Francisco de Quito.
- Conocer los factores clínicos asociados a complicaciones trans operatorias en pacientes con neuropatía autonómica cardiovascular que fueron sometidos a cirugías electivas en el Hospital San Francisco de Quito.

1.5 HIPÓTESIS

La neuropatía autonómica cardiovascular en pacientes con Diabetes Mellitus tiene relación con el control de la enfermedad a largo plazo, la presencia de enfermedades concomitantes cardiovasculares y el tratamiento hipoglucemiante utilizado, por lo que su

determinación establece una fuerte asociación con la presencia de eventos adversos cardiovasculares en el transoperatorio.

MARCO TEÓRICO

2.1 MECANISMOS REGULATORIOS AUTONÓMICOS DEL SISTEMA CARDIOVASCULAR

2.1.1 Antecedentes históricos

El funcionamiento del sistema cardiovascular fue descrito por William Harvey en el siglo XVII, quien describió al corazón como una estructura autónoma y contráctil encargada de bombear la sangre hacia todos los tejidos de la economía humana. Dos siglos posteriores a este descubrimiento, se atribuyó al sistema nervioso autónomo el control sobre estas estructuras anatómicas mediante una serie de estudios en animales de experimentación, los cuales permitieron subdividirlo en un sistema simpático y otro parasimpático, al poseer características diferentes entre sí. (De Micheli, 2005)

Posteriormente, se logró demostrar interacciones entre estos sistemas a través de varias estructuras cerebrales, entre ellas el tallo cerebral, el núcleo del tracto solitario, el núcleo ambiguo, el dorsal del vago y el área rostral ventro lateral del bulbo raquídeo. La relación del sistema cardiovascular con estos grupos neuronales está dada por una red compleja de terminaciones nerviosas que funcionan con ayuda de sustancias denominadas neurotransmisores y neuromoduladores.(Pafili et al., 2015)

En 1949, William Hess describió la retroalimentación existente entre el sistema nervioso central y las estructuras cardiovasculares, siendo galardonado con el Premio Nobel de Medicina por sus descripciones jerárquicas acerca del control autónomo de la circulación. Este hecho dio paso a futuros estudios anatómicos y fisiológicos que permitieron llegar a las descripciones científicas actuales y a las intervenciones farmacológicas disponibles para el tratamiento de enfermedades como la insuficiencia cardiaca o el infarto agudo de miocardio. (York, 2014)

2.1.2 Inervación de los vasos sanguíneos

Los vasos sanguíneos se encuentran inervados por fibras noradrenérgicas encargadas de mediar la vasoconstricción local. Adicionalmente, los vasos sanguíneos de los músculos esqueléticos poseen también fibras vasodilatadoras colinérgicas que responden a estímulos locales como cambios de temperatura, aumento de potasio, aumento de adenosina o descenso del pH local, existiendo normalmente un equilibrio entre los mecanismos mencionados que mantiene la homeostasis del organismo. (Birney et al., 2006)

2.1.3 Inervación del corazón

El sistema nervioso simpático y parasimpático se organiza a nivel cardiaco a través de sus distintos receptores para controlar las funciones intrínsecas del automatismo cardiaco, tales como

el cronotropismo (frecuencia cardiaca), batmotropismo (excitabilidad), inotropismo (contractilidad) y dromotropismo (conductividad). (Birney et al., 2006)

11

De acuerdo a las necesidades del ser humano, y especialmente en situaciones de estrés, el sistema nervioso simpático puede incrementar la frecuencia cardiaca en personas adultas jóvenes hasta 3 veces más de su valor normal, aumentando también la fuerza de la contracción miocárdica y consecuentemente, el volumen sanguíneo expulsado en cada latido cardiaco. Es así que el gasto cardiaco puede ser 2 a 3 veces superior al valor normal gracias a estas propiedades intrínsecas del músculo cardiaco junto al fenómeno de Frank Srtaling, el cual implica que el músculo cardiaco tiene la capacidad de adaptarse a los cambios de volumen y presión mediante el acortamiento o distensión del sarcómero. (Guyton & Hall, 2011)

Sucedo lo contrario cuando se trata de inhibir la frecuencia, fuerza de contracción o excitabilidad del músculo cardiaco: la estimulación parasimpática intensa puede llegar a suprimir fuertemente estas propiedades hasta llegar a interrumpir por unos segundos el latido del corazón, posterior a lo cual el nódulo aurículo ventricular escapa de la supresión vagal latiendo a una frecuencia aproximada de 40 latidos por minuto. Este fenómeno predomina en las aurículas, donde se encuentra ubicado el nódulo sinusal, explicando el mayor efecto parasimpático en el cronotropismo cardiaco. (Guyton & Hall, 2011)

Todas estas acciones son llevadas a cabo mediante una serie de conexiones nerviosas aferentes que se dirigen hacia diferentes niveles del neuroeje, determinando la modificación de las funciones cardiovasculares según los requerimientos de individuo. Según Coote (2007):

El control cardiovascular por el Sistema Nervioso Autónomo se lleva a cabo 12

mediante una red de complejos neuronales denominada centro vasomotor, donde se lleva a cabo la integración de la información sensitiva visceral a través de los barorreceptores, del centro respiratorio bulbar y de las estructuras supra segmentarias localizadas en mesencéfalo y diencéfalo. (p.4)

Este control por tanto es episódico, oscilante, sincronizado con el ritmo respiratorio y los latidos cardiacos, determinando de esta forma el tono vasomotor y las ondas de presión sanguínea.

2.1.4 Control bulbar de la circulación: el centro vasomotor

El área vasomotora se encuentra ubicada en la región ventrolateral rostral del bulbo raquídeo. Estas neuronas dirigen sus axones en sentido dorso medial, descienden por la columna lateral de la médula espinal hacia la columna gris intermedio lateral toracolumbar. De igual forma, existen haces descendentes desde la corteza cerebral al área vasomotora, los cuales tienen un relevo en el hipotálamo y por tanto, poseen una relación directa con el estado emocional, el grado de estrés y la homeostasis del individuo. (Birney et al., 2006)

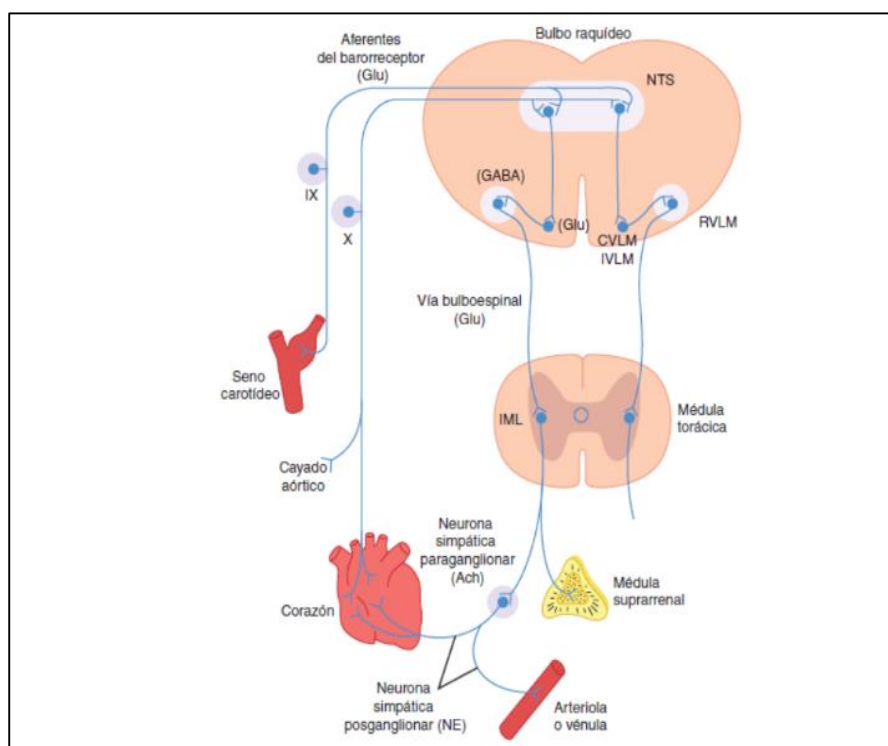


Figura 1. Vías básicas implicadas en el control bulbar de la presión arterial. Copyright 2010 por la compañía McGraw-Hill Inc. Reimpreso con permiso.

El área vasoconstrictora del centro vasomotor produce noradrenalina y se encuentra ubicada en la zona antero lateral de la parte superior del bulbo; por otra parte, el área vasodilatadora mediada por el neurotransmisor acetilcolina, se encuentra localizada en sentido caudal a la primera y es controlada por aferencias de los pares craneales X y XI. (Estañol, Porrás-betancourt, Sánchez-torres, Infante, & Sentíes-madrid, 2009)

Para ejercer su acción, el sistema nervioso autónomo requiere del procesamiento de la información sensitiva que llega desde la periferia. Para cumplir este objetivo, se vale de receptores sensibles a cambios de presión y sustancias químicas localizados en puntos clave del organismo, los cuales proporcionan una información detallada a los centros reguladores centrales para su corrección o mantenimiento. (Birney et al., 2006)

2.1.5.1 Barorreceptores

Los barorreceptores pueden responder a altas o bajas presiones, de acuerdo a su localización. Los receptores de alta presión se encuentran ubicados en la mayor parte de las paredes de los vasos sanguíneos arteriales, principalmente a nivel del seno carotideo y del seno aórtico. Ambos cuentan con inervación aferente parasimpática proveniente de nervio de Hering y el X par craneal respectivamente, recibiendo señales correspondientes a cambios de presión arterial o pulso en el organismo. (Estañol et al., 2009).

Esta función está supeditada a la sensibilidad de cada estructura anatómica, conociéndose que el seno aórtico se desempeña con presiones de 30 a 50 mmHg más altas que el seno carotideo, explicando la rapidez de acción del segundo ante cambios posturales. La eliminación o degeneración de este reflejo impide la adaptación del individuo a los cambios de volumen sanguíneo, gasto cardiaco o resistencias vasculares periféricas, provocando a largo plazo un

fenómeno denominado hipertensión neurógena, consecuencia de la desregulación autonómica. (Birney et al., 2006)

15

Por otra parte, cuando la sensibilidad de los barorreceptores se encuentra disminuida, frecuentemente por aterosclerosis, puede existir un descenso de la presión arterial no compensado rápidamente, sobre todo cuando el individuo se pone de pie; este fenómeno denominado hipotensión ortostática puede provocar, en casos graves, un colapso circulatorio e incluso deterioro del nivel de consciencia episódico. (Fox, 2003)

A nivel auricular, encontramos además receptores de distensión mecánica que se activan en respuesta al aumento del retorno venoso al corazón (precarga) y como consecuencia, desencadenan respuestas como taquicardia refleja por estímulo simpático noradrenérgico, inhibición de la liberación de la hormona antidiurética provocando una mayor excreción urinaria y liberación de péptido natriurético auricular, hormona que permite incrementar la eliminación de sal y agua, disminuyendo el volumen sanguíneo. (Fox, 2003)

Los receptores que se encuentran en las superficies endocárdicas de los ventrículos participan activamente en el control a corto plazo de la presión arterial, acoplándose a los cambios en la distensión ventricular. Su estímulo provoca bradicardia e hipotensión, comparable con una respuesta barorreceptora; por esto, se cree que se encuentran involucrados en la conservación del tono vagal cardiaco en reposo. (Birney et al., 2006)

Son receptores químicos que responden principalmente al descenso del PH sanguíneo, al aumento de los valores de presión de dióxido de carbono e indirectamente, a la disminución de la presión de oxígeno. Se encuentran ubicados en el seno aórtico, en el seno carotideo y en el área vasomotora del bulbo raquídeo.(Gould, 2010)

Su función primordial la ejercen en el ciclo respiratorio, pero su activación produce además vasoconstricción periférica en situaciones especiales como hipovolemia o hipoxia, logrando así elevar la presión sanguínea de acuerdo a cada escenario. (Birney et al., 2006)

2.1.6 Regulación parácrina de la circulación

Las sustancias parácrinas son moléculas producidas localmente por el endotelio vascular encargadas de regular el funcionamiento del músculo liso de la túnica media de los vasos sanguíneos. Los componentes principales que intervienen en las neuronas simpáticas pre ganglionares son la sustancia P, GABA, glutamato, adrenalina, noradrenalina y vasopresina; mientras que la acetilcolina, serotonina, encefalina, neuropéptido Y, endotelina, óxido nítrico, angiotensina II y péptido natriurético predominan a nivel pos ganglionar, primordialmente sobre el núcleo del haz solitario. (Estañol et al., 2009)

La prostaciclina y el tromboxano A₂, derivados del ácido araquidónico, participan en contraposición mutua en el control local de flujo sanguíneo: la primera provoca un efecto vasodilatador mientras que la segunda ejerce acciones vasoconstrictoras marcadas. El equilibrio

entre estas sustancias favorece la agregación plaquetaria localizada y la formación inicial del coágulo, limitando al mismo tiempo la extensión de esta actividad pro coagulante en la circulación periférica. (Birney et al., 2006)

17

Desde otro punto de vista, muchos estímulos locales promueven la liberación de sustancias como el óxido nítrico, también denominado factor de relajación derivado del endotelio, a fin de promover la activación de la guanil ciclasa y, por tanto, mediar la relajación del músculo liso vascular. También se ha involucrado a este elemento en fenómenos como la angiogénesis, la actividad citotóxica de varias células inflamatorias y la respuesta antimicrobiana de los macrófagos tisulares. Otros elementos químicos como la adenosina, el péptido natriurético auricular y los receptores H2 de histamina no dependen del endotelio para lograr el mismo efecto vasodilatador. (Guyton & Hall, 2011)

Las endotelinas por su parte han sido descritas como las sustancias químicas vasoconstrictoras más potentes aisladas en el ser humano. Sus variedades ET-1, ET-2 y ET-3 se encuentran presentes a nivel de los astrocitos cerebrales, riñones y tubo digestivo desde edades tempranas de vida. Se cree que participan modulando el tono vasomotor endotelial y la permeabilidad de la barrera hematoencefálica. (Birney et al., 2006)

Es así que la mayoría de los lechos vasculares poseen propiedades intrínsecas para adaptarse a los cambios de volumen o presión sanguínea, modificando las resistencias vasculares periféricas y así, modulando la respuesta vasomotora para mantener una perfusión estable.

Las disfunciones autonómicas agudas se caracterizan por manifestarse por síncope e hipotensión, que se presentan de forma dramática, pero afortunadamente, son poco comunes.

En su mayoría, estas patologías describen un compromiso extenso del sistema simpático y parasimpático, pese a que las fibras somáticas no se encuentren comprometidas. Se acompaña también de hipotensión ortostática, dificultad o incapacidad para la sudoración, distensión abdominal, náuseas o vómitos frecuentes. La frecuencia cardiaca presenta escasas variaciones pese al esfuerzo físico, lo cual implica una incompetencia cronotrópica completa. (Blair, Boris, & Guzmán, 2003)

Dada la gran variabilidad de desórdenes del control ortostático, la Sociedad Americana del Sistema Nervioso Autónomo creó en el año 1996 una clasificación a fin de organizar criterios, dividiendo a las alteraciones autonómicas de la siguiente manera: (Schwartz & Stone, 1982)

- A. Síncope reflejo:** Se refiere a la pérdida del tono postural y del estado de consciencia de forma transitoria, tomando como referencia un tiempo estimado menor a 5 minutos. Se presenta con un pródromo de duración variable, con recuperación inmediata, sin hallazgos de focalidad neurológica. Son característicos de este grupo el síncope cardiogénico y la sensibilidad del seno

carotideo, incluido el síncope misceláneo por maniobra de Valsalva durante la micción, defecación, etc. 19

B. Síndrome de taquicardia postural ortostática con taquicardia sinusal

inapropiada: Característica de la hipersensibilidad beta adrenérgica, intolerancia ortostática e incremento del automatismo del nódulo sinusal.

C. Falla autonómica pura aguda y crónica (primaria o secundaria)

D. Atrofia sistémica múltiple: Pudiendo ser Parkinsoniana, cerebelar o mixta, en el caso de enfermedades neurodegenerativas.

Diversos autores prefieren clasificar estas patologías como primarias y secundarias, de acuerdo a las enfermedades específicas o anormalidades bioquímicas presentadas. (Barbato, 1990)

2.3 Evaluación de la disfunción autonómica

El control autonómico cardíaco permite la verificación de ciertas variables clínicas que, en las personas sanas, se manifiestan como una respuesta adecuada a estímulos como actividad física, cambios posturales, variaciones de temperatura y modificaciones de tensión arterial y frecuencia cardíaca en función del ritmo circadiano.

manifiestan como alteraciones transitorias o permanentes a la respuesta local o sistémica del sistema nervioso autónomo. Generalmente se asocian a enfermedades sistémicas y son cuantificables en función de una serie de pruebas que miden la respuesta de los barorreceptores y mecanorreceptores a los cambios posturales y maniobras respiratorias. (Freeman, 2006)

2.3.1 MANIOBRA DE VALSALVA- BRUGER

De acuerdo a Surós (2001), el criterio base consiste en la variación de la presión arterial en el curso y a continuación de una maniobra de compresión interna por espiración bloqueada. Esta se efectúa en posición decúbito supino, siempre que sea posible. Se indica al paciente que realice una inspiración profunda y posteriormente, realice una espiración bloqueada contra una columna de mercurio a una altura entre 40 y 50 mm durante aproximadamente 10 a 15 segundos, según las posibilidades del paciente.

La respuesta fisiológica a la maniobra de valsalva puede ser dividida en 4 fases: En la primera etapa, la presión arterial incrementa levemente en respuesta al aumento de la presión negativa en el interior del tórax. En cuanto continúa bloqueada la espiración, la presión arterial media y la presión de pulso disminuyen. Durante la segunda fase, la frecuencia cardíaca incrementa progresivamente dando paso a la tercera fase, donde la liberación del aire en la espiración forzada permite que disminuya rápidamente la presión arterial en respuesta a un descenso súbito de la presión intratorácica, para finalmente, continuar con la cuarta fase de la

evaluación asociada con un incremento del gasto cardiaco sin presentar bradicardia refleja. 21

(Barbato, 1990)

Para poder cuantificar adecuadamente estos fenómenos, se requiere repetir la maniobra en intervalos de al menos 3 a 5 minutos. De esta forma, el esfingomanómetro es capaz de identificar la fase 3 descrita previamente. (Surós, 2001)

2.3.2 ARRITMIA SINUSAL RELACIONADA CON LA RESPIRACIÓN

Consiste en el registro electrocardiográfico durante una maniobra de inspiración profunda del paciente a un ritmo de 6 respiraciones por minuto. La frecuencia cardiaca en un sujeto normal incrementa durante la inspiración profunda y disminuye durante la espiración, existiendo una diferencia de al menos 15 latidos por minuto durante la maniobra indicada. Si la variabilidad es de 10 latidos o menos, se puede hablar de una disfunción autonómica. (Barbato, 1990)

2.3.3 HIPOTENSIÓN ORTOSTÁTICA

Representa una falla de la regulación autonómica de las resistencias vasculares periféricas durante la bipedestación. Este problema implica una alteración en la inervación cardiaca de tipo simpático, que previene el efecto compensatorio de incremento de la frecuencia cardiaca; su interpretación aún se encuentra en discusión, sin embargo, se toma en cuenta como

anormal una caída de 20 a 30 mmHg en la presión sistólica y de 10 a 20 mmHg en la presión diastólica. (Matheus et al., 2013)

2.3.4 INTOLERANCIA AL EJERCICIO

Se refiere a la falta de adaptabilidad de la frecuencia cardíaca y la presión arterial durante la actividad física, manifestada principalmente por incompetencia cronotrópica que, en ocasiones, es atribuida al mal acondicionamiento físico del paciente. Se diagnostica mediante una prueba ergométrica en la cual es posible identificar el valor de frecuencia cardíaca máxima del paciente, además de la rapidez de la recuperación de la misma en los primeros dos minutos del ejercicio, considerándose como un factor pronóstico cardiovascular de alta relevancia. (Cobos & Cobos del Álamo, 2009)

2.3.5 TAQUICARDIA SINUSAL INAPROPIADA

Se refiere a un valor de frecuencia cardíaca mayor de 100 latidos por minuto en reposo, sin correlación con otros factores que expliquen la taquicardia (como por ejemplo el ejercicio o la fiebre) o un Holter de 24 horas que demuestre una frecuencia promedio mayor de 90 latidos por minuto. Representa la disfunción parasimpática que impide la regulación intrínseca del corazón para adaptarse a las variaciones del gasto cardíaco y de las resistencias vasculares periféricas. (Pafili et al., 2015)

DISFUNCIÓN AUTONÓMICA PRIMARIA	DISFUNCIÓN AUTONÓMICA SECUNDARIA
Aguda/ Subaguda	Origen central
Falla autonómica pura colinérgica	Cáncer cerebral
Pandisautonomía pura	Esclerosis múltiple
Crónica	Referida a la edad
Atrofia multisistémica	Siringobulbia
Cerebelar/ piramidal	Origen periférico
Parkinsoniana	Aferente:
Enfermedad por Cuerpos de Lewy	Guillain Barré, Tabes dorsal, Síndrome de
Mixta	Holmes Adle
Síncope reflejo o neuromediado	Eferente:
Vasovagal	Diabetes, Amiloidosis, Deficiencia de
Hipotensión postural transitoria	vitamina B12, enfermedad hepática
Síndrome de taquicardia postural	Mixta: Disautonomía familiar
Hipersensibilidad del seno carotideo	Espinal:
	Mielitis transversa, siringomielia
	Otras Causas:
	Falla renal, síndromes para neoplásicos,
	enfermedades vasculares autoinmunes, VIH,
	Amiloidosis, Chagas, inducida por alcohol,
	trasplante cardíaco, vagotomía, injuria
	espinal.

Tabla 1. Clasificación de la disfunción autonómica.

Fuente: Grubb, BP, Konsinski, D. Dysautonomic and reflex syncope syndromes. *Cardiol Clin* 1997;15: 257-68. (57).

2.4.1 Disfunción autonómica primaria

Se refiere a un conjunto de alteraciones de origen neurológico que afectan el control de la presión arterial durante la posición erguida del individuo, afectando así la perfusión sanguínea y la oxigenación cerebral. En posición del pie, existe una redistribución del flujo sanguíneo hacia las extremidades inferiores a causa de la gravedad, que impide dejar desprovistos a órganos vitales. Este secuestro de sangre circulante en áreas clave resulta en un descenso del retorno venoso a las cavidades cardíacas derechas y, por ende, en una disminución del llenado cardíaco. (Grubb & Kosinski, 1997)

El punto de indiferencia hidrostático venoso es un eje importante para el control de presión independiente de la postura. El subtipo arterial se encuentra localizado en el ventrículo izquierdo, mientras que el subtipo venoso se ubica alrededor del diafragma. Cuando una persona adopta la posición erguida y complementa esta postura con actividad muscular de las extremidades inferiores, tiende a empujar el punto de indiferencia hidrostático venoso hacia la aurícula derecha. Al mismo tiempo, existe un incremento sustancial de la presión capilar transmural en áreas dependientes de fluidos, produciendo un incremento de la presión transcapilar la cual tiende a alcanzar el equilibrio en 30 a 40 minutos después de adoptar la posición erguida. (Blair et al., 2003)

La presión ortostática se estabiliza en apenas 60 segundos o menos, sin embargo, en este subgrupo de patologías autonómicas primarias existe un ajuste prolongado a la ortostasis. (Grubb & Kosinski, 1997). Es así que, en la disautonomía primaria aguda, la presentación de la

enfermedad es súbita, permitiendo al paciente determinar el momento exacto del apareamiento de los síntomas de hipo perfusión cerebral tales como mareo y alteraciones visuales que pueden o no preceder a un síncope. (Mathias, 2003)

Otros síntomas asociados pueden estar presentes como ptosis palpebral, epifora durante la alimentación, diaforesis, constipación alternante con diarrea, retención urinaria, náuseas, boca seca, ojos secos, disfagia, xerostomía, dolor abdominal, eyaculación precoz, disfunción eréctil, eyaculación retrógrada e intolerancia al calor. (Mathias, 2003). Además, se han descrito casos de hipertensión paroxística supina en enfermedades como Guillain Barré, tétanos y porfiria aguda, con mecanismos fisiopatológicos desconocidos. (Grubb & Kosinski, 1997)

Muchos desórdenes autonómicos localizados tienen predominantemente manifestaciones extra cardiovasculares. En el síndrome de Holmes- Adie existen pupilas dilatadas poco reactivas a la luz y acomodación secundarias a la denervación parasimpática del ganglio ciliar y a la disfunción de los barorreceptores. Aunque esta patología es considerada como benigna, en muchos casos la progresión de la enfermedad lleva al individuo a padecer de otros síntomas como tos crónica, anhidrosis localizada e hiperhidrosis compensatoria. (Mathias, 2003)

Un ejemplo de disfunción autonómica primaria mixta es la enfermedad de Parkinson, la cual puede coexistir con hipertensión arterial en un gran número de individuos. En esta patología, la disautonomía puede alcanzar hasta el 58%, llegando a agravarse por el uso de levodopa y agonistas dopaminérgicos. (Mansoor, 2018)

Del mismo modo, el síncope vasovagal es la condición clínica benigna

27

neuromediada que puede ser desencadenada por estímulos como dolor, pinchazos y situaciones emocionales intensas, que como consecuencia provocan síncope o alteración paroxística de la frecuencia cardíaca del individuo, generalmente en edad joven. En contraste, la hipersensibilidad del seno carotideo es más frecuente en edades avanzadas de la vida, manifestándose en sus tres formas principales: cardioinhibitoria con bradicardia marcada, vaso depresora con hipotensión sintomática y forma mixta con una combinación de signos clínicos de las categorías previamente citadas. (Mathias, 2003)

2.4.2 Disfunción autonómica secundaria

2.4.2.1 Origen central

Ciertos trastornos autonómicos secundarios provienen de lesiones del sistema nervioso central, tumores de la fosa posterior y siringobulbia que ocasionan destrucción directa de los centros reguladores del sistema cardiovascular. En contraste, existen trastornos desmielinizantes con formación de placas, degeneración nerviosa e incremento de la actividad autonómica asociados con disautonomía. (Mathias, 2003)

2.4.2.2 Origen periférico

Existen trastornos neurológicos inmuno mediados que se correlacionan con el apareamiento de síntomas de disfunción autonómica. Tuck & McLeod (1981) afirman que los diferentes grados de disautonomía en los pacientes con Guillain Barré pueden ocurrir debido a una lesión en las fibras aferentes del nervio glossofaríngeo, en las fibras eferentes del nervio vago y en las terminaciones nerviosas simpáticas que controlan la sudoración y el tono vasomotor. La sintomatología relacionada con estos trastornos es predominantemente parasimpática y puede llevar a síncope y colapso cardiovascular.

Los efectos autonómicos neuro mediados son similares en los síndromes para neoplásicos agudos. La disautonomía que se produce asociada al cáncer de pulmón, páncreas y enfermedad de Hodgkin es mediada por fenómenos inmunológicos que incluyen la expresión ectópica de antígenos que normalmente solo son expresados en el sistema nervioso. Estos antígenos del tumor, denominados también antígenos onconeurales, están bien caracterizados genéticamente e incluyen el anti receptor de acetilcolina, anti nicotínico, anti receptor de canales de calcio mediados por voltaje y anti receptores de canales de potasio. (López, 2012)

Condiciones metabólicas como la Amiloidosis promueven el depósito de cadenas ligeras monoclonales o depósitos proteicos genéticamente inestables, mismos que están relacionados estrechamente con otro grupo de enfermedades como el mieloma múltiple, linfoma, macroglobulinemia de Waldeström o gammapatías monoclonales de significancia incierta. El

sistema cardiovascular y el aparato genitourinario pueden verse afectados en cualquier etapa de la enfermedad, siendo la progresión de la enfermedad variable. (Mathias, 2003)

29

La disfunción autonómica es frecuente en paciente portadores del virus de inmunodeficiencia humana (VIH), principalmente en aquellos con supresión inmunológica. La incidencia de esta complicación es menor en la era post terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA), siendo la hipotensión ortostática el síntoma referido más frecuentemente. (Chow et al., 2015)

2.5 Neuropatía autonómica cardiovascular en pacientes con Diabetes Mellitus

2.5.1 Definición

Complicación crónica de la Diabetes Mellitus que afecta la función autonómica de las neuronas parasimpáticas, simpáticas o ambas la cual se encuentra asociada con una variedad de signos y síntomas específicos de cada localización nerviosa. (Duque, Díaz, & Molina, 2013)

La Diabetes Mellitus constituye una entidad clínica caracterizada por hiperglicemia crónica con alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado, lipídico y proteico. Constituye actualmente una pandemia mundial con una prevalencia estimada de 8.5% a nivel mundial en adultos, siendo la causa directa de 1.6 millones de muertes directas en el año 2015. (Mathers & Loncar, 2015)

El impacto cardiovascular de esta entidad ha sido estudiado en varios frentes. De acuerdo al estudio UKPDS 35 (United Kingdom Prospective Diabetes Study) realizado en el año 2000, existe una asociación importante entre la hiperglicemia y el riesgo incrementado de complicaciones micro vasculares, neuropatía sensorial, infarto agudo de miocardio, eventos cerebrovasculares y mortalidad general. Se destaca de forma importante que tasa de incremento del riesgo de complicaciones micro vasculares con la hiperglicemia sostenida es mayor que para la enfermedad macro vascular. (Stratton et al., 2000)

El estudio clínico DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) fue realizado en los años 80 en una cohorte de 278 pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1, en los cuales se realizó un seguimiento durante 1 año para determinar si el tratamiento intensivo de la hiperglicemia tenía influencia en el apareamiento de complicaciones crónicas en pacientes insulino dependientes. En una segunda fase, tras un periodo de seguimiento de 6 años, fue evidente la progresión del daño micro vascular en relación con los niveles de hemoglobina glicosilada entre 6 y 11%, definiendo

entonces la estrecha relación entre el control glucémico y la frecuencia de aparición de complicaciones crónicas como retinopatía, nefropatía y neuropatía. (Nathan, 2014)

31

Pese a que la Neuropatía Autonómica Cardiovascular es poco diagnosticada en estadios tempranos de la enfermedad en sujetos con Diabetes Mellitus tipo 1, se ha determinado que la su presencia incrementa en función del tiempo de duración del desequilibrio metabólico. Es así que en el estudio DCCT/EDIC se determinó una prevalencia del 30% tras 20 años de seguimiento, mientras que en pacientes diabéticos tipo 2 puede presentarse hasta en el 60% de los casos tras 15 años de la enfermedad. (Pop-Busui et al., 2017)

De acuerdo a los datos obtenidos por Laitinen et. al (2011), la prevalencia de la disfunción parasimpática y simpática es del 25% y del 6% respectivamente en sujetos pre diabéticos, siendo más frecuente en pacientes de edad avanzada, con un índice de masa corporal elevado y dislipidemia. Estos hallazgos sugieren que la neuropatía autonómica cardiovascular puede estar presente incluso antes del propio diagnóstico de Diabetes Mellitus, por lo que el pesquizaje apropiado puede influir en rangos de morbilidad y mortalidad de este grupo de pacientes.

2.5.3 Patogénesis

El comprender la fisiopatología de esta entidad clínica viene de las bases bioquímicas presentes en la vía del sorbitol. Muchos han sido los estudios llevados a cabo con el fin de explicar las alteraciones a largo plazo provocadas por la hiperglucemia sostenida, señalándose desde el año 1993 por King y sus colaboradores, que el incremento de la actividad de la vía de

los polioles y de la enzima proteína quinasa C es la responsable directa de estos trastornos metabólicos. (Cruz, Licea, Hernández, Abraham, & Yanes, 2011) 32

Se conoce que aquellos tejidos que no requieren de la insulina para captar la glucosa sanguínea, productores intrínsecos de la enzima aldosa reductasa, poseen un mecanismo de autorregulación que en condiciones de normoglicemia, mantiene un equilibrio entre la cantidad de glucosa intracelular y extracelular. El riñón, el cristalino, el tejido nervioso y vascular poseen esta función particular la cual se afecta en condiciones de hiperglicemia, saturando la enzima hexoquinasa y por tanto, permitiendo la transformación de glucosa en sorbitol por la enzima aldosa reductasa.(Romero, 1998)

La acumulación de sorbitol en estos tejidos depleta las reservas de mio- inositol, osmolito orgánico esencial en la regulación de la actividad de la enzima Na-K ATPasa, principalmente en las fibras de conducción nerviosas periféricas, provocando de esta manera un daño axonal difuso que termina en la muerte neuronal a mediano y largo plazo. (Pop-Busui et al., 2017)

Por otra parte, las alteraciones en la homeostasis vascular debidas al daño endotelial y a la disfunción del músculo liso provocados por la producción de especies reactivas de oxígeno, favorecen en los pacientes diabéticos un estado trombótico y pro inflamatorio que promueve el fenómeno de aterotrombosis desde etapas previas al diagnóstico de diabetes, corroborando la relación que existe entre prediabetes y riesgo cardiovascular. (Paneni et al., 2013)

En una segunda instancia, el excedente de sorbitol se oxida a fructosa por acción de la enzima sorbitol deshidrogenasa, reduciendo radicalmente los niveles de la nicotinamida adenina

di nucleótido (NAD), provocando un estado similar al de hipoxia celular y

consecuentemente, frenando con ello la glucólisis e incrementando la actividad de la proteína quinasa. (Cruz et al., 2011)

La activación de la proteína quinasa C (PKC) incide en diversos procesos de transducción de señales y de regulación de la expresión de diversos genes, pudiendo aparecer varias consecuencias producto de su actividad anormal, las cuales se encuentran descritas en la figura 2.

Toda esta secuencia de eventos bioquímicos perpetúa el daño endotelial y vascular de la hiperglicemia en los pacientes diabéticos, llevando a la pérdida de los mecanismos de autorregulación metabólica y por tanto, promoviendo el daño definitivo de tejidos claves, en este caso, el tejido neural.

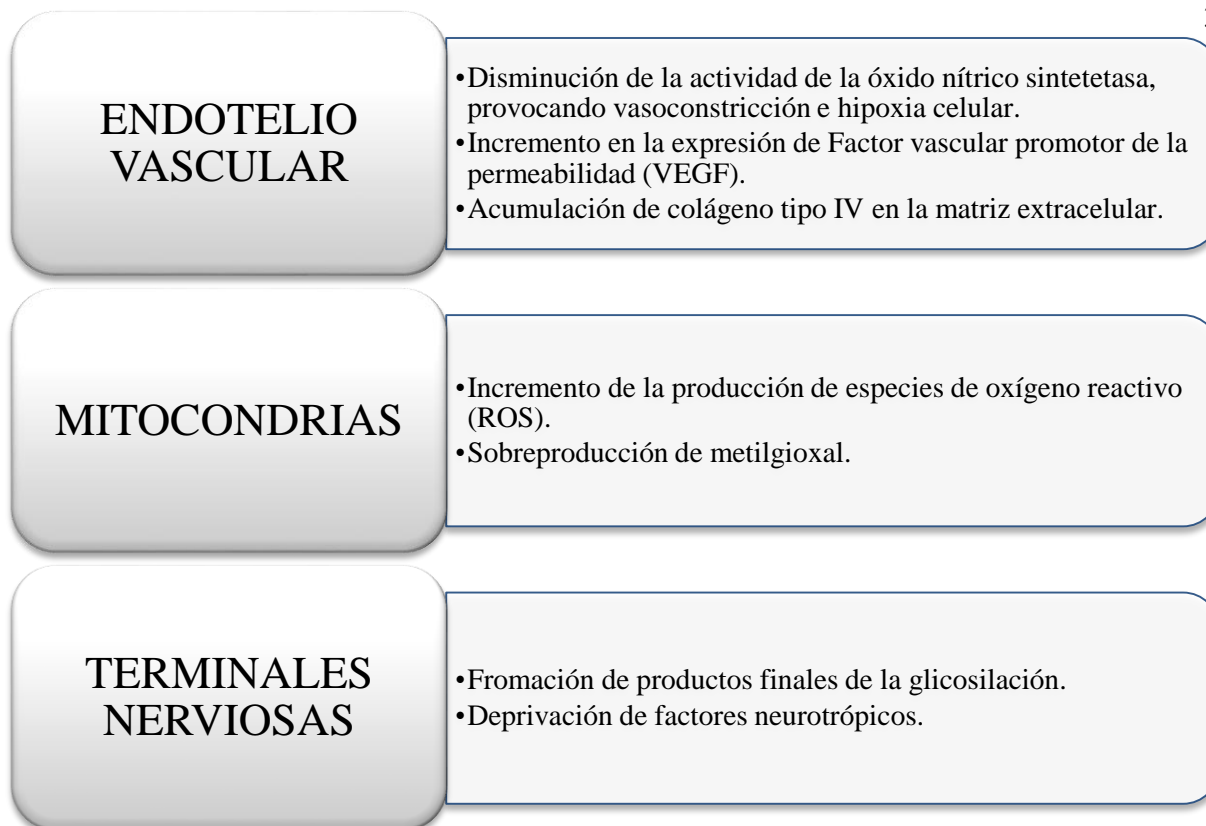


Figura 2. Blancos de acción de la enzima proteína quinasa C perpetuados por la hiperglicemia.
Elaborada por: María Gabriela Proaño Citelly

2.5.4 Diagnóstico

La evaluación de los reflejos autónomos cardiovasculares permite establecer la sospecha clínica de esta patología, por cuanto no existen consensos estándar para su diagnóstico. Algunas de estas pruebas evalúan la función del sistema simpático como el test de la mesa basculante, el test de respuesta de “handgrip” (respuesta de presión arterial al empuñar de forma sostenida la mano) y la variabilidad de la frecuencia cardiaca; mientras que otros como el test de Valsalva,

los cambios posturales y la medición de ortostatismo evalúan la función parasimpática.

35

(Duque et al., 2013)

Como medida de referencia, se ha establecido la utilidad del test de Ewing por la American Academy of Neurology la cual consta de tres pruebas fundamentales: Prueba de respiración profunda, maniobra de Valsalva y la prueba ortostática, combinación que tiene una sensibilidad entre el 93% y 98% y una especificidad del 91%, las mismas que están descritas en el apartado de diagnóstico de neuropatía autonómica cardiovascular. (Pafili et al., 2015)

2.5.5 Neuropatía Autonómica Cardiovascular y morbilidad intra operatoria

Se mencionan continuamente los efectos deletéreos de la hiperglicemia en el sistema cardiovascular y su relación con eventos adversos isquémicos y no isquémicos en el paciente diabético, pero pocos son los estudios que han corroborado esta asociación basados principalmente en reportes de casos de muerte súbita en cirugías de escasa complejidad no relacionadas con infarto agudo de miocardio.

En el estudio elaborado por Burgos et. al (1989) realizado en sujetos que iban a someterse a cirugías oculares programadas, se determinó que la prueba más frecuentemente anormal fue la variabilidad de la frecuencia cardiaca con maniobra de inspiración profunda y el evento adverso más prevalente fue la hipotensión no relacionada con hipovolemia, con un 35% de frecuencia en los sujetos diabéticos estudiados.

Estos hallazgos sugieren que la disautonomía en el diabético puede tener implicaciones importantes para el equipo multidisciplinario encargado de la evaluación preoperatoria del paciente que será sometido a estrés quirúrgico, dada la inestabilidad hemodinámica más acentuada durante la inducción anestésica y por ende, el realizar su screening en el preoperatorio podría aportar información importante sobre predicción de riesgos clínicos y quirúrgicos en el paciente diabético.

2.5.6 Tratamiento

El control de la glicemia a largo plazo demostró en el estudio UKPDS una reducción en la mortalidad por eventos cardiovasculares en pacientes diabéticos tipo 2, resultados que eran distintos entre sujetos frágiles, con edades avanzadas y mayor tiempo de evolución de diabetes que entre aquellos de reciente diagnóstico, sin comorbilidades y con menor riesgo de hipoglicemias. (Zavala U. & Florenzano U., 2015)

Estos hallazgos sugieren que una terapia individualizada, con metas claras de tratamiento y control de comorbilidades, con supresión de factores de riesgo cardiovascular modificables como obesidad, tabaquismo y consumo excesivo de alcohol permite un mejor manejo de la Diabetes y mayor perspectiva de supervivencia a largo plazo.

En el contexto de la Neuropatía Autonómica Cardiovascular, se ha planteado el uso de betabloqueantes e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina como moduladores de

algunos de los efectos de la disfunción autonómica, al igual que las maniobras mecánicas 37
ante los cambios posturales como manejo sintomático, existiendo aún perspectivas a futuro en el
tratamiento de esta complicación como la inhibición de las enzimas específicas involucradas en
el daño vascular mediado por la hiperglicemia o la activación de vías metabólicas que mejoren la
sensibilidad a la insulina. (Paneni et al., 2013)

MATERIALES Y MÉTODOS**3.1. TIPO DE ESTUDIO**

Se trata de un estudio transversal analítico que, en su primera fase, describe y detecta la presencia de neuropatía autonómica cardiovascular en pacientes con Diabetes Mellitus que acudieron a realizarse chequeos pre quirúrgicos para cirugías programadas en el HSFQ.

En una segunda fase (post operatoria), se evalúa la presencia de complicaciones cardiovasculares en los pacientes admitidos durante la primera fase.

3.2. UNIVERSO DE ESTUDIO

Pacientes diabéticos tipo 1 y tipo 2 que se encuentran en lista de espera de programación quirúrgica que acuden a realizarse el chequeo preoperatorio en el área de Medicina Interna del Hospital San Francisco de Quito, en el periodo diciembre 2017- junio 2018.

3.3. MUESTRA

El tamaño de la muestra se calculó en función de la prevalencia estimada de neuropatía autonómica cardiovascular en pacientes diabéticos, demostrada en una cohorte de pacientes analizada por Gutiérrez, Montes, Jiménez (2012), establecida en un valor del 20%.

El cálculo de la muestra se realizó en base a la siguiente fórmula:

$$N = \frac{Z^2 \times p \times q}{d^2}$$

En donde:

N= Total de la población = 245 sujetos

Z= Nivel de confianza para 95%= 1.96

p= prevalencia del fenómeno de estudio = 0.20

q= 1-p = (en este caso 1 – 0.20 =0.80)

d= precisión (5%) = 0.05

Por lo tanto:

$$N = \frac{1.96^2 \times 0,20 \times 0,80}{0.05^2} = 0.603669024/0.0025 = 245 \text{ pacientes}$$

Se seleccionaron aquellos pacientes en edades comprendidas entre 18 y 85 años de edad, de ambos sexos, diabéticos tipo 1 y tipo 2, quienes acudían a realizarse el chequeo preoperatorio de rutina previo a la realización de cirugías programadas de riesgo quirúrgico Intermedio o Bajo de acuerdo a la estratificación de la American Heart Association (AHA). (Kristensen et al., 2014)

Se obtuvieron los datos demográficos por entrevista directa con cada uno de los pacientes analizados, con previa aceptación y firma del consentimiento informado.

El proceso de recolección se llevó a cabo en dos fases descritas a continuación:

- En la consulta preoperatoria, como parte de la realización del chequeo pre quirúrgico de rigor en este grupo de pacientes, se llevó a cabo la entrevista personal a cada participante así como el Test de Ewing con la realización de tres pruebas consecutivas: medición de frecuencia cardiaca en reposo, cuantificación de la variabilidad de la frecuencia cardiaca con la maniobra de inspiración profunda y determinación de ortostatismo, llegando a identificar aquellos participantes con neuropatía autonómica cardiovascular.

Se obtuvieron datos analíticos como valores de creatinina, glucosa en ayunas y hemoglobina glicosilada A1c del sistema AS400, resultados de laboratorio que fueron realizados con un tiempo máximo de antelación de 2 meses con respecto a la consulta médica.

La hemoglobina glicosilada A1c se realizó mediante el método de Turbidimetría, 41
requiriendo un ayuno de 8 horas mínimo y la medición sérica de glucosa en ayunas se
llevó a cabo según el protocolo de la OMS.

La medición de creatinina se realizó por el método colorimétrico, resultado que
posteriormente fue aplicado a la fórmula de CKD-EPI para estimación del filtrado
glomerular.

- En una segunda instancia, se realizó un seguimiento prospectivo a los pacientes
previamente seleccionados y se recabó información acerca de complicaciones
cardiovasculares en el periodo transoperatorio tales como: hipotensión no relacionada
con hipovolemia, hipertensión en la inducción anestésica, arritmias cardiacas, muerte
súbita o isquemia silente. Esta información fue recopilada de los reportes realizados
por el personal de Anestesiología en el sistema AS400 como parte del protocolo
operatorio en cada intervención quirúrgica.
- Los datos de las dos fases del estudio fueron recopilados en la hoja de recolección
elaborada por la autora, para posteriormente realizar una base de datos en
MICROSOFT EXCEL.

3.4.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes de ambos sexos con diagnósticos de diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2 adecuadamente establecido entre 18 y 85 años, independientemente del tiempo de evolución de la enfermedad o medicación habitual para el control de la misma.
- Pacientes con diagnóstico establecido de enfermedad cerebrovascular, arritmia cardiaca, enfermedad renal crónica con o sin requerimiento dialítico, enfermedad arterial coronaria o angina de pecho.
- Pacientes que van a ser sometidos a un procedimiento quirúrgico o endoscópico con riesgo quirúrgico bajo o intermedio de acuerdo a la estratificación de la AHA.
- Consentimiento informado autorizando participar en el estudio.

3.4.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Síndrome de Guillain Barré agudo.
- Diagnóstico previo de disautonomías primarias, con o sin tratamiento.
- Estenosis aórtica.
- Procedimientos mayores con riesgo quirúrgico alto de acuerdo a la estratificación de la AHA.
- Cambio de técnica quirúrgica durante el procedimiento propuesto.

- Tiempo quirúrgico mayor a 6 horas. 43
- Cirugías con sangrado estimado mayor al 30% de la volemia (1500 – 2000 cc) registrado en el parte operatorio por el médico Anestesiólogo.
- Imposibilidad para la realización de las pruebas (Test de Ewing).

3.5. ANÁLISIS DE LOS DATOS

Para el análisis de los resultados obtenidos, se transcribieron los datos obtenidos en el chequeo pre quirúrgico y a través del sistema informático AS400 a una base de datos elaborada en el programa Microsoft Excel, misma que fue exportada al programa estadístico para las ciencias sociales SPSS V.20 en el que se realizó el análisis estadístico.

Las variables cualitativas se expresaron por medio de frecuencias absolutas y relativas (porcentajes). Las variables cuantitativas con distribución normal fueron expresadas como medias y desviaciones estándar. Para la comparación entre medias de grupos se utilizaron las pruebas del chi cuadrado y de Mann- Whitney. Se elaboraron modelos de regresión logística para determinar los factores de riesgo mediante la prueba de Odds Ratio (OR) con los respectivos intervalos de confianza del 95%.

Con base a esto, se realizó un modelo de regresión logística para la presencia de neuropatía autonómica cardiovascular ajustado por: edad, sexo, años de evolución de la diabetes mellitus, antecedentes clínicos cardiovasculares y renales, niveles creatinina sérica, valores de glucosa en ayunas, hemoglobina glicosilada A1c y filtrado glomerular (CKD-EPI). Se elaboró un

modelo de regresión logística para determinar los factores de riesgo para la presencia de complicaciones cardiovasculares en el transoperatorio por: edad, sexo, años de evolución de la diabetes mellitus, antecedentes clínicos cardiovasculares y renales, niveles creatinina sérica, valores de glucosa en ayunas, hemoglobina glicosilada A1c, filtrado glomerular (CKD-EPI), tipo de cirugía realizada y riesgo quirúrgico estimado. 44

Los resultados de las pruebas fueron considerados estadísticamente significativos con valores de $p \leq 0.05$.

3.6. ASPECTOS BIOÉTICOS

El presente estudio cumplió con las normas éticas establecidas para la investigación clínica, en coordinación con los organismos competentes del Hospital San Francisco de Quito y de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador. En tal virtud, se ha respetado a los sujetos participantes y su deseo de formar parte o no del presente estudio, ha preponderado la búsqueda del bien de los participantes y la justicia como principios fundamentales.

La investigación responde a un diseño científico válido, elaborado en función de los riesgos predecibles y de los posibles beneficios para los participantes, destacando la proporcionalidad de los resultados sin riesgos asumidos por los sujetos de estudio.

Previo a la participación en la investigación científica planteada, se ha suscrito con cada uno de los participantes un consentimiento informado explicando la metodología de la investigación, los beneficios que se obtendrán a partir de la misma y la opción de escoger participar o no en el

estudio. Se garantizó la confidencialidad de los datos obtenidos, mismos que fueron 45
utilizados estrictamente con orden académico, sin divulgación fuera de la comunidad científica
encargada de la elaboración del presente proyecto.

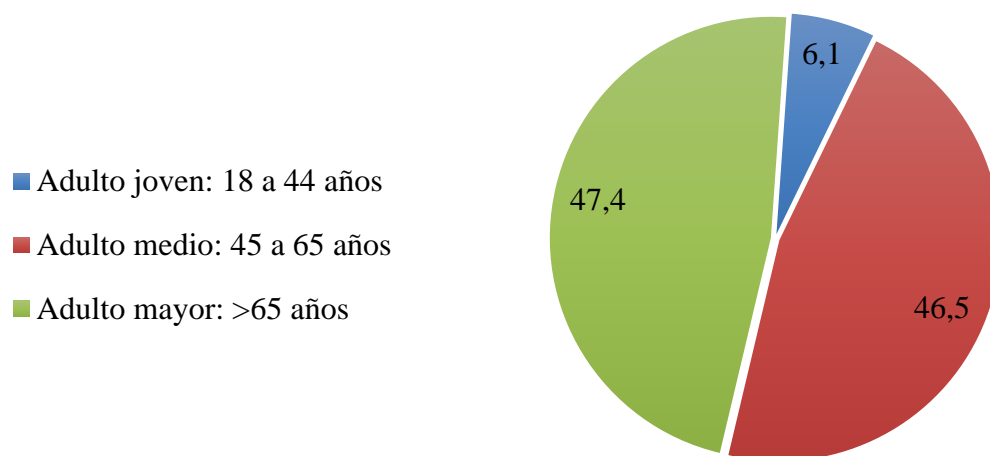
RESULTADOS**4.1. ANÁLISIS DE POBLACIÓN****4.1.1. Variables Demográficas**

Para el estudio se incluyeron 243 participantes de los cuales el 53,1% (n=129) fueron varones y el 46,9% (n=114) fueron mujeres.

El promedio de edad de la población fue de $64,7 \pm 11,93$ años, con un mínimo de 37 años y 29 años para hombres y mujeres respectivamente, siendo la edad máxima de los participantes 85 años de edad.

Se encontró que el grupo etario más frecuente fueron los adultos mayores con un 47,4% (n=115), seguido por el grupo de adultos medios con un 46,5% (n=113) y los adultos jóvenes con un 6,1% (n=15).

Gráfico 3.
Distribución de los grupos etarios en los pacientes con Diabetes Mellitus sometidos a cirugías electivas en el Hospital San Francisco de Quito en el periodo diciembre 2017- junio 2018.



Fuente: Instrumento de recolección de datos
Elaborado por: María Gabriela Proaño Citelly

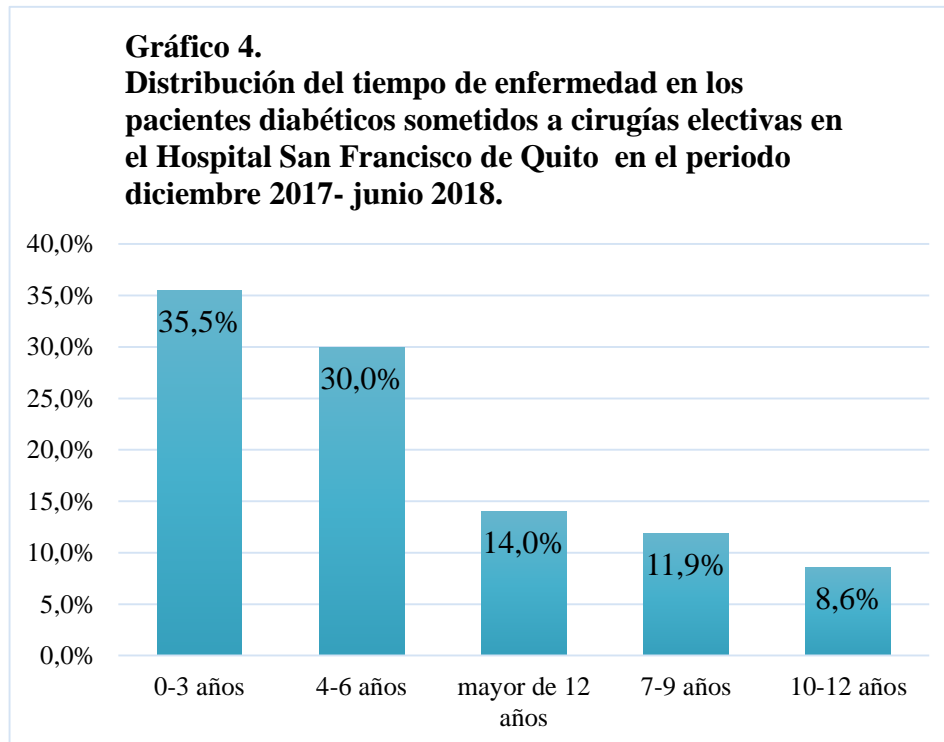
4.1.2. Variables Clínicas

4.1.2.1. Tipo de Diabetes Mellitus y años de evolución de la enfermedad

Se encontró que el 98.7% de la población estudiada (n= 240) tienen un diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2, mientras que un 1,2% (n=3) tienen un diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 1.

El tiempo promedio de enfermedad de los participantes fue entre 0 y 3 años con un 48

35,5% (n= 86), seguido de 4 a 6 años con un 30% (n=73), más de 12 años con un 14% (n=34), 7 a 9 años con un 11,9% (n=29) y 10 a 12 años de diabetes mellitus con un 8,6% (n=21).



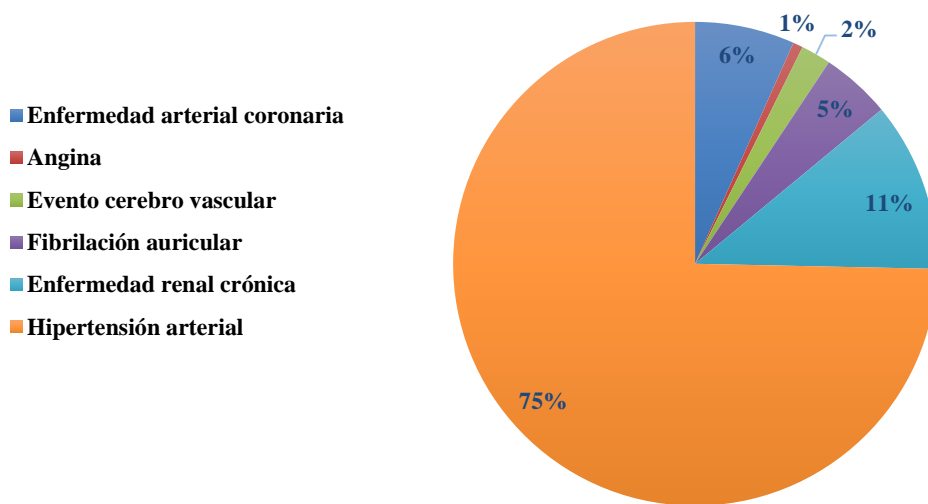
Fuente: Instrumento de recolección de datos
Elaborado por: María Gabriela Proaño Citelly

4.1.2.2. Enfermedades preexistentes

Se encontró que la hipertensión arterial es la enfermedad preexistente más frecuente con el 75% (n= 112), seguida de la enfermedad renal crónica con el 11% (n= 17), la enfermedad

arterial coronaria con el 6% (n= 10), la fibrilación auricular con 5% (n= 7), el evento cerebrovascular con el 2% (n= 3) y la angina de pecho con el 1% (n= 1).

Gráfico 5.
Enfermedades preexistentes más frecuentes en los pacientes diabéticos sometidos a cirugías electivas en el Hospital San Francisco de Quito en el periodo diciembre 2017- junio 2018.



Fuente: Instrumento de recolección de datos
Elaborado por: María Gabriela Proaño Citelly

4.1.2.3. Uso de antidiabéticos

El tratamiento más utilizado por los pacientes del presente estudio fueron los antidiabéticos orales con un 47,3% (n=115), seguido por insulina sola con un 25,1% (n=61),

insulina más antidiabéticos orales con un 16,5% (n=40) y ningún tratamiento con el 11.1% (n=27). 50

Tabla 2.
Tratamiento antidiabético utilizado por los pacientes con Diabetes Mellitus sometidos a cirugías electivas en el Hospital San Francisco de Quito en el periodo diciembre 2017- junio 2018.

Tratamiento	n°	%
Antidiabéticos orales	115	47,3%
Insulina sola	61	25,1%
Insulina más antidiabéticos orales	40	16,5%
Ninguno	27	11,1%
Total	243	100%

Fuente: Instrumento de recolección de datos
Elaborado por: María Gabriela Proaño Citelly

4.1.2.4. Uso de medicación adicional no hipoglucemiante

El grupo de fármacos más utilizado en el tratamiento de otras comorbilidades presentes en los pacientes diabéticos participantes del estudio fueron los antagonistas del receptor de angiotensina 2 con el 25,9% (n= 63), seguido por los vasodilatadores con el 20,1% (n=49), las estatinas con el 10,7% (n=26), los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina con el 9,9% (n=24), los antiagregantes y anticoagulantes orales con el 8,6% (n=21), los betabloqueantes con el 7,4% (n=18). Sin embargo, otros fármacos adicionales a los mencionados tales como

levotiroxina, diuréticos, antidepresivos, entre otros son utilizados por un 40% (n=97) de los 51
pacientes estudiados.

Tabla 3.
Uso de medicamentos adicionales por los pacientes con Diabetes Mellitus sometidos a cirugías electivas en el Hospital San Francisco de Quito en el periodo diciembre 2017- junio 2018.

Tratamiento	n°	%
Otros fármacos	97	40,0%
Antagonistas del receptor de angiotensina 2	63	25,9%
Vasodilatadores	49	20,1%
Estatinas	26	10,7%
Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina	24	9,9%
Antiagregantes y anticoagulantes	21	8,6%
Betabloqueantes	18	7,4%

Fuente: Instrumento de recolección de datos
Elaborado por: María Gabriela Proaño Citelly

4.1.2.5. Glucosa en ayuno

El promedio de glucosa en ayuno fue de $134,1 \pm 51,0$ mg/dL; se observó que la mayoría de los pacientes presentó una glicemia en ayuno mayor de 126 mg/ dL con el 46,9% (n=114), un 27,2% (n=66) presentó una glicemia en ayuno entre 100 y 125,9 mg/dL y un 25,9% (n=63) presentó una glicemia en ayuno menor de 100 mg/ dL.

Tabla 4.
Comportamiento de la glicemia en ayuno en los pacientes con Diabetes Mellitus sometidos a cirugías electivas en el Hospital San Francisco de Quito en el periodo diciembre 2017- junio 2018.

Glicemia en ayuno	n°	%
Mayor de 126 mg/ dL	114	46,90%
100 a 125,9 mg/ dL	66	27,20%
Menor de 100 mg/ dL	63	25,90%
Total	243	100%

Fuente: Instrumento de recolección de datos
 Elaborado por: María Gabriela Proaño Citelly

4.1.2.6. Creatinina sérica

El promedio de cifras de creatinina sérica fue de $1,01 \pm 0,88$ mg/dL; la prueba con valores menores de 1 mg/dL se presentó en un 72,8% (n= 177), seguido por un 20,9% (n= 51) de pacientes con valores entre 1,1 y 2,0 mg/dL y un 6,3% (n= 15) con valores mayores de 2,1 mg/dL.

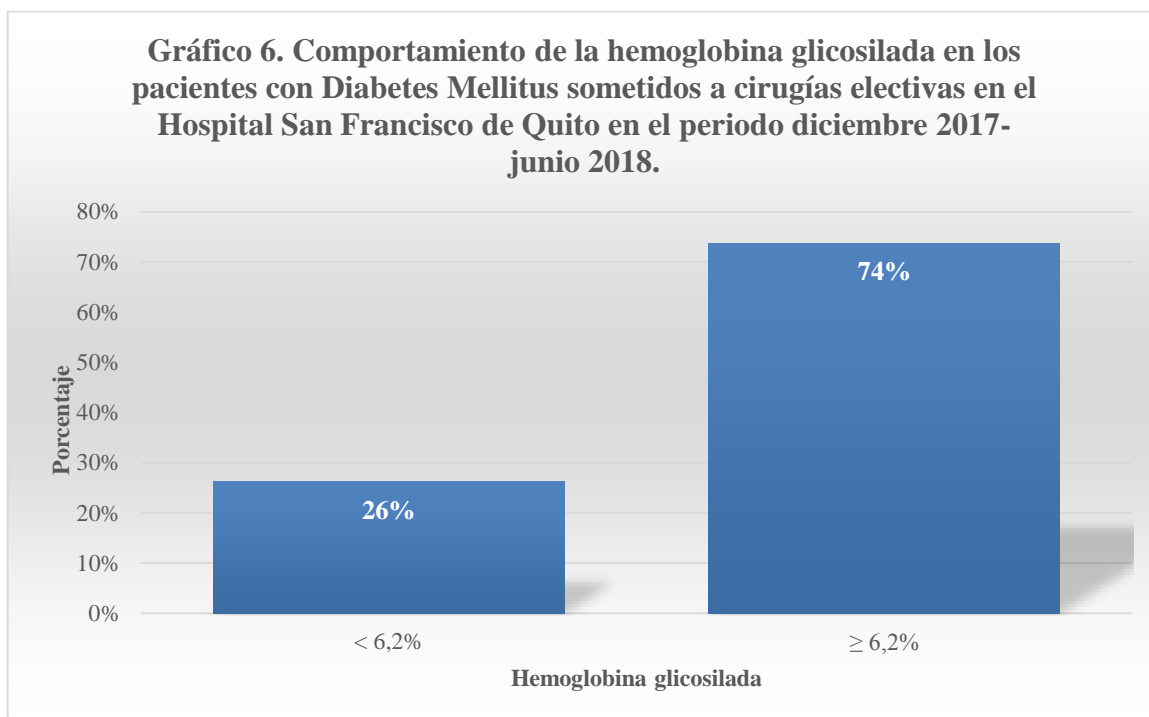
Tabla 5. Comportamiento de los valores de creatinina sérica en los pacientes con Diabetes Mellitus sometidos a cirugías electivas en el Hospital San Francisco de Quito en el periodo diciembre 2017- junio 2018.

Creatinina sérica	n°	%
Menor de 1 mg/ dL	177	72,80%
1,1- 2,0 mg/ dL	51	20,90%
Mayor de 2,1 mg/ dL	15	6,30%
Total	243	100%

Fuente: Instrumento de recolección de datos
Elaborado por: María Gabriela Proaño Citelly

4.1.2.7. Hemoglobina glicosilada

El promedio de hemoglobina glicosilada fue de $7,23 \pm 1,51\%$; asimismo, se pudo observar que la mayoría de los pacientes se presentó dentro de un rango $\geq 6,2\%$ (73,76%) mientras que un 26,24% presentó una Hb1Ac $< 6,2\%$.



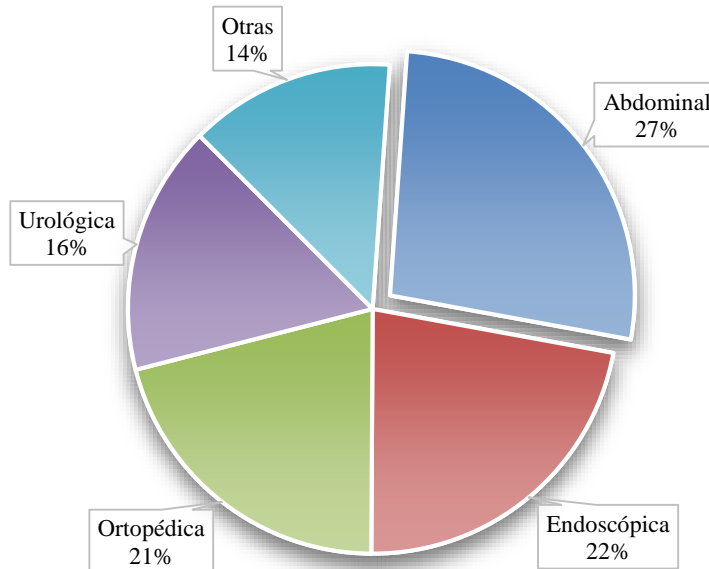
Fuente: Instrumento de recolección de datos
Elaborado por: María Gabriela Proaño Citelly

4.1.2.7. Estratificación quirúrgica y cirugías realizadas

Las intervenciones quirúrgicas con riesgo bajo constituyeron el 69,5% (n= 169), mientras que los procedimientos con riesgo intermedio fueron el 39,5% (n= 74).

Las cirugías realizadas de forma electiva más frecuentemente correspondieron a las abdominales con un 27% (n=65), seguidas por los procedimientos endoscópicos con un 22% (n=54), las cirugías ortopédicas con un 21% (n=51), las urológicas con un 16% (n=40) y otros procedimientos con un 14% (n=33) dentro de los cuales se incluyen cirugías oculares, nasales, vasculares periféricas, drenajes percutáneos y broncoscopías.

Gráfico 7. Categorización según el tipo de intervención quirúrgica realizada en los pacientes con Diabetes Mellitus sometidos a cirugías electivas en el Hospital San Francisco de Quito en el periodo diciembre 2017- junio 2018.



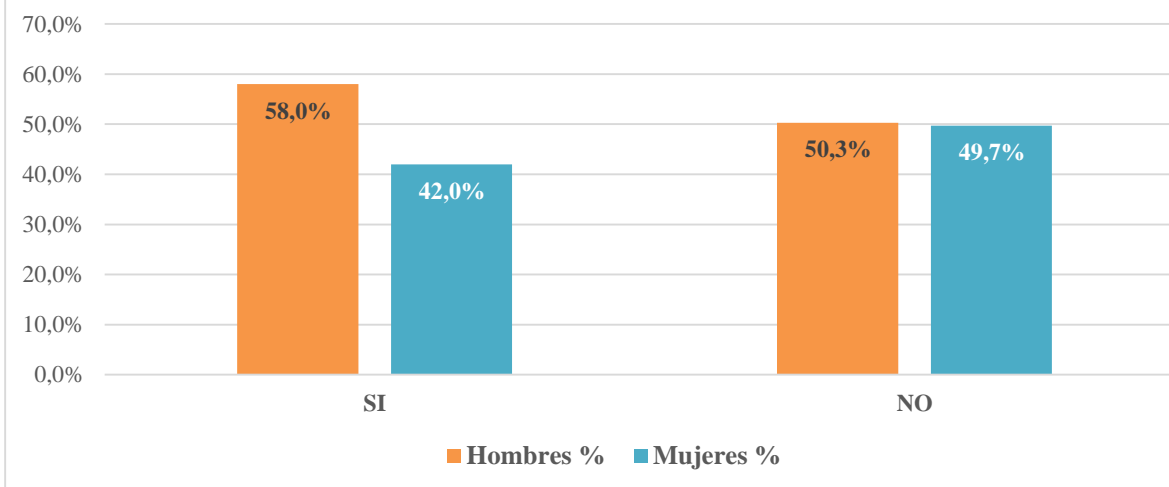
Fuente: Instrumento de recolección de datos
Elaborado por: María Gabriela Proaño Citelly

4.2. PRUEBA DE HIPÓTESIS

4.2.1. Relación entre Neuropatía autonómica cardiovascular y género

Se determinó que un 36,3% (n=88) de los pacientes presentaron 2 o más pruebas positivas en el Test de Ewing determinando la presencia de NAC, de los cuales un 58% (n=51) fueron varones y 42% (n=37) fueron mujeres; mientras que un 63,7% (n=155) de pacientes presentaron 1 prueba o ninguna prueba positiva en la evaluación de NAC.

Gráfico 8.
Relación entre Neuropatía autonómica cardiovascular y género en los pacientes con Diabetes Mellitus sometidos a cirugías electivas en el Hospital San Francisco de Quito en el periodo diciembre 2017- junio 2018.



Fuente: Instrumento de recolección de datos
 Elaborado por: María Gabriela Proaño Citelly

4.2.2. Comparación de la edad, los años de enfermedad, la creatinina y las variables bioquímicas de la glucosa con neuropatía autonómica cardiovascular.

Al evaluar el comportamiento de la edad, los años de diabetes mellitus, la creatinina, la glucosa en ayuno y la hemoglobina glicosilada de acuerdo a la presencia o ausencia de neuropatía autonómica cardiovascular, se puede apreciar que a excepción de la hemoglobina glicosilada y la creatinina sérica, todas las variables demostraron diferencias estadísticamente significativas, con un mayor promedio de edad, glucosa en ayunas y años de enfermedad en sujetos con neuropatía autonómica cardiovascular a comparación de los pacientes que no presentaron esta complicación.

Tabla 6. Comparación de la edad, los años de enfermedad, la creatinina y las variables bioquímicas de la glucosa con la presencia de Neuropatía autonómica cardiovascular en los pacientes con Diabetes Mellitus sometidos a cirugías electivas en el Hospital San Francisco de Quito en el periodo diciembre 2017- junio 2018.

	Neuropatía autonómica cardiovascular				p*
	Presente		Ausente		
	Media	DE	Media	DE	
Edad	66,8	4,62	62,8	3,89	<0,01
Años de enfermedad	8,42	3,42	6,48	2,17	<0,02
Glucosa en ayuno	146,38	27,01	127,2	12,94	<0,01
Hemoglobina glicosilada	7,46	0,63	7,11	0,48	0,052
Creatinina	1,11	0,52	0,95	0,19	0,86

*Prueba de Mann-Whitney, diferencias estadísticamente significativas cuando $p < 0,05$

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Elaborado por: María Gabriela Proaño Citelly

4.2.3. Relación entre Neuropatía autonómica cardiovascular y enfermedades cardiovasculares preexistentes

La presencia de antecedentes personales de enfermedad arterial coronaria, fibrilación auricular, enfermedad renal crónica, evento cerebro vascular o hipertensión arterial carecen de significancia estadística al asociarlas con la neuropatía autonómica cardiovascular; sin embargo, al analizar la asociación de riesgo, se determinó que el presentar antecedentes de enfermedad arterial coronaria eleva el riesgo de NAC en 2,76 veces (IC 95% 0,76-10,07); el antecedente de enfermedad renal crónica eleva el riesgo de NAC en 1,25 veces (IC 95% 0,13-3,67); el evento cerebro vascular pasado eleva el riesgo de NAC en 3,58 veces (IC 95% 0,32-40,07) y la presencia de hipertensión arterial diagnosticada eleva el riesgo de presentar NAC en 1,7 veces (IC 95% 1,01-2,89).

Tabla 7.

Relación entre la presencia de Neuropatía autonómica cardiovascular y enfermedades cardiovasculares preexistentes más frecuentes en los pacientes con Diabetes Mellitus sometidos a cirugías electivas en el Hospital San Francisco de Quito en el periodo diciembre 2017- junio 2018.

Neuropatía autonómica cardiovascular

	Presente		Ausente		χ^2 (p)*	Odds Ratio	IC**
	n°	%	n°	%			
Enfermedad arterial coronaria	6	6,80%	4	2,60%	2,554 (0,110)	2,76	(0,76-10,07)
Fibrilación auricular	2	2,30%	5	3,20%	0,182 (0,669)	0,69	(0,13-3,67)
Enfermedad renal crónica	7	8,0%	10	6,5%	0,195 (0,659)	1,25	(0,46-3,42)
Evento cerebro vascular	2	2,3%	1	0,6%	1,219 (0,269)	3,58	(0,32-40,07)
Hipertensión arterial	48	54,5%	64	41,3%	3,969 (0,046)	1,7	(1,01-2,89)

*Prueba de Chi-cuadrado de Pearson, diferencias estadísticamente significativas cuando $p < 0.05$

**Intervalos de confianza del 95%

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Elaborado por: María Gabriela Proaño Citelly

4.2.4. Comparación entre Neuropatía autonómica cardiovascular y uso de medicamentos adicionales no hipoglucemiantes

El uso de fármacos no hipoglucemiantes como los vasodilatadores y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina 2 tienen una asociación estadísticamente significativa con la presencia de neuropatía autonómica cardiovascular. La relación estadística indica un riesgo de 2,978 veces más de NAC con el uso de vasodilatadores; asimismo, se atribuye un riesgo de 2,743 veces más de NAC con el uso de IECA, siendo el Odds ratio menor para las estatinas, los betabloqueantes y los antiagregantes o anticoagulantes.

Tabla 8.

Comparación entre la presencia de Neuropatía autonómica cardiovascular u el uso de medicamentos adicionales no hipoglucemiantes más frecuentes en los pacientes con Diabetes Mellitus sometidos a cirugías electivas en el Hospital San Francisco de Quito en el periodo diciembre 2017- junio 2018.

	Neuropatía autonómica cardiovascular				χ^2 (p)*	Odds Ratio	IC
	Presente		Ausente				
	n°	%	n°	%			
Vasodilatadores	28	31,80%	21	13,50%	11,638 (0,01)	2,978	(1,57-5,66)
IECA**	14	15,90%	10	6,50%	5,640 (0,018)	2,743	(1,16-6,47)
ARA 2***	27	30,7%	36	23,2%	1,625 (0,20)	1,46	(0,81-2,63)
Betabloqueantes	8	9,1%	10	6,5%	0,570 (0,450)	1,45	(0,55-3,82)
Estatinas	12	13,6%	14	9,0%	1,245 (0,264)	1,59	(0,70-3,61)
Antiagregantes y anticoagulantes	9	10,2%	12	7,7%	0,439 (0,508)	1,358	(0,55-3,36)

*Prueba de Chi cuadrado de Pearson, diferencias estadísticamente significativas cuando $p < 0.05$

**IECAS: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

***ARA2: Antagonistas del receptor de angiotensina 2

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Elaborado por: María Gabriela Proaño Citelly

4.2.5. Relación entre Neuropatía autonómica cardiovascular y complicaciones cardiovasculares transoperatorias

Las complicaciones cardiovasculares más frecuentes durante el transoperatorio fueron la hipotensión no relacionada con hipovolemia con un porcentaje de 12,5% en sujetos con NAC y 3,9% en sujetos sin NAC; de igual forma, la hipertensión durante la inducción anestésica se presentó en un 22,7% de pacientes con NAC y en un 5,20% de pacientes sin NAC.

La presencia de disautonomía cardiovascular en pacientes diabéticos eleva el riesgo de hipotensión grave en el transoperatorio en 3,54 veces más que en sujetos que no la tienen;

asimismo, incrementa el riesgo de hipertensión durante la inducción anestésica en 5,4 veces más que en pacientes sin NAC.

Tabla 9.

Relación entre Neuropatía autonómica cardiovascular y complicaciones transoperatorias cardiovasculares en los pacientes con Diabetes Mellitus sometidos a cirugías electivas en el Hospital San Francisco de Quito en el periodo diciembre 2017- junio 2018.

Complicaciones cardiovasculares	Neuropatía autonómica cardiovascular				χ^2 (p)*	Odds Ratio	IC**
	Presente		Ausente				
	n°	%	n°	%			
Hipotensión no relacionada con hipovolemia	11	12,50%	6	3,90%	6,424 (0,01)	3,548	(1,26-9,96)
Hipertensión en la inducción anestésica	20	22,70%	8	5,20%	16,989 (0,00)	5,4	(2,27-12,89)
Arritmia cardíaca	7	8,0%	9	5,8%	0,421 (0,516)	1,4	(0,50-3,90)
Muerte	1	1,1%	0	0,0%	1,769 (0,184)	NA**	NA**
Isquemia silente	1	1,1%	0	0,0%	1,769 (0,184)	NA**	NA**

*Prueba de Mann-Whitney, diferencias estadísticamente significativas cuando $p < 0.05$

**NA: No aplica

***IC: Intervalo de confianza del 95%

Fuente: Instrumento de recolección de datos
Elaborado por: María Gabriela Proaño Citelly

4.2.6. Complicaciones cardiovasculares más comunes durante el transoperatorio en relación con el tipo de cirugía realizada

El tipo de cirugía realizada no tiene correlación estadísticamente significativa con las complicaciones más frecuentemente observadas, como son la hipotensión no relacionada con hipovolemia y la hipertensión en la inducción anestésica. Resultados similares se obtuvieron con otras complicaciones como isquemia silente o arritmia cardíaca ($p=0,315$).

Tabla 10.
Relación entre la presencia de hipotensión no relacionada con hipovolemia y de hipertensión en la inducción anestésica durante el transoperatorio con el tipo de cirugía electiva realizada en los pacientes con Diabetes Mellitus del Hospital San Francisco de Quito en el periodo diciembre 2017- junio 2018.

Tipo de cirugía	Hipotensión				Hipertensión			
	$\chi^2 (p)^* = 9,213 (0,6)$				$\chi^2 (p)^* = 13,761 (0,24)$			
	SI		NO		SI		NO	
	n°	%	n°	%	n°	%	n°	%
Abdominal laparoscópica	7	41,2%	43,0	19,0%	7,0	25,0%	43,0	20,0%
Abdominal convencional	1	5,9%	14,0	6,2%	2,0	7,1%	13,0	6,0%
Broncoscopías	0	0,0%	6,0	2,7%	2,0	7,1%	4,0	1,9%
Endoscópica alta	1	5,9%	45,0	19,9%	5,0	17,9%	41,0	19,1%
Endoscópica baja	0	0,0%	8,0	3,5%	1,0	3,6%	7,0	3,3%
Ocular	1	5,9%	0,1	4,4%	2,0	7,1%	9,0	4,2%
Ortopédica mayor	1	5,9%	0,2	7,1%	0,0	0,0%	17,0	7,9%
Ortopédica menor	4	23,5%	30,0	13,3%	6,0	21,4%	28,0	13,0%
Otorrinolaringológica	0	0,0%	10,0	4,4%	1,0	3,6%	9,0	4,2%
Partes blandas y drenaje percutáneo	0	0,0%	2,0	0,9%	1,0	3,6%	1,0	0,5%
Urológica	2	11,8%	38,0	16,8%	1,0	3,6%	39,0	18,1%
Vascular periférica	0	0,0%	4,0	1,8%	0,0	0,0%	4,0	1,9%

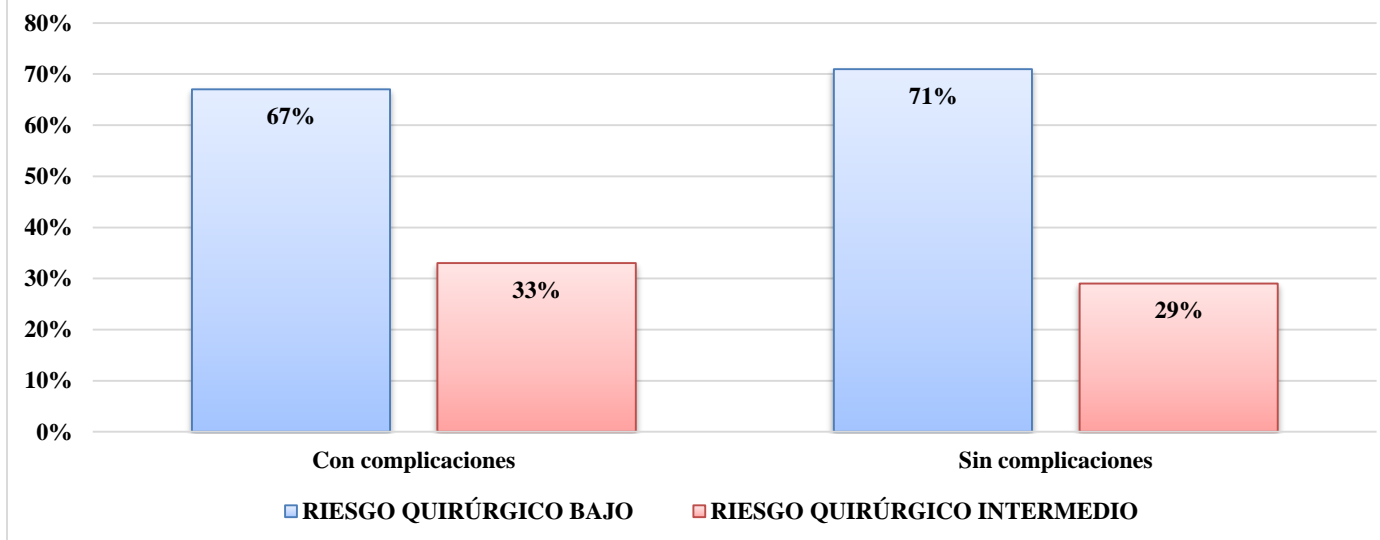
Fuente: Instrumento de recolección de datos

Elaborado por: María Gabriela Proaño Citelly

4.2.7. Frecuencia de complicaciones transoperatorias en relación con la estratificación quirúrgica

El riesgo quirúrgico estimado de acuerdo a la American Heart Association no tiene correlación estadísticamente significativa con la presencia de neuropatía autonómica cardiovascular ($p=0,523$).

Gráfico 9.
Comparación entre complicaciones cardiovasculares en el transoperatorio y la estratificación de riesgo quirúrgico en los pacientes con Diabetes Mellitus sometidos a cirugías electivas en el Hospital San Francisco de Quito en el periodo diciembre



Fuente: Instrumento de recolección de datos
Elaborado por: María Gabriela Proaño Citelly

DISCUSIÓN

La neuropatía autonómica en el paciente diabético es considerada como un factor de riesgo cardiovascular independiente para el aparecimiento de arritmias, isquemia silente y eventos cardiacos mayores, incluida la disfunción miocárdica. Además, predice el riesgo de progresión de neuropatía periférica y de enfermedad renal crónica, pudiendo prevenirse su aparecimiento mediante un control óptimo de los niveles de glucosa en etapas tempranas de la enfermedad. (Pop-Busui et al., 2017)

En relación a estos argumentos, el presente estudio confirma que la presencia de neuropatía autonómica cardiovascular tiene relación consistente con el aparecimiento de complicaciones cardiovasculares en el transoperatorio, principalmente de hipotensión no relacionada con hipovolemia y de hipertensión durante la inducción anestésica, predominantemente en sujetos con mayor tiempo de evolución de la enfermedad y con medias de edad más avanzadas que en sujetos que no tienen esta complicación, comprobando la hipótesis de trabajo planteada.

Este resultado es independiente del tipo de cirugía realizada o del riesgo quirúrgico adjudicado en el chequeo preoperatorio, por lo que se corrobora el hecho de que el estrés asociado al trauma de los tejidos reduce la sensibilidad a la insulina, incrementa la actividad simpática del individuo e incrementa la secreción de glucagón en el páncreas, contribuyendo al daño endotelial provocado por la hiperglicemia sostenida. (Sudhakaran & Surani, 2015)

Por otra parte, es importante mencionar que el registro de los eventos adversos suscitados no estuvo a cargo del investigador principal del presente trabajo, sino de los profesionales de Anestesiología del Hospital San Francisco, pudiendo subestimarse la frecuencia de complicaciones transitorias que no consten en el sistema informático del hospital, principalmente arritmias temporales con reversión espontánea sin implicaciones clínicas durante el transoperatorio.

Al analizar las características clínicas de los participantes del estudio, se determinó que un 36,3% de la población presentó un Test de Ewing compatible con la presencia de neuropatía autonómica cardiovascular, con una discreta predisposición por el género masculino, similar a los reportado en el estudio mexicano de Duque, et al. (2009). Se halló un mayor número de respuestas anormales en las pruebas que exploran el compromiso parasimpático (maniobra de Valsalva y variabilidad de la frecuencia cardiaca con la inspiración profunda), que en las pruebas que investigan la función simpática; esto se explica en función del apareamiento tardío del compromiso simpático, manifestado principalmente por la hipotensión ortostática. Es importante destacar que no se logró la suspensión completa de otros medicamentos no hipoglucemiantes previo a la realización del test dada la dificultad de contactar previamente a los participantes del estudio, quienes se enrolaban en el mismo momento del chequeo preoperatorio, por lo que pueden existir falsos negativos en la realización del test, especialmente con el uso de beta bloqueantes.

La mayoría de los participantes con esta complicación son adultos mayores con sólo 2 años más de diagnóstico de diabetes mellitus que en los sujetos sin disautonomía, por lo que es

evidente que el envejecimiento constituye un factor determinante para el apareamiento de 65
daño endotelial y, por tanto, de neuropatía autonómica cardiovascular. Este hallazgo plantea
perspectivas de investigación futuras para el screening de disautonomía en adultos mayores, que,
de acuerdo a varios autores, puede preceder al diagnóstico de diabetes. (Ruiz, 2012)

Si bien las variables bioquímicas permiten obtener una evaluación general sobre el
control metabólico del paciente diabético, en el presente estudio se encontró una correlación
estadísticamente significativa entre los valores de glucosa en ayunas y la presencia de neuropatía
autonómica cardiovascular; no así con los valores de hemoglobina glicosilada, los cuales fueron
menores de 6,2% en dos tercios de la población.

Desde el punto de vista científico, la relación entre la glucosa en ayunas y la hemoglobina
glicosilada es lineal excepto en condiciones clínicas asociadas con un incremento de recambio
eritrocitario, siendo dependiente a su vez del método y la estandarización del ensayo utilizado.
(Nathan, 2014) En este estudio no se tomaron en cuenta dichas variables para la interpretación de
los valores de hemoglobina glicosilada por cuanto no constituye el objetivo primario de la
investigación. A la luz de los resultados obtenidos, podemos mencionar que al reducir el punto
de corte de hemoglobina glicosilada mediante el cual se estratifica a los pacientes con buen
control a largo plazo hasta 6.2%, únicamente un tercio de los participantes cumplen con este
objetivo, llegando a la conclusión de que, si en futuras cohortes incrementamos el tamaño
muestral, probablemente encontremos una correlación estadísticamente significativa en términos
de control metabólico.

El razonamiento es similar con los valores de creatinina sérica, los cuales no permiten por sí solos clasificar a los pacientes de acuerdo al grado de deterioro de funcionalidad renal, por tanto, no tienen la significancia estadística esperada en esta investigación. No obstante, si en futuros estudios incorporamos la albuminuria como elemento complementario indicativo de daño glomerular, podríamos obtener datos más relevantes en términos de asociación entre nefropatía diabética y disautonomía cardiovascular. (Orasanu & Plutzky, 2009)

En cuanto a las enfermedades preexistentes más frecuentes que tienen relación con la presencia de neuropatía autonómica cardiovascular en este grupo de pacientes, destaca la hipertensión arterial seguida de la enfermedad renal crónica y la enfermedad arterial coronaria. En términos de riesgo clínico, el ser hipertenso eleva el riesgo de disautonomía en 1,7 veces más que en sujetos no hipertensos, lo cual reafirma la hipótesis de daño endotelial acelerado en este grupo de pacientes. Por otra parte, llama la atención que, pese a que no se encontró un gran número de pacientes con antecedentes de eventos cerebrovasculares, el hecho de que en algún momento de su vida hayan presentado esta condición, eleva el riesgo de disautonomía en 3,58 veces más que en pacientes sin este historial. Como se ha mencionado en apartados anteriores, la presencia de insulinoresistencia es un detonante de la aterotrombosis y un activador potente de la agregación plaquetaria, por lo que sería esperable que la optimización del tratamiento hipoglucemiante esté asociada con la restauración de la vasodilatación mediada por flujo en muchos territorios vasculares, incluido el coronario y cerebral, retrasando el apareamiento de disautonomía en estos pacientes. (Paneni et al., 2013)

Los principales tratamientos utilizados por los participantes del estudio fueron los antidiabéticos orales solos y la insulina, sin diferencia estadísticamente significativa entre los grupos para el apareamiento de neuropatía autonómica cardiovascular. Cabe mencionar que un 11% de los pacientes no recibían ningún tratamiento farmacológico al momento de enrolarse en el estudio, lo cual tiene una asociación con los valores de glucosa en ayunas y hemoglobina glicosilada encontrados en esta población, que, en términos generales, se encontraron fuera del rango establecido como apropiado de control a largo plazo de esta enfermedad. Por tanto, el control metabólico con metas individualizadas debe continuar siendo la prioridad para el clínico al momento de evaluar un paciente diabético en la visita pre quirúrgica para disminuir la frecuencia de complicaciones en el transoperatorio. (Burgos, Ebert, Asiddao, & Turner, 1989)

Por otra parte, los grupos de fármacos no hipoglucemiantes más utilizados en esta población son los antagonistas de los receptores de angiotensina 2 y los vasodilatadores, hallándose una asociación estadísticamente significativa con la presencia de neuropatía autonómica cardiovascular. Este resultado no implica que los fármacos en cuestión predispongan al desarrollo de disautonomía, sino que, al ser estos los antihipertensivos más utilizados como esquema combinado de segunda o tercera línea de tratamiento, forman parte del perfil farmacológico de los pacientes diabéticos con mayor dificultad para el control tensional consecuencia del daño endotelial acumulado. Estudios recientes afirman que la suspensión de los ARA 2 previo a cirugías programadas se asocia a un número elevado de episodios de hipertensión postoperatoria de difícil manejo, mientras que otros investigadores encuentran

perjudicial la administración preoperatoria de estos medicamentos ante la elevada frecuencia de hipotensión en la inducción anestésica. (Sudhakaran & Surani, 2015)

68

En nuestro estudio, no encontramos eventos reportados de hipotensión refractaria a tratamiento con fluidos en la inducción anestésica por cuanto la complicación más frecuentemente encontrada fue la hipertensión en este periodo, sin embargo, la decisión de mantener o suspender estos fármacos es variada entre los clínicos a cargo de las evaluaciones preoperatorias, siendo difícil conocer si los pacientes cumplieron las recomendaciones pautadas, por lo que consideramos importante corroborar estos resultados con un estudio prospectivo.

Como se ha hecho evidente en esta investigación, la neuropatía autonómica constituye un factor independiente de riesgo cardiovascular en el paciente diabético, implicada tanto en el pronóstico a largo plazo del individuo como en tasas de morbilidad y mortalidad peri operatorias, sin importar la complejidad del procedimiento quirúrgico al que sea sometido. Por lo tanto, se recomienda incluir la realización del Test de Ewing en la evaluación integral de los pacientes diabéticos en general a fin de prevenir complicaciones cardiovasculares en el transoperatorio. Esta práctica constituiría una conducta preventiva óptima para estos pacientes, dirigida siempre a la preservación de su calidad de vida y a la reducción de estancia hospitalaria atribuible a complicaciones cardiovasculares.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1. CONCLUSIONES

- Se encontró una prevalencia de neuropatía autonómica cardiovascular del 36%, siendo más frecuentes las alteraciones relacionadas con la disfunción parasimpática.
- Los pacientes con neuropatía autonómica cardiovascular tuvieron más años de evolución de diabetes que aquellos sin esta complicación, asimismo, presentaron cifras mayores de glicemia en ayuno en la evaluación preoperatoria.
- Los antecedentes personales de hipertensión arterial, enfermedad renal crónica y enfermedad arterial coronaria fueron los más frecuentemente encontrados, mientras que la enfermedad cerebro vascular fue la menos reportada, pero con mayor significancia estadística en relación a la presencia de neuropatía autonómica cardiovascular.
- Las complicaciones transoperatorias más significativas fueron la hipotensión no relacionada con hipovolemia y la hipertensión durante la inducción anestésica,

encontrándose significancia estadística entre éstas y la neuropatía autonómica cardiovascular.

6.2. RECOMENDACIONES

- Con base a la relación de la presencia de complicaciones cardiovasculares en el transoperatoria y la disautonomía en sujetos diabéticos, se sugiere realizar una evaluación de neuropatía autonómica cardiovascular a todos los pacientes que acuden a controles regulares y de ser posible, extender su tamizaje a pacientes pre diabéticos o con evidencia clínica de insulinoresistencia.
- Se recomienda normar un protocolo de evaluación pre quirúrgica del paciente diabético en el Hospital San Francisco de Quito a fin de controlar los factores de riesgo cardiovasculares responsables de complicaciones hemodinámicas en el transoperatorio.
- Se sugiere educar a la población sobre los signos tempranos de disautonomía para concienciación del control metabólico apropiado, tanto farmacológico como no farmacológico, a fin de prevenir el apareamiento de complicaciones micro vasculares tempranas.

- Se sugiere el diseño y ejecución de estudios prospectivos para evaluar el impacto cardiovascular de la disautonomía en sujetos diabéticos fuera de la perspectiva de la visita pre quirúrgica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Barbato, A. L. (1990). Bedside Evaluation of the Autonomic System. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*, 78, 404–406.

Birney, E., Stamatoyannopoulos, J. a, Dutta, A., Guigó, R., Gingeras, T. R., Margulies, E. H., ... Ganong, W. (2006). *Fisiología médica. Nature* (Vol. 447).
<https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2009.07.010>

Blair, G., Boris, V., & Guzmán, J. C. (2003). Síndromes De Disfunción Autonomicas Asociados a Intolerancia Ortostática. *Biomédica*.

Burgos, L., Ebert, T., Asiddao, C., & Turner, L. (1989). Increased intraoperative cardiovascular morbidity in diabetics with autonomic neuropathy. *Journal of Anesthesiology*, 70, 591–596. <https://doi.org/10.1167/8.5.1>.

Chow, D., Nakamoto, B. K., Sullivan, K., Sletten, D. M., Fujii, S., Umekawa, S., ... Low, P. (2015). Symptoms of Autonomic Dysfunction in Human Immunodeficiency Virus. *Oxford University Press*, 3–6. <https://doi.org/10.1093/o>

Cobos, M. Á., & Cobos del Álamo, B. (2009). La prueba de esfuerzo o ergometría. *Libro de La Salud Cardiovascular*, 57–64.

reductasa y proteína quinasa C en las complicaciones crónicas de la diabetes millitus. *Rev Mex Patol Clin*, 58(2), 102–107. Retrieved from <http://www.medigraphic.com/>

De Micheli, A. (2005). William Harvey y los inicios de la ciencia médica moderna. *Gaceta Medica de Mexico*, 141(3), 233–237.

Duque, M., Díaz, J., & Molina, D. (2013). Neuropatía autonómica cardiovascular. *Revista Colombiana de Cardiología*, 20(2), 80–87.
<https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.pbj.2017.07.012>

Estañol, B., Porrás-betancourt, M., Sánchez-torres, G., Infante, O., & Sentíes-madrid, H. (2009). Control neural de la circulación periférica y de la presión arterial, 79(15), 109–116.

Fox, S. I. (2003). *Fisiología Humana*.

Freeman, R. (2006). Assessment of cardiovascular autonomic function. *Clinical Neurophysiology*. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2005.09.027>

Gould, E. (2010). *déjàreview: Fisiología*. (E. E. M. Moderno, Ed.) (Segunda). McGraw-Hill Companies, Inc.

Grubb, B. P., & Kosinski, D. (1997). Dysautonomic and reflex syncope syndromes, 15(2), 257–268.

función de las válvulas cardíacas. *Tratado de Fisiología Médica*, 101–113. Retrieved from <http://ual.dyndns.org/biblioteca/fisiologia/Pdf/Unidad03.pdf%0Ahttp://uccuyosl.edu.ar/facultades/wp-content/uploads/2017/05/Unidad-3-corazon-texto.pdf>

Javier, Á., Frías, G., De, M., Montes, L., Hilario, J., & Orozco, J. (2012). pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y estandarización frecuencia cardíaca, *24(Ci)*, 45–55.

Keet, S. W. M., Bulte, C. S. E., Boer, C., & Bouwman, R. A. (2011). Reproducibility of non-standardised autonomic function testing in the pre-operative assessment screening clinic. *Anaesthesia*, *66*(1), 10–14. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2010.06566.x>

Kristensen, S. D., Knuuti, J., Saraste, A., Anker, S., Bøtker, H. E., De Hert, S., ... Wichelewski, J. (2014). 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: Cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: Cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *European Heart Journal*, *35*(35), 2383–2431. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu282>

López, M. (2012). Artículo de revisión Síndromes neurológicos paraneoplásicos. Revisión bibliográfica. *Medicina Interna Mexicana*, *28*(3), 269–277.

Mansoor, G. A. (2018). Orthostatic Hypotension Due to Autonomic Disorders in the Hypertension Clinic, (July), 319–326. <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2005.09.019>

Mathers, C. D., & Loncar, D. (2015). Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030, 3(11). <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030442> 75

Matheus, A. S. de M., Tannus, L. R. M., Cobas, R. A., Palma, C. C. S., Negrato, C. A., & Gomes, M. de B. (2013). Impact of Diabetes on Cardiovascular Disease: An Update. *International Journal of Hypertension*, 2013(Cvd), 1–15. <https://doi.org/10.1155/2013/653789>

Mathias, C. J. (2003). Autonomic Dysfunction and Hypotension. *Journal of Neurology and Neurosurgery Psychiatry*, 74, 42–47.

Mazzeo, A. T., La Monaca, E., Di Leo, R., Vita, G., & Santamaria, L. B. (2011). Heart rate variability: A diagnostic and prognostic tool in anesthesia and intensive care. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 55(7), 797–811. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2011.02466.x>

Nathan, D. M. (2014). The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: Overview. *Diabetes Care*. <https://doi.org/10.2337/dc13-2112>

Orasanu, G., & Plutzky, J. (2009). The Pathologic Continuum of Diabetic Vascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 53(5 SUPPL.), S35–S42. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.09.055>

Pafili, K., Trypsianis, G., Papazoglou, D., Maltezos, E., & Papanas, N. (2015). Simplified Diagnosis of Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Type 2 Diabetes Using Ewing's Battery.

<https://doi.org/10.1900/RDS.2015.12.213>

Paneni, F., Beckman, J. A., Creager, M. A., & Cosentino, F. (2013). Diabetes and vascular disease: Pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part i. *European Heart Journal*, 34(31), 2436–2446. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh149>

Pop-Busui, R., Boulton, A. J. M., Feldman, E. L., Bril, V., Freeman, R., Malik, R. A., ... Ziegler, D. (2017). Diabetic neuropathy: A position statement by the American diabetes association. *Diabetes Care*, 40(1), 136–154. <https://doi.org/10.2337/dc16-2042>

Romero, J. (1998). Recientes avances en la neuropatía autonómica cardiovascular de la diabetes mellitus. *Revista Cubana de Endocrinología*, 10(3), 191–197.

Ruiz, J. S. (2012). *Control global del riesgo cardiometabólico: La disfunción endotelial como diana preferencial*. (D. de Santos, Ed.).

Schwartz, P. J., & Stone, H. L. (1982). the Role of the Autonomic Nervous System in Sudden Coronary Death. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 382(1), 162–180. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1982.tb55214.x>

Stratton, I. M., Adler, a I., Neil, H. a, Matthews, D. R., Manley, S. E., Cull, C. a, ... Holman, R. R. (2000). Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 321(7258), 405–412. <https://doi.org/10.1136/bmj.321.7258.405>

of the Diabetic Patient. *Surgery Research and Practice*, 2015(June).

<https://doi.org/10.1155/2015/284063>

Surós, A. (2001). *Semiología Médica y técnica exploratoria* (octava edi). El Sevier.

Ticse R, Villena J, P. R. (2007). Prevalencia de neuropatía autonómica cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de un hospital general . *Rev Med Hered.*, 18(3), 129–135.

Vinik, A. I., & Ziegler, D. (2007). Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy.

Circulation. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.634949>

York, G. K. (2014). Hess, Walter. In *Encyclopedia of the Neurological Sciences* (pp. 559–559). <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-385157-4.00906-4>

Zavala U., C., & Florenzano U., F. (2015). Diabetes Y Corazón. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 26(2), 175–185. <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2015.04.006>