



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

11227
28

INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION
SALVADOR ZUBIRAN

EFFECTO DE LA NEUROPATIA AUTONOMICA EN
EL PRONOSTICO DE LOS PACIENTES CON
DIABETES MELLITUS SOMETIDOS A CIRUGIA

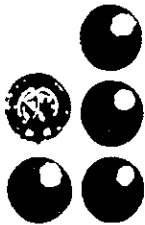
T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO EN LA
ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A :

DR. SERGIO CESAR HERNANDEZ JIMENEZ

TUTOR: DR. ALFONSO GULIAS



UNAM

MEXICO, D. F.

285482



2000



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A quien no se cansa de darme siempre otra oportunidad de vida

A mi madre, estrella de mis ojos, por su ejemplo de amor, dedicación y sacrificio

A mi padre, fénix de apoyo y amor

A Juan, Berenice y Erika, por abrirme los brazos y soportar mis volúmenes nocturnos

A Paty, futuro nombre de Dios en la boca de un niño, por enviarme en cada mirada un reflejo de amor y música que me han completado el alma

A Daniel, impaciente de que te quites las alas y bajes para vernos crecer juntos

A mis suegros, por sus consejos, apoyo y nobleza

A Alvaro, Ricardo, Sandy y Alex, hermanos adoptivos y compañeros de juego

Al Dr. Alfonso Gulías, por hacerme cómplice de su trabajo y mostrar una infinita paciencia

A Sandy, Jorge, Jesús, Cristi y Francisco, compañeros de cruzada sin ustedes hubiera sido una jornada cualquiera

A Tatiana y Yolanda, por el entusiasmo de caminar conmigo

A mis profesores, por su inteligencia y madurez mi equilibrio esta en sus manos y también el entusiasmo que pongo en hacer todo lo que hago y lo que haré

Al Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán, por enseñarme a mirar mas allá, exigiendo trabajo, coherencia y audacia. Que siempre sea así:

Y a todos que de un modo u otro han tenido, tienen o tendrán que ver en este proyecto. . Gracias

INDICE

INTRODUCCION	5
Patología	6
Cuadro clínico	8
Neuropatía autonómica cardiovascular en el paciente diabético	10
Métodos diagnósticos para la evaluación de neuropatía autonómica cardiovascular en el paciente diabético	12
Otras pruebas no invasivas para evaluación de la neuropatía autonómica cardiovascular del paciente diabético	17
Diabetes y cirugía	19
JUSTIFICACION	21
HIPOTESIS	21
OBJETIVOS	21
MATERIAL Y METODOS	22
ANALISIS DE DATOS	25
RESULTADOS	26
DISCUSION	40
Apéndice 1. Definiciones operativas	44
Apéndice 2. Análisis de riesgos	47
Apéndice 3. Carta de consentimiento	49
Apéndice 4. Registros de variables	50
BIBLIOGRAFIA	52

INTRODUCCIÓN

El sistema nervioso autónomo (SNA) está conformado por fibras sensitivas (aférentes y eférentes), sistema ganglionar, terminaciones nerviosas y órganos efectores, que producen un conjunto de arcos reflejos, cuya función esta regulada por las acciones opuestas de los sistemas simpático y parasimpático, fundamentalmente sobre los aparatos cardiovascular, genitourinario, gastrointestinal, pupilar, sudomotor y neuroendocrino. A nivel cardiovascular, la activación parasimpática (PS) produce disminución de la frecuencia cardíaca (FC) y de la fuerza de contracción miocárdica; variaciones de latido a latido y cambios en la FC asociados a la respiración. La función simpática (S), por el contrario, aumenta la FC, la contracción miocárdica y la vasoconstricción periférica, lo cual incrementa la tensión arterial (TA) (1)

Desde hace tiempo, el daño nervioso provocado por la diabetes mellitus (DM) había sido considerado principalmente como neuropatía periférica motora y sensitiva, sin embargo, en 1945 Rundless observó la disfunción del SNA en pacientes con diabetes mellitus (2). Estudios subsecuentes han aportado mayores datos sobre el daño neurológico visceral en los sistemas influenciados por el SNA, y han llevado a señalar a la neuropatía autonómica (NA) como la complicación más frecuente del paciente diabético (1)

Asimismo, el estudio de la función cardiovascular en el paciente diabético comúnmente se había enfocado a la enfermedad arterial coronaria oclusiva y la cardiomiopatía diabética(3). Sin embargo, en las últimas dos décadas ha aumentado el interés y preocupación sobre la NA, ya que existe evidencia que las alteraciones hemodinámicas pueden condicionar una mayor morbilidad y mortalidad en los pacientes

que las presentan, en comparación con aquellos individuos cuyos cardiovasculares son normales (2, 4-10).

En 1985, Ewing (11) publicó una serie de 774 pacientes diabéticos se durante 10 años, en la cual encontró alteraciones en la respuesta de la F.C. en el en la respuesta de la TA en menos del 20% y una mortalidad del 50% a corto plazo en pacientes más afectados. En nuestro país, la frecuencia de NA es semejante a es cifras reportadas (12). La prevalencia de DM es de alrededor del 7% en poblac mexicana de 20 a 69 años, de acuerdo a datos proporcionados por la Encuesta Nacion de Enfermedades Crónicas, por lo que el problema adquiere una mayor relevancia.

Patología

En 1980, Duchon (13) realizó estudios postmortem en pacientes diabéticos con síntomas de NA, en los que encontró vacuolas y edema en neuronas ("gigantes") de ganglios simpáticos; gran pérdida de fibras de mielina en el nervio vago y en los troncos simpáticos; degeneración hialina en el músculo liso de muchas vísceras y cambios inflamatorios en todos los ganglios autonómicos rodeados de haces de fibras nerviosas desmielinizadas. En biopsias del nervio safeno se ha encontrado una pérdida importante de axones pequeños, mielinizados y no mielinizados, incluyendo fibras que conducen impulsos sensitivomotores, eferentes simpáticos, vasomotores y sudomotores (ramas aferentes que se afectan menos). En el examen histopatológico de pequeños vasos de biopsias en piel de pacientes diabéticos de larga evolución, se ha encontrado una desnervación terminal.

que las presentan, en comparación con aquellos individuos cuyos reflejos cardiovasculares son normales (2, 4-10).

En 1985, Ewing (11) publicó una serie de 774 pacientes diabéticos seguidos durante 10 años, en la cual encontró alteraciones en la respuesta de la F.C. en el 40%, en la respuesta de la TA en menos del 20% y una mortalidad del 50% a corto plazo en los pacientes más afectados. En nuestro país, la frecuencia de NA es semejante a estas cifras reportadas (12). La prevalencia de DM es de alrededor del 7% en población mexicana de 20 a 69 años, de acuerdo a datos proporcionados por la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas, por lo que el problema adquiere una mayor relevancia.

Patología

En 1980, Duchon (13) realizó estudios postmortem en pacientes diabéticos con síntomas de NA, en los que encontró vacuolas y edema en neuronas ("gigantes") de ganglios simpáticos; gran pérdida de fibras de mielina en el nervio vago y en los troncos simpáticos; degeneración hialina en el músculo liso de muchas vísceras y cambios inflamatorios en todos los ganglios autonómicos rodeados de haces de fibras nerviosas desmielinizadas. En biopsias del nervio safeno se ha encontrado una pérdida importante de axones pequeños, mielinizados y no mielinizados, incluyendo fibras que conducen impulsos sensitivomotores, eferentes simpáticos, vasomotores y sudomotores (ramas aferentes que se afectan menos). En el examen histopatológico de pequeños vasos de biopsias en piel de pacientes diabéticos de larga evolución, se ha encontrado una desnervación terminal.

Dada esta diversidad de cambios morfológicos, se ha postulado una etiopatogenia multifactorial en la NA. Los mecanismos involucrados son:

1) Daño a través del aumento de la vía de los polioles, con acumulación de sorbitol, depleción de mioinositol y reducción en la actividad de la Na⁺/K⁺ ATPasa.

2) Daño por la reducción del flujo sanguíneo, compromiso de la vasa nervorum y aumento en la producción de radicales libres. Esta alteración disminuye en los animales de experimentación con el uso de vasodilatadores (14, 15).

3) Daño por glucosilación proteica. Se ha observado que la aminoguanidina, un inhibidor de los productos finales de glucosilación avanzada, mejora el flujo sanguíneo en los nervios, disminuye las alteraciones morfológicas nerviosas en animales de experimentación, mejora la velocidad de conducción nerviosa y disminuye la acumulación neural de productos avanzados de glucosilación (16).

4) Daño inmunológico, evidenciado por la asociación de uveítis en pacientes con NA comparada con aquellos que no la presentan: los niveles de complejos inmunes circulantes; número mayor de linfocitos T, anticuerpos fijadores de complemento en estructuras nerviosas y productos de desintegración del complemento, y anticuerpos contra ganglios simpáticos. También se han encontrado con mayor frecuencia, anticuerpos contra la descarboxilasa del ácido glutámico (GAD) en pacientes con NA.

5) Deficiencia de factor de crecimiento nervioso y otros factores neurotróficos, que produce déficit de transporte axonal (1)

Cuadro clínico

La NA en el paciente diabético se clasifica como subclínica o clínica dependiendo de la presencia o ausencia de síntomas. En etapas iniciales, los datos clínicos son sutiles en la mayoría de los casos. La morbi-mortalidad depende del sistema involucrado. El espectro clínico varía entre algunas manifestaciones leves como las alteraciones sudomotoras, a otras que implican un pronóstico sombrío como la desnervación cardíaca, que incrementa la mortalidad a 5 años (1, 17)

Se ha asociado a la NA cardiovascular del paciente diabético (NACD) con diferentes factores tales como mayor edad, obesidad (a mayor proporción de grasa, menor actividad simpática y parasimpática), hipertensión arterial (condiciona mayor número de anormalidades de pruebas autonómicas), embarazo (la hipotensión ortostática aumenta durante el embarazo), presencia de neuropatía somática (coexisten en un 70% de los pacientes), aterosclerosis de Monckeberg (por desnervación simpática arterial de larga duración), edema periférico (por aumento de flujo sanguíneo periférico y formación de puentes arterio-venosos), retinopatía proliferativa (trastornos del flujo sanguíneo que pueden condicionar isquemia), y nefropatía (la NA puede participar en las alteraciones de la función renal a través del aumento nocturno de la presión intraglomerular (18).

La afeción pupilar se encuentra prácticamente en todos los pacientes con NA y se caracteriza clínicamente por encontrar a las pupilas pequeñas, especialmente en la

oscuridad, y con una respuesta retrasada o ausente a la luz. Una respuesta positiva (constricción) a la aplicación de colinérgicos tópicos es indicativa de desnervación parasimpática y de la hiperreactividad resultante. Dichas alteraciones pueden interferir con la adaptación a la oscuridad y excepcionalmente, a fotofobia incapacitante.

Los trastornos sudomotores son ocasionados por el compromiso en las fibras secretomotoras parasimpáticas que se originan en el ganglio ótico y se dirigen a la parótida. Los axones distales establecen conexiones con fibras sudomotoras postganglionares que a su vez inervan a las glándulas sudoríparas de la cabeza, cuello y parte superior del tronco. La manifestación clínica de esto es la sudoración excesiva de cabeza, cuello y parte superior del tórax con la ingestión de determinados alimentos (queso, chile, frutas frescas, vinagre, alimentos salados, mantequilla y chocolate).

Otras manifestaciones de la NA son anhidrosis-hiperhidrosis, respuesta anormal a la hipoglucemia (por defectos en la contrarregulación, falta de percepción del inicio de la hipoglucemia y disminución del umbral hipoglucémico), y disminución de respuestas de polipéptido pancreático, somatostatina, polipéptido inhibitor gástrico y motilina (1).

Neuropatía autonómica cardiovascular en el paciente diabético

Como se ha señalado anteriormente, la alteración neuropática más importante es la afección al sistema cardiovascular. Los datos clínicos son:

- 1) Hipotensión postural, definida como una caída ortostática de la presión sistólica >20 mmHg, y resulta de una combinación de desnervación simpática cardiovascular simpática central y periférica. Refleja una falla en la vasoconstricción en lechos vasculares esplácnico y periférico. En casos graves, aunque afortunadamente poco frecuentes, puede ser refractaria a tratamiento y ser considerablemente incapacitante. El ortostatismo en la NA tiene como características hemodinámicas la pérdida de la variación diurna en la TA, con hipertensión supina durante la noche (19); los síntomas pueden variar día a día y pueden exacerbarse con la terapia con insulina (20); y ocasionalmente, la TA sistólica puede caer profundamente durante la ingestión de alimentos, posiblemente por influencia de alteraciones en la circulación esplácnica y por los péptidos vasodilatadores intestinales (21).

- 2) Intolerancia al ejercicio, debido a una falla en el aumento del gasto cardíaco resultado de una inadecuada modulación simpática.

- 3) Taquicardia persistente, con ausencia de variación de la FC con maniobras que normalmente incrementan el tono parasimpático vagal, tales como la inspiración profunda y la maniobra de Valsalva.

4) *Desnervación cardíaca*, que generalmente ocurre en enfermedad avanzada y se caracteriza por una FC fija, en el rango de 80-90 latidos por minuto. Se asocia a infarto al miocardio indoloro y muerte súbita (22).

5) Los trastornos vasomotores como la vasoconstricción, se encuentran frecuentemente en etapas tempranas de la neuropatía, y pueden ser resultado de una hipersensibilidad por desnervación. La vasodilatación anormal puede ser consecuencia de pérdida de la vasoconstricción simpática. Se ha sugerido que la vasodilatación de puentes arteriovenosos depende de desnervación simpática, lo que explica la oxigenación de la sangre venosa y la distensión anormal de las venas en posición supina y aumento del flujo sanguíneo en reposo en el pie neuropático.

Métodos diagnósticos para neuropatía autonómica cardiovascular en el paciente diabético.

Dado que la NACD constituye una importante causa de morbimortalidad, es necesario diagnosticarla a tiempo. Aunque inicialmente se consideró que ocurría en casos de larga evolución (mas de 25 años de realizado el diagnóstico de DM), la disponibilidad de pruebas diagnósticas más sensibles han permitido la detección de esta complicación en etapas tempranas de la DM. La NA subclínica se encuentra generalmente en asociación con polineuropatía distal simétrica y puede detectarse únicamente utilizando pruebas que evalúan el reflejo cardiovascular o la función simpática periférica. En la historia natural de la neuropatía diabética, el daño parasimpático ocurre inicialmente y después, el daño simpático (23).

La batería de estudios para la evaluación del SNA fue inicialmente descrita en 1973 por Wheeler y Watkins (24) y después, Ewing et al (25, 26), en 1978, describieron y validaron las pruebas no invasivas de funcionamiento autonómico que al aplicarse a pacientes con diabetes mellitus, mostraron claras diferencias en comparación con sujetos normales. Dichas pruebas consisten en mediciones de las variaciones de la frecuencia cardíaca (FC) con la inspiración profunda, con la maniobra de Valsalva y con cambios posturales, parámetros que reflejan principalmente la actividad parasimpática y determinan un índice de la función vagal cardíaca. La variación en la TA con cambios posturales y al esfuerzo, reflejan principalmente la actividad simpática. Estas pruebas no invasivas han demostrado tener las ventajas de ser reproducibles, fáciles de realizar y constituir un método diagnóstico sensible en pacientes diabéticos, de tal forma que en 1988 se consideraron dentro de las recomendaciones en el Consenso de la American

Diabetes Association y la American Academy of Neurology para evaluación de pruebas de funcionamiento autonómico (27).

Estas pruebas son:

1) **Maniobra de Valsalva.**

Provee una forma de evaluación función vagal, simpática y barorreceptora. Se coloca al paciente en reposo y se pide que espire en un esfigmomanómetro a una presión de 40 mmHg por espacio de 15 segundos. Consta de 4 fases:

- a) Fase 1, consiste en un incremento transitorio en la TA y una disminución asociada en la FC.
- b) Fase 2, durante la fase espiratoria de la maniobra existe una caída gradual en la TA seguida de una recuperación, y un incremento en la FC.
- c) Fase 3, consiste en una caída breve y súbita en la TA con un incremento acompañante en la FC al momento de cesar el esfuerzo.
- d) Fase 4, se caracteriza por un incremento en la TA por arriba del valor de reposo ("rebote") y por bradicardia.

Las fases 1 y 3 reflejan factores mecánicos, mientras que las fases 2 y 4 son consecuencia de interacciones simpáticas, vagales y de barorreflejos (28). Durante la maniobra, se realiza el registro electrocardiográfico en una derivación (DII) para determinar el índice de Valsalva, que es la razón entre el intervalo RR mayor obtenido después de la maniobra (bradicardia refleja en fase 4), y el intervalo RR menor registrado durante la maniobra (taquicardia fases 2 y 3). Se han establecido valores de normalidad

cuando este índice es ≥ 1.21 , límite cuando se encuentra la razón entre 1.11 y 1.20 límite, y anormal cuando es ≤ 1.11 . Cabe señalar que esta prueba está contraindicada en pacientes con retinopatía proliferativa, por el riesgo de provoca una hemorragia intraocular.

2) Frecuencia cardíaca a la bipedestación.

Constituye una forma útil de evaluación de los sistemas nervioso simpático, parasimpático y de la función de barorreceptores. Al adoptar la posición de pie, existe un incremento rápido en la FC con un pico de 3 segundos seguido de un incremento gradual hasta los 12 segundos. El aumento inicial en la FC es mediado por la inhibición súbita del tono vagal, mientras que el incremento gradual se debe a la subsecuente inhibición vagal y activación simpática. La fase inicial es probablemente un "reflejo de ejercicio" evocado por contracción muscular, mientras que la reducida estimulación de barorreceptores debida a una hipotensión transitoria es responsable del incremento tardío en la FC. El índice cardíaco y la TA regresan a sus cifras basales después de 30 segundos. Por esto, en condiciones normales debe existir un incremento máximo en la FC en el 15o. latido después de adquirir la nueva posición, seguido de una bradicardia relativa alrededor del latido 30. Esto se cuantifica como una razón de "30:15", siendo la razón entre el intervalo RR más largo alrededor del latido 30 y el intervalo RR más corto alrededor del latido 15. Cuando la función cardiovagal es deficiente, la bradicardia no ocurre. La razón normal es ≥ 1.04 , límite 1.01 a 1.03 y anormal cuando es ≤ 1.0

3) Frecuencia cardíaca a la inspiración profunda.

La variabilidad entre latido y latido en la FC que es determinada por la frecuencia respiratoria normal es predominantemente mediada por el nervio vago y es reducida o abolida por medio de vagotomía y bloqueo muscarínico. Las determinantes de las fluctuaciones respiratorias en la FC incluyen reflejos de estiramiento desde los pulmones hasta la pared torácica, cambios en el llenado ventricular cardíaco, respuestas de barorreceptores a cambios en la TA, cambios en la sensibilidad barorrefleja con la fase respiratoria y la actividad del centro respiratorio en neuronas vasomotoras medulares (29).

A pesar de estos múltiples mecanismos que involucran muchos arcos reflejos, la arritmia sinusal respiratoria es una valiosa ventana para determinar el control del SNA sobre la función cardiovascular y es un importante índice de patología del SNA, por lo que se ha postulado como la mejor prueba no invasiva para evaluación de la inervación vagal cardíaca.

Durante la prueba se solicita al paciente en reposo, realizar inspiraciones profundas a una frecuencia de 6 respiraciones por minuto (cinco segundos de inspiración y 5 segundos de espiración), durante las cuales se obtiene un registro electrocardiográfico (DII). Se miden los intervalos R-R máximos y mínimos durante cada ciclo ventilatorio y se realiza conversión de tiempo en latidos/minuto. Se obtiene un promedio de las diferencias entre la FC máxima y mínima para los 6 ciclos ventilatorios en latidos/minuto. Se considera como valor normal una cifra ≥ 15 , límite 11 a 14 y anormal ≤ 10 latidos/minuto.

4) Respuesta de la tensión arterial a la bipedestación.

Se toma la diferencia entre la presión sistólica registrada en decúbito dorsal y a la bipedestación como una medida de cambio de la presión postural. Evalúa al sistema nervioso simpático. Es la prueba más simple para el estudio de la integridad nervioso simpática. El valor normal es ≤ 10 , límite 11-29 y anormal ≥ 30 .

5) Respuesta de la tensión arterial al apretón de mano sostenido.

El apretón de manos es mantenido a un 30% de la contracción máxima voluntaria, por un tiempo determinado. Se mide la diferencia entre la presión diastólica antes de soltar la mano y antes de empezar. El valor normal es ≥ 16 , límite 11 a 15 y anormal ≤ 10 mmHg.

Basada en la experiencia del grupo de Ewing con relación al patrón y la secuencia de anomalías en las pruebas (11), la interpretación de datos se ha establecido en las siguientes categorías:

- | | |
|------------------------|--|
| a) Normal | todas las pruebas normales o una límite. |
| b) Afección temprana | 1 ó 2 pruebas de FC anormales. |
| c) Afección definitiva | 3 pruebas de FC anormales. |
| d) Afección grave | 2 ó más pruebas de FC anormales y 1 ó 2 pruebas de TA anormales o límites. |

Otras pruebas diagnósticas no invasivas de neuropatía autonómica cardiovascular

El interés en la evaluación de disautonomía diabética ha ido en aumento, surgiendo nuevas opciones diagnósticas no invasivas como son:

- **Dispersión del Qtc (DQTc).** El intervalo QT es considerado como un índice de repolarización ventricular. Su dispersión ha mostrado ser relevante para el desarrollo de arritmias en modelos de experimentación animal, y se ha asociado a muerte súbita en humanos, y en especial, en pacientes diabéticos (30-34). La DQTc se define como la diferencia entre el intervalo QT corregido mayor y el mínimo encontrados en las 12 derivaciones del electrocardiograma (EKG). Un incremento en la DQTc se ha asociado a una mayor heterogeneidad en la repolarización ventricular y se considera un indicador de un sustrato fisiológico para aritmogénesis. Su análisis es simple y rápido, y ha mostrado tener una alta sensibilidad y especificidad para predecir taquicardia o fibrilación ventricular o mayores alteraciones en la repolarización ventricular. La prevalencia del intervalo QT prolongado es alta en pacientes con DM. En el estudio de complicaciones de DM no insulino dependiente (EURODIAB) (35), se estudiaron 3250 pacientes diabéticos no insulino dependientes y se encontró que en 16% de la población total presentaba un intervalo QTc anormalmente prolongado, factor que correlacionó con cardiopatía isquémica, nefropatía, neuropatía y falla en la variabilidad de la FC.

- **Reflejo de inmersión facial** en agua fría, lo cual provoca bradicardia, apnea, disminución del gasto cardíaco y vasoconstricción. Evalúa el reflejo de inmersión cardiovagal-trigeminal y de las vías simpáticas-trigeminales-músculo liso, sin involucrar

directamente al barorreflejo ni sus conexiones primarias centrales. Tiene la ventaja de ser aplicable a pacientes no cooperadores o inconscientes (36). Existe controversia sobre su utilidad ya que algunos autores han demostrado mejor sensibilidad y especificidad que otras pruebas (37), y otros sugieren que no proporciona mayores datos significativos con relación a los métodos clásicos.

- **Análisis espectral** de variaciones de FC y TA, el cual se ha encontrado consistentemente relacionado al grado de disautonomía cardiovascular de acuerdo a la metodología de Ewing (38), sin embargo tiene el inconveniente de requerir un dispositivo especial de medición de FC y TA, así como la elaboración de un análisis espectral y fractal.

- **Gammagrama con ^{131}I - metayodobenzilguanidina ó 11-c-hidroxiefedrina**, que son análogos radiomarcados de norepinefrina que son captados activamente por las terminales simpáticas nerviosas del corazón, que permiten una evaluación no invasiva del patrón de inervación simpática en el corazón (39). Su utilidad clínica es limitada en la actualidad debido a su costo y poca disponibilidad. Sin embargo, proporciona información útil dada su alta sensibilidad para detectar grados sutiles de NACD.

- **Índice de vasoconstricción**, medido por medio de Doppler láser, recientemente se ha descrito como una herramienta útil para la detección de cambios subclínicos en la función autonómica simpática, ya que evalúa la respuesta simpática vasoconstrictora inducida por enfriamiento indirecto de la piel (40)

A pesar de todas las pruebas de evaluación del SNA disponibles en la actualidad, se considera que no existe aún una prueba estándar de oro para valoración de neuropatía autonómica.

Diabetes y cirugía

En la década de los sesentas se determinó que el paciente diabético tiene un 50% de probabilidades de ser intervenido quirúrgicamente durante el transcurso de su vida y se ha considerado como individuo de alto riesgo. La frecuencia de mortalidad en el diabético sometido a cirugía varía entre el 4 a 20%. En un estudio realizado en el Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán (41), la mortalidad fue del 5.8%. El riesgo de complicaciones perioperatorias (infarto agudo del miocardio o infección de herida quirúrgica) es mayor en pacientes diabéticos que en no diabéticos, teniendo como factores de riesgo identificados la presencia de complicaciones micro y macrovasculares. La causa más frecuente de mortalidad perioperatoria en diabéticos es la aparición de complicaciones cardiovasculares (42).

En series de casos de pacientes diabéticos con disautonomía que son sometidos a eventos quirúrgicos, se ha informado la presencia de hipotensión transoperatoria, paro cardiorrespiratorio e incluso muerte súbita directamente relacionados a la afección autonómica (43, 44).

En 1978, se reportó un grupo de 5 pacientes con DM y variación anormal de la FC con la respiración, inesperadamente presentaron paro cardiorrespiratorio durante un

evento quirúrgico (45). Subsecuentemente, otros reportes describieron eventos similares (46, 47).

En una evaluación con pruebas de funcionamiento autonómico de pacientes diabéticos y controles sometidos a cirugía oftalmológica (43), se observó que aquellos individuos con más de dos pruebas anormales tuvieron un mayor riesgo de hipotensión cardiovascular transoperatoria y más frecuentemente requirieron agentes presores cardiovasculares. Sin embargo, estos estudios eran análisis retrolectivos de dichos factores de riesgo.

En 1994, Charison et al (48) realizaron evaluaciones autonómicas en pacientes diabéticos e hipertensos que iban a ser sometidos a alguna intervención quirúrgica, sin encontrar diferencias entre estos dos grupos de pacientes con relación a la aparición de hipotensión transoperatoria, pero sí hubo un mayor índice de paro cardiorrespiratorio y muerte súbita en el grupo de diabéticos con más de 3 pruebas de evaluación autonómica anormales. Cabe mencionar que este grupo de pacientes tuvo más antecedentes personales de infarto de miocardio y de insuficiencia cardíaca.

Dados estos datos, se ha propuesto que dentro de la valoración preoperatoria del paciente diabético se debe incluir la realización de pruebas de funcionamiento autonómico. A excepción de este estudio, a nuestro conocimiento, no existe otro análisis que evalúe si los pacientes diabéticos que son sometidos a cirugía mayor tienen un mayor riesgo quirúrgico condicionado por la presencia de neuropatía autonómica.

JUSTIFICACION

Debido a que la mortalidad cardiovascular perioperatoria de los pacientes diabéticos puede estar influenciada por la presencia de neuropatía autonómica, sería importante incluir la valoración preoperatoria del funcionamiento del sistema nervioso autonómico, con el fin de establecer un grado de riesgo presente. En nuestro país, no hay estudios que analicen la frecuencia de complicaciones cardiovasculares perioperatorias en pacientes con grados diversos de afección del SNA.

HIPOTESIS

Un mayor grado de disautonomía diabética, diagnosticada mediante las pruebas clínicas, determina un mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares trans y postquirúrgicas.

HIPOTESIS NULA: No existe diferencia en el riesgo de complicaciones cardiovasculares en el período trans y postoperatorio entre los pacientes con o sin disautonomía diabética.

OBJETIVOS

1. Conocer la frecuencia y gravedad de disautonomía evidenciada mediante las pruebas clínicas, en pacientes con DM tipo II hospitalizados en el Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán.
2. Establecer si una mayor afección se relaciona a un mayor riesgo de presentar complicaciones cardiovasculares en pacientes con diabetes mellitus que son sometidos a cirugía mayor

MATERIAL Y METODOS.

Se realizó un estudio observacional, prolectivo, comparativo y ciego, en el que se incluyeron pacientes con diagnóstico de DM tipo II (acorde a los criterios diagnósticos de la Organización Mundial de la Salud) que fueron sometidos a cirugía mayor electiva no cardíaca y cuya hospitalización tuvo una duración mayor de 24 horas. Dentro de este grupo, se excluyeron a aquellos pacientes que presentaban retinopatía diabética proliferativa, historia de amputación de extremidades inferiores que dificultara la movilidad; presencia de arritmias (extrasístoles ventriculares o fibrilación auricular) ó enfermedad del seno, angina inestable o infarto agudo del miocardio en evolución; incapacidad para ejecutar las órdenes durante las pruebas; pacientes con choque ó deshidratación, con hipertensión arterial descontrolada, trastornos de la coagulación o hipertensión intracraneal.

Se consideraron criterios de eliminación cuando se suspendió la cirugía planeada o falta de alguna de las pruebas de funcionamiento autonómico.

Se determinaron variables de cada paciente como fueron edad, sexo, tiempo de evolución de la DM, presencia de enfermedades coexistentes, cardiopatía, complicaciones de diabetes mellitus, tratamiento hipoglucemiante instituido, referencia de datos clínicos de neuropatía visceral (ortostatismo, diarrea, impotencia, diaforesis, gastroparesia, hipoglucemia inadvertida), ingestión de otros fármacos, medicación preanestésica, evaluación preoperatoria de Goldman/ASA, cirugía realizada, y eventos relevantes durante la evolución trans y postoperatoria.

A los pacientes incluidos se les realizaron las siguientes pruebas autonómicas, previa autorización escrita (**Apéndice 3**).

a) **Maniobra de Valsalva**. Se colocó al paciente en reposo y se pidió que espirara en un esfigmomanómetro a una presión de 40 mmHg por espacio de 15 segundos, mientras se tomaba un registro electrocardiográfico en DII (electrocardiógrafo de un solo canal Cardiolife con monitor y registro). Se determinó la razón entre el intervalo RR mayor registrado después de la maniobra, y el intervalo RR menor registrado durante la maniobra, expresándose el promedio de 3 pruebas, con descanso de 1 minutos entre cada una. Un índice ≥ 1.21 se consideró normal, 1.11 a 1.20 límite y ≤ 1.11 anormal.

b) **Frecuencia cardíaca a la bipedestación**. Se colocó al paciente en reposo y se le solicitó levantarse sin ayuda. Se obtuvo registro electrocardiográfico para la obtención de la razón del intervalo RR 30:15, tomando como valor normal ≥ 1.04 , límite 1.01 a 1.03 y anormal ≤ 1.0

c) **Frecuencia cardíaca a la inspiración profunda**. Se solicitó al paciente en reposo, realizar inspiraciones profundas a una frecuencia de 6 respiraciones por minuto (cinco segundos de inspiración y 5 segundos de espiración), durante las cuales se obtuvo un registro electrocardiográfico (DII). Se midieron los intervalos R-R máximos y mínimos durante cada ciclo ventilatorio y se realizó conversión de tiempo en latidos/minuto. Se obtuvo un promedio de las diferencias entre la FC máxima y mínima para los 6 ciclos

ventilatorios en latidos/minuto. Se consideró como valor normal una cifra ≥ 15 , límite 11 a 14 y anormal ≤ 10 latidos/minuto.

d) **Respuesta de la tensión arterial a la bipedestación.** Se midió la TA con el esfigmomanómetro en decúbito supino y al levantarse. Se consideró la diferencia entre la presión sistólica como la medida de cambio de la presión postural. El valor normal fue ≤ 10 , límite 11-29 y anormal ≥ 30 .

e) **Respuesta de la tensión arterial al apretón de mano sostenido.** Se solicitó al paciente realizar un apretón de manos, a un 30% de la contracción máxima voluntaria, utilizando un dinamómetro, por un espacio de 5 minutos y se midió la TA cada minuto. Se obtuvo la diferencia entre la presión diastólica antes de soltar la mano y antes de empezar. El valor normal fue ≥ 16 , límite 11 a 15 y anormal ≤ 10 mmHg.

Se agruparon los datos de acuerdo a las categorías antes mencionadas: normal, afección temprana, afección definitiva y afección grave

d) **Dispersión del QT corregido.** Se tomó un EKG (electrocardiograma Hewlett Packard PageWriter XL6) de 12 derivaciones en cada paciente antes de la cirugía y se midió el intervalo QT, corrigiéndolo por medio de la fórmula de Bazett ($QTc = QT \text{ medido} / \text{raíz cuadrada del RR medido}$). Se determinó la dispersión del QTc ($DQTc = QT \text{ más largo} - QT \text{ más corto}$ en las 12 derivaciones). Se consideró como valor normal si la DQTc era < 60 mseg.

Se sometió al paciente a la intervención quirúrgica programada y se realizó monitoreo transoperatorio continuo de TA, TAM y FC, y se registró el valor cada 5 minutos, registro de soluciones y fármacos administrados, aparición de complicaciones cardiovasculares transoperatorias (alteraciones electrocardiográficas, hipotensión, choque, requerimiento de infusión de soluciones o inotrópicos, arritmias, paro cardiorrespiratorio, infarto agudo del miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva o muerte súbita). Aquellos pacientes que presentaron hipotensión perioperatoria secundaria a fármacos vasodepresores, no fueron considerados como positivos para el registro de las alteraciones hemodinámicas.

Después, se realizó valoración diaria de las condiciones postoperatorias del paciente hasta su egreso, registrando mismas variables cardiovasculares registradas durante el período transoperatorio. Se consideró fin del estudio cuando el paciente fue egresado o en caso de muerte.

ANALISIS DE DATOS.

Se estratificaron a los pacientes con relación al grado de afección disautonómica y alteración de pruebas de variación de FA y TA, por medio de las pruebas de valoración del SNA. Para comparación de variables observadas se utilizó prueba de U-Mann Whitney y prueba exacta de Fisher. Para evaluación de variabilidad intra e interobservador se realizó prueba de kappa.

RESULTADOS

Se incluyeron 48 pacientes con DM tipo II que fueron sometidos a alguna intervención quirúrgica, que cumplieron con criterios de inclusión y exclusión, y cuyas características se describen en la Tabla 1.

Tabla 1. Características de los pacientes con diabetes mellitus sometidos a cirugía mayor

	Media	D.E.	Rango
Edad	58.43	10.24	41-81
Años de diagnóstico	9.87	8.03	.01-33

	No. Pac.	(%)
Género		
Hombres	21	43.75
Mujeres	27	56.25
Cardiopatía		
Sin cardiopatía	26	54.17
Con cardiopatía	22	45.83
Complicaciones crónicas		
Ninguna	18	37.5
Con complicaciones	30	62.5
Síntomas de disautonomía		
Asintomáticos	33	68.75
Con síntomas	15	31.25
Tratamiento hipoglucemiante		
Dieta	10	20.83
Sulfonilurea	6	12.50
Biguanida	15	31.25
Combinado	7	14.58
Insulina	4	8.33
Mixto	6	12.50
Tratamientos concomitantes		
Ninguno	14	29.17
Fármaco concomitante	34	70.83
Goldman/ASA		
I/II	42	87.5
II/III	6	12.5
Tipo de anestesia		
Bloqueo regional	21	43.7
General	27	56.2

	Media	D.E.	Rango
DQTc (mseg)	57.75	25.57	20-122
Tiempo Transop(min)	183.00	76.97	50-420

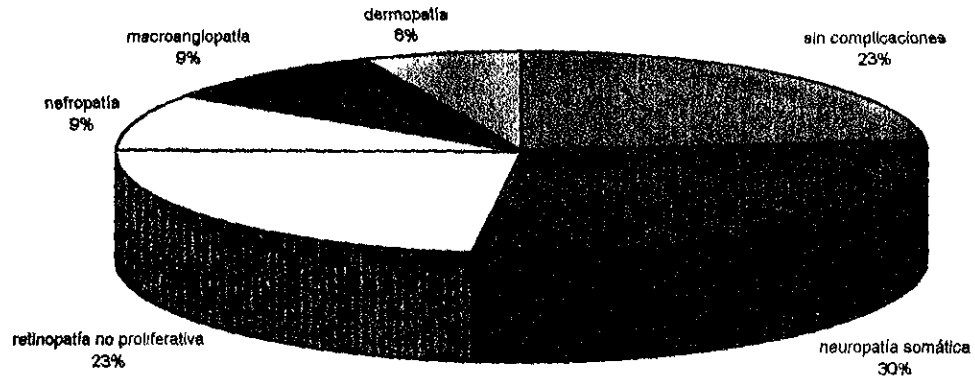
Del total de enfermos, 18 pacientes (37.5%) no presentaron datos de complicaciones crónicas y los 30 restantes (62.5%) tenían datos de neuropatía somática (22 pacientes), retinopatía no proliferativa (18 pacientes), nefropatía (7 pacientes), macroangiopatía (7 pacientes) y dermatopatía (5 pacientes) (**Gráfica 1**)

El 68.75% (33 pacientes) no refirieron ningún síntoma de disautonomía, mientras que el 31.15% (15 pacientes) tenían síntomas como ortostatismo, impotencia, diarrea y constipación intermitentes, gastroparesia, hipoglucemias inadvertidas y vejiga neurogénica (**Gráfica 2**)

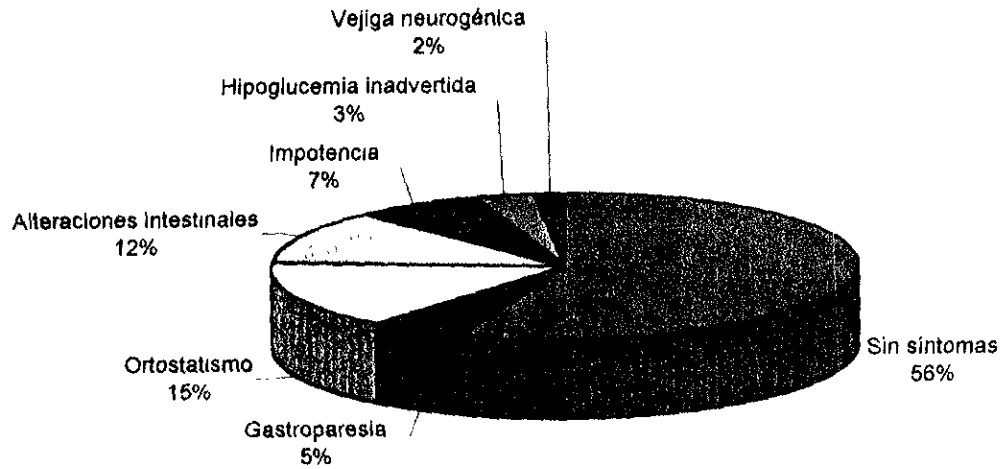
En su mayoría, los pacientes diabéticos seleccionados eran tratados con hipoglucemiantes orales (31 pacientes, 10 con sulfonilureas, 6 biguanidas y 15 con sulfonilureas y biguanidas); 7 eran tratados exclusivamente con insulina, 4 con insulina e hipoglucemiantes orales y 6 únicamente con dieta. En el 29.17% no se utilizaba ningún otro fármaco adicional; el 70.83% de los pacientes tenían tratamiento adicional con algún otro fármaco, principalmente los inhibidores de enzima convertidora de angiotensina, antiinflamatorios no esteroideos y antibióticos.

Todos los pacientes presentaron enfermedades concomitantes, siendo en su mayoría hipertensión arterial sistémica, dislipidemias, alteraciones gastrointestinales (colecistitis crónica litiásica, enfermedad ácido-péptica, hernia hiatal, etc.), alteraciones musculoesqueléticas (osteoartrosis, hernia discal), obesidad exógena y otras alteraciones endocrinológicas.

GRAFICA 1. COMPLICACIONES CRONICAS DE DIABETES MELLITUS EN PACIENTES SELECCIONADOS



**GRAFICA 2. SINTOMAS DE DISAUTONOMIA EN LOS PACIENTES
DIABETICOS SELECCIONADOS**



En el 54.17% (26 pacientes) no se tenían el diagnóstico de algún tipo de cardiopatía, mientras que el 45.83% (22 pacientes) tenía alteraciones electrocardiográficas (bloqueo de rama, crecimiento de cavidades), cardiopatía isquémica e insuficiencia cardíaca (**Gráfica 3**).

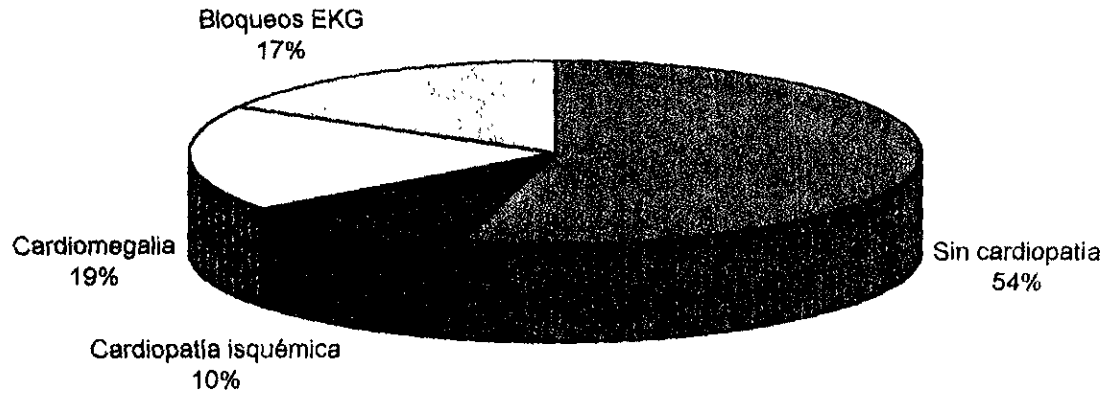
Pruebas de evaluación del sistema nervioso autonómico

Se realizaron en todos los pacientes 5 pruebas de evaluación autonómica (3 de FC y 2 de TA) y medición en cada paciente de la DQTc (**Tabla 2**), por un solo observador y fueron interpretadas por dos diferentes médicos. Se obtuvo una correlación intraobservador para la realización de las pruebas de 0.88 y una correlación interobservador para la interpretación de las pruebas de 0.74

Tabla 2. Evaluación de pruebas autonómicas cardiovasculares

	No. Pac.	(%)
Diagnóstico disautonomía		
Normal	9	18.75
Temprana	8	16.66
Definitiva	6	12.50
Grave	25	52.08
Pruebas de FC		
Normales	12	25
Anormales	36	75
Pruebas de TA		
Normales	12	25
Anormales	36	75
DQTc (mseg)		
<60	27	56.2
>60	21	43.7

**GRAFICA 3. PRESENCIA DE CARDIOPATIA EN LOS PACIENTES
DIABETICOS SELECCIONADOS**



Durante la evaluación de las pruebas de variación de la FC, se encontraron normales en el 25% de la muestra (12 pacientes) y anormales en el 75% (36 pacientes). En relación a pruebas de variación de la TA, se encontraron normales en 23 pacientes (47.9%) y anormales en 25 pacientes (52.08%) (**Gráfica 4**).

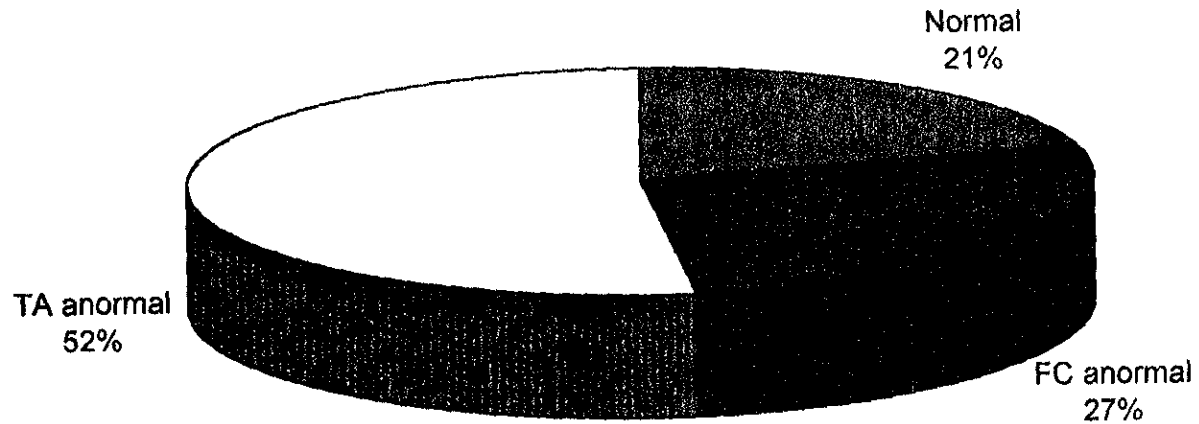
Categorizando con relación a la clasificación determinada por Ewing, se encontró que sólo 18.75% de la muestra era normal, 16.66% tenía afección temprana, 12.5% afección definitiva y en 52.08% se determinaba disautonomía grave (**Gráfica 5**).

Con respecto a la medición de la DQTc se registró un promedio de 57.75 ± 25.57 mseg, con un rango de 20 a 122 mseg, encontrándose que en el 43.75% había una DQTc mayor de 60 mseg.

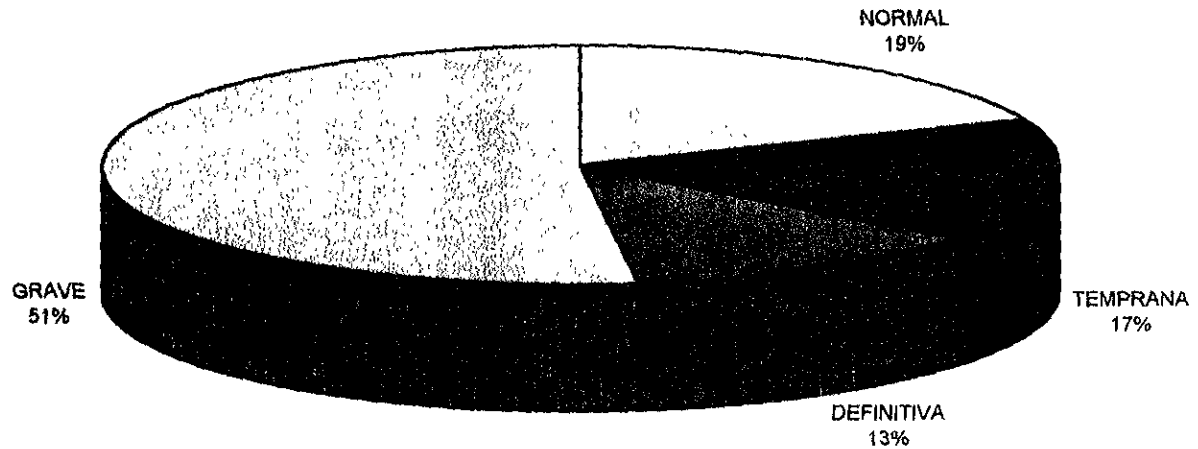
Cirugía

Se efectuó en cada paciente la cirugía programada, siendo 11 cirugías de hígado y vías biliares, 11 cirugías ginecológicas, 8 amputaciones de miembros inferiores, 5 cirugías urológicas, 5 hemioplastías abdominales, 3 exploraciones abdominales, 3 cirugías articulares, 1 hipofisectomía y 1 cirugía torácica (**Gráfica 6**). El tiempo promedio transoperatorio fue de 183 ± 76.97 minutos (rango 50 a 240 minutos); 43.75% de los pacientes fue sometido a bloqueo regional y 56.25% anestesia general.

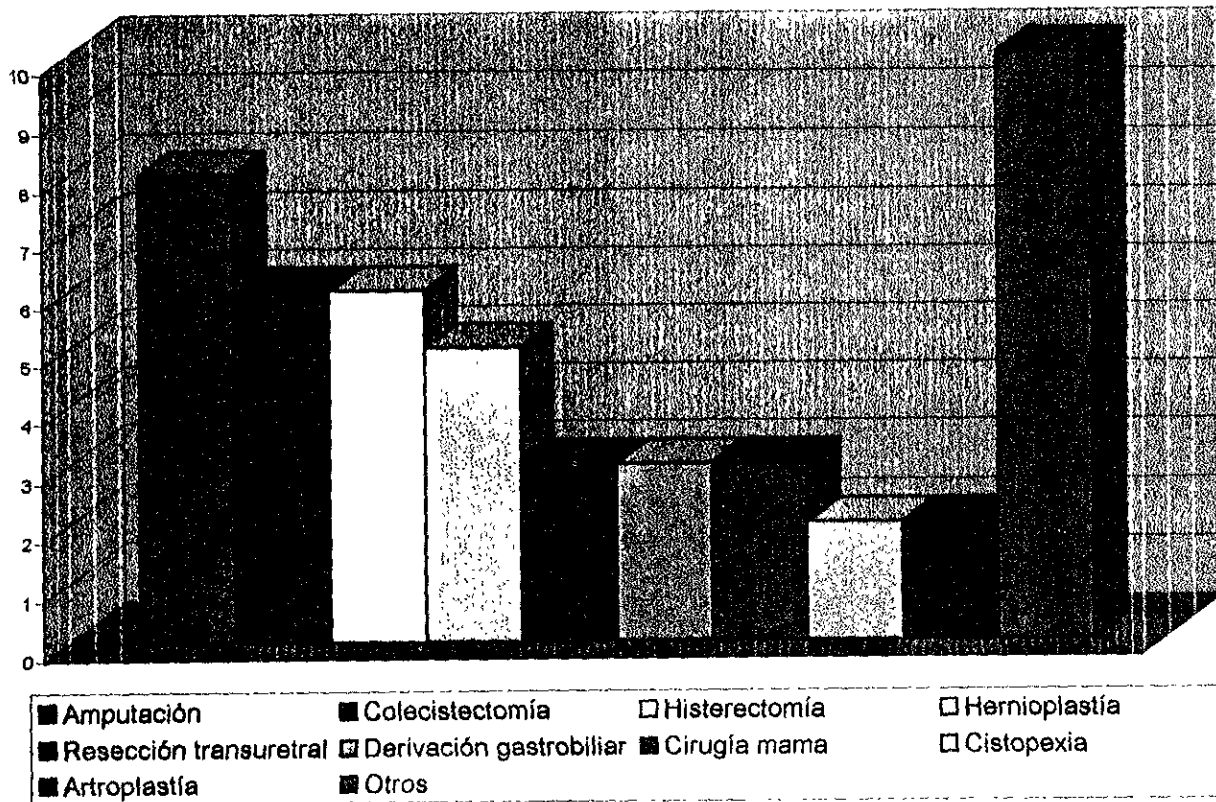
GRAFICA 4. RESULTADOS DE PRUEBAS DE FUNCIONAMIENTO AUTONOMICO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES DIABETICOS SELECCIONADOS



GRAFICA 5. GRADO DE DISAUTONOMIA EN LOS PACIENTES DIABETICOS SELECCIONADOS



**GRAFICA 6. CIRUGIAS REALIZADAS EN PACIENTES
DIABETICOS SELECCIONADOS**



Alteraciones hemodinámicas y mortalidad

Del total de pacientes, el 50% presentó hipotensión súbita transoperatoria o postoperatoria, no asociada a fármacos potencialmente vasodilatadores, y que requirió una medida terapéutica de urgencia como infusión rápida de soluciones o uso de inotrópicos (Tabla 3 y 4). De estos 24 pacientes, 19 (52.78%) tenían alteraciones en las pruebas de variación de la FC y 16 (52.78%) tenían alteraciones en las pruebas de variación de la TA.

Tabla 3. Complicaciones hemodinámicas perioperatorias en pacientes diabéticos sometidos a cirugía mayor

Complicación	No. Pac.	(%)
Alt. Hemodinámicas postoperatorias		
Sin alteraciones	24	50
Complicaciones	24	50
Muerte		
Vivos	45	93.9
Muertos	3	6.6

Tabla 4. Comparación de complicaciones hemodinámicas perioperatorias de acuerdo a disautonomía en pacientes diabéticos sometidos a cirugía mayor

	Pac con pruebas normales (x=10)	Pac con alteración en pruebas de FC (x=14)	Pac con alteración en pruebas de TA (x=24)
Sin complicaciones periop.	8	11	8
Complicaciones periop.	2	3	16

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que presentaron complicaciones perioperatorias y que tuvieron pruebas autonómicas normales comparados con aquellos con pruebas de la FC alteradas ($p=0.39$). Sin embargo, entre los pacientes que tuvieron complicaciones perioperatorias y pruebas

autónomas de TA alteradas, se observó una diferencia estadísticamente significativa con aquellos con pruebas normales y que tuvieron complicaciones perioperatorias ($p=0.02$; con una razón de momios de 8.0) (Gráfica 7)

En el análisis estadístico, no se encontraron diferencias significativas de complicaciones hemodinámicas trans y postoperatorias entre pacientes sin alteraciones en pruebas de función autónoma de la FC con aquellos que sí tenían (20.83% vs 79.17%, $p= 0.37$) (Tabla 5).

Tabla 5. Comparación entre el número de pacientes con alteraciones hemodinámicas perioperatorias con variaciones normales y anormales de pruebas de FC

Pruebas de FC	Sin alteración hemodinámica	Alteración hemodinámica	Total
Normales	7 (29.17%)	5 (20.83%)	12 (25%)
Anormales	17 (70.83%)	19 (79.17%)	36 (75%)

* $p=0.37$

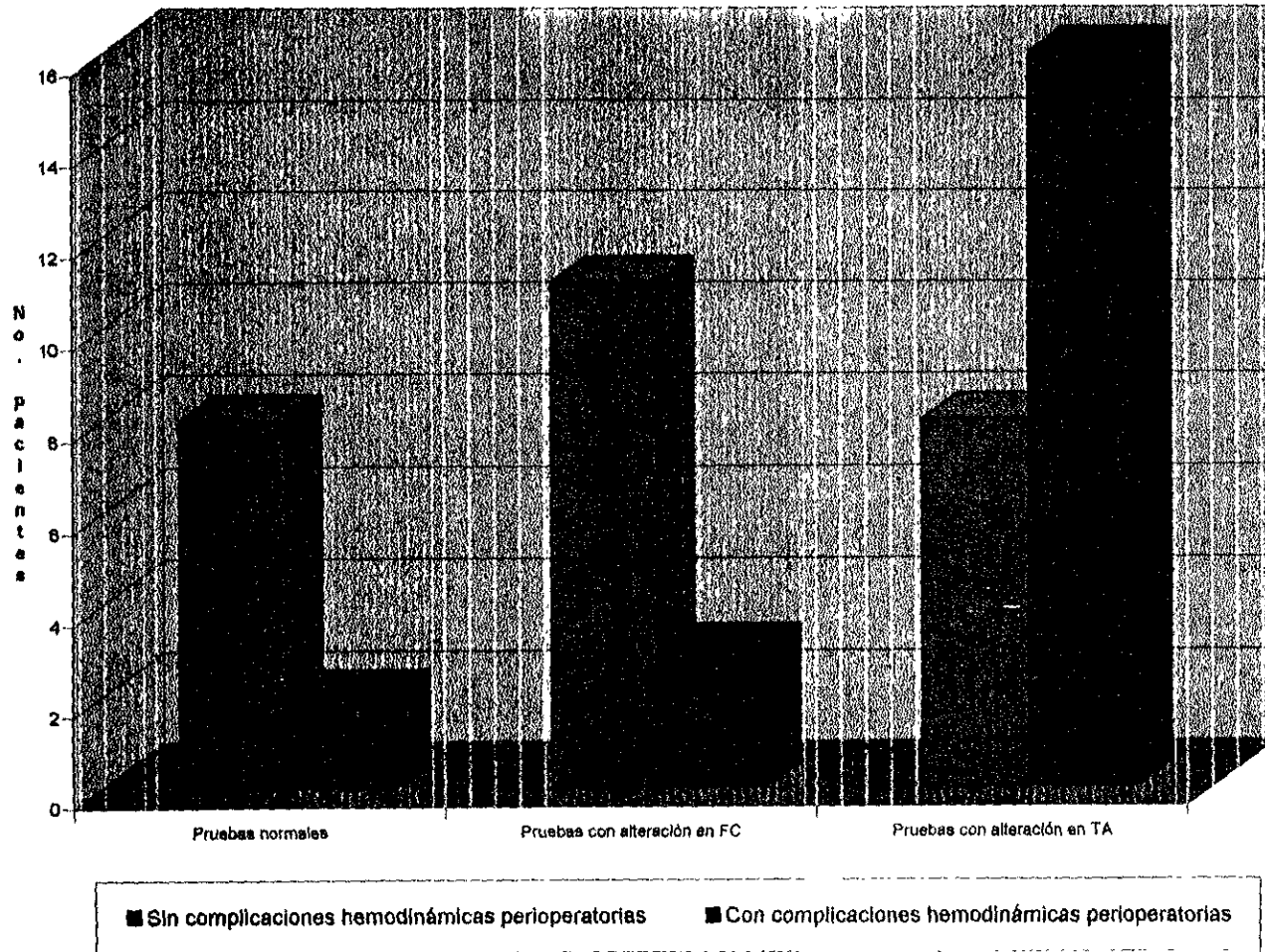
Sin embargo, si se encontró significancia estadística en pacientes que tenían pruebas de variación de la TA anormales y que presentaron complicaciones hemodinámicas, comparados con aquellos pacientes que presentaron complicaciones hemodinámicas pero que tuvieron variaciones normales de la TA (64% vs 36%, $p=0.04$) (Tabla 6).

Tabla 6. Comparación entre el número de pacientes con alteraciones hemodinámicas perioperatorias con variaciones normales y anormales de pruebas de TA

Pruebas de TA	Sin alteración hemodinámica	Alteración hemodinámica	Total
Normales	15 (65.22%)	9 (36%)	24 (50%)
Anormales	8 (34.78%)	16 (64%)	24 (50%)

* $p=0.04$

Gráfica 7. Comparación de complicaciones hemodinámicas perioperatorias de acuerdo a la evaluación autónoma de los pacientes diabéticos sometidos a cirugía



En el análisis de la DQTc, 12 pacientes (57.14%) tuvieron un valor >60 mseg y presentaron alteraciones hemodinámicas trans o postoperatorias, en comparación con 9 pacientes que presentaron complicaciones hemodinámicas pero que tenían una DQTc menor de 60 mseg. Tampoco hubo diferencia estadísticamente significativa (42.86% vs 57.14%, $p=0.28$).

Tabla 6. Comparación entre el número de pacientes con alteraciones hemodinámicas perioperatorias con variaciones de la DQTc

DQTc	Sin alteración hemodinámica	Alteración hemodinámica	Total
<60 mseg	15 (55.56%)	9 (42.86%)	24 (50%)
>60 mseg	12 (44.44%)	12 (57.14%)	24 (50%)

* $p=0.28$

Tres 3 pacientes (6.25%) murieron en condiciones directamente relacionadas a una crisis hemodinámica. No existió significancia estadística entre variaciones anormales de la FC ($p=0.13$) ni en variaciones anormales de la TA ($p=0.07$), debido al reducido número de defunciones, pero cabe destacar que los 3 pacientes fallecidos tenían pruebas de variación de la TA alteradas y diagnóstico de disautonomía grave.

DISCUSION

El sistema autonómico determina las respuestas cardiovasculares a un evento estresante agudo, respondiendo inclusive a escasos segundos de producirse el estímulo. Su integridad permite la inmediata adaptación a cambios hemodinámicos. La neuropatía autonómica es una complicación seria y común de la diabetes mellitus. Los síntomas producidos por esta condición suelen ser marcadores de mal pronóstico, particularmente en aquellos que manifiestan afección al sistema autónomo simpático.

En el grupo de pacientes diabéticos tipo II incluidos en este estudio, se observó una alta frecuencia de disautonomía que, aunque la mayoría (aproximadamente dos tercios los pacientes) no manifestaba síntomas, pudo ser identificada por medio de las pruebas de valoración autonómica. Dichas pruebas constituyen un instrumento útil y de fácil realización para valorar las condiciones cardiovasculares autonómicas del paciente, aún en etapas tempranas (afección subclínica). Mas aún, en el 50% de la población estudiada se encontraron alteraciones disautonómicas cardiovasculares graves, que muy probablemente tengan relación con el tiempo de evolución de la diabetes mellitus, como se ha descrito en estudios previos (11, 25).

Al realizarse la comparación de pacientes que presentaban disautonomía con aquellos cuyas pruebas eran normales, se observó una tendencia clínica significativa para presentar complicaciones hemodinámicas trans y postoperatorias en pacientes con variaciones anormales de la FC, TA y DQTc. De todos los parámetros cardiovasculares evaluados, la variación anormal de la TA resultó ser la más significativa para la asociación con una complicación perioperatoria. Esto puede ser atribuido a que los pacientes que presentan alteraciones en la TA tienden generalmente a estar más

afectados, ya que se ha establecido que la afección simpática constituye un daño tardío y grave de la neuropatía autonómica (11).

Para las demás variables (variación anormal de FC y DQTc), aunque no se encontró significancia estadística, la tendencia clínica fue notoria. Es importante enfatizar que en la mitad de los pacientes se encontró disautonomía grave y que en una misma proporción, los pacientes presentaron hipotensión perioperatoria.

En relación a la medición de la DQTc, se observó un menor significado clínico y estadístico en la predicción de complicaciones cardiovasculares perioperatorias y que no ofreció mayor información con relación a las pruebas autonómicas convencionales. Aunque es un instrumento fácil de realizar, en el presente estudio no se pudo establecer su utilidad en el pronóstico cardiovascular perioperatorio del paciente diabético.

El porcentaje de mortalidad en pacientes diabéticos tipo II fue del 6.6%, lo cual es similar a lo previamente reportado (41) con una cifra de 5.8% en un estudio realizado en la misma institución. Aunque el número de defunciones fue estadísticamente bajo para alcanzar significancia, es notorio que todos los pacientes muertos tenían pruebas anormales de variación de TA y se encontraban en la categoría de disfunción grave, lo cual tiene un gran significado clínico.

Aunque la mayoría fueron catalogados como pacientes de bajo riesgo quirúrgico de acuerdo al estadio ASA I Goldman II, para el cual se establece un porcentaje menor del 3% de complicaciones que amenacen la vida (49), el diagnóstico de disautonomía grave se relacionó con un riesgo de presentar alguna complicación hemodinámica.

Otra observación interesante constituye que en la mitad de la población no se encontró alguna cardiopatía asociada que pudiese aumentar el riesgo de complicación

cardiovascular. Es bien conocido que la diabetes mellitus predispone a enfermedad coronaria aterosclerótica prematura y que la neuropatía diabética se ha asociado a isquemia cardíaca silente e infarto, lo que condiciona un aumento en la mortalidad por causas cardiovasculares en el paciente diabético. Los mecanismos de asociación de la enfermedad aterosclerótica y la disautonomía no son bien conocidos. Existe evidencia que la disfunción autonómica diabética afecta las señales simpáticas cardíacas produciéndose una falla en el flujo coronario durante una aumentada estimulación simpática (50), lo que lleva a la suposición de que la disautonomía puede empeorar las condiciones hemodinámicas en un corazón aterosclerótico.

Una limitación de estas observaciones constituye la disminución de validez externa de estas observaciones para todo paciente diabético debido a que dentro de los criterios de inclusión se requería la ausencia de retinopatía proliferativa por el riesgo de producir hemorragia intraocular con la maniobra de Valsalva. En gran parte de los pacientes diabéticos internados se observó una alta frecuencia de retinopatía proliferativa, lo cual disminuye la posibilidad de llevarse a cabo la realización de pruebas de variación de FC con maniobra de Valsalva. Sin embargo, en base a los hallazgos, podría ser de mucha utilidad clínica el evaluar únicamente las pruebas de variación de TA, ya que se observó una relación más significativa con complicaciones hemodinámicas perioperatorias y la metodología para su realización es más fácil de llevar a cabo que las mediciones de las variaciones de la FC.

Por lo anterior, se pudo relacionar a un mayor grado de disautonomía diabética, diagnosticada mediante las pruebas de variación de FC y TA, con un riesgo directamente proporcional de complicaciones cardiovasculares trans y postquirúrgicas. Con esto, se

sugiere que dentro de la evaluación preoperatoria del paciente diabético deba incluirse a la valoración de la función del sistema nervioso autónomo, con el fin de establecer una mayor vigilancia perioperatoria en relación a variables hemodinámicas.

APENDICE 1. DEFINICIONES OPERATIVAS

- Cardiopatía isquémica: comprende a aquellos pacientes que tengan historia de angor, ó bien se demuestre por cambios electrocardiográficos (ondas Q en dos derivaciones de al menos 0.04 segundos de duración, desnivel del segmento ST de 1 mm ó más, inversión de la onda T), ó cambios durante prueba de esfuerzo, gammagrafía o coronariografía.

- Cirugía mayor: procedimiento quirúrgico en el que se penetra a una cavidad, se realice corte óseo en extremidades o que requiera la aplicación de anestesia regional o general.

- Hipotensión arterial: presión arterial media (PAM) >20 mmHg por debajo del valor usual por tiempo mayor de 60 min. Cualquier disminución mayor del 67% del valor basal por más de 10 minutos, PAM <70 mmHg y que requiera en forma urgente la infusión de soluciones o administración de fármacos inotrópicos (dopamina, dobutamina, epinefrina, norepinefrina, efedrina).

- Insuficiencia cardíaca: incluye a pacientes con historia definida de edema pulmonar, disnea paroxística nocturna o disnea en reposo o a esfuerzos; datos clínicos compatibles con disfunción de cavidades derechas tales como ingurgitación yugular, edema miembros inferiores, anasarca y/o hepatomegalia.

- Insuficiencia vascular periférica: incluye a aquellos pacientes que manifiesten claudicación intermitente, con dolor que cede a los 2 minutos de reposo, disminución o ausencia franca de pulsos, disminución de temperatura en extremidades, ausencia de flujo por Doppler, ó datos angiográficos compatibles con esta patología.

- Período preoperatorio, tiempo que antecede a la cirugía, que comprende desde el ingreso del paciente a hospitalización con fines diagnósticos y de preparación, hasta su ingreso a quirófano.

- Período postoperatorio inmediato, es aquel tiempo que abarca las primeras 72 horas que siguen a la cirugía.

- Período postoperatorio mediano, es el lapso de tiempo que abarca desde las 72 horas siguientes a la cirugía, hasta los primeros 30 días.

- Período transoperatorio, tiempo que comprende desde la inducción de la anestesia hasta que el egreso de quirófano.

- Riesgo anestésico, es la evaluación preoperatoria del estado físico del paciente y que evalúa falla de algún sistema orgánico y la gravedad de las enfermedades presentes para optimizar el control de las influencias de riesgo que pueden condicionar morbilidad y mortalidad perioperatoria. De acuerdo a la American Society of Anesthesiologists (49), se ha establecido en las siguientes categorías:

- a) ASA I.- individuo sano sin enfermedad sistémica, sujeto a cirugía electiva y que no se encuentra en los extremos de edad
- b) ASA II.- individuo con una enfermedad que afecta a un solo sistema y se encuentra en buen control. Dicha enfermedad no afecta las actividades diarias. Se incorporan a este nivel también la presencia de obesidad leve, alcoholismo y tabaquismo
- c) ASA III.- individuos con enfermedades que afecten a diversos sistemas o una enfermedad mayor bien controlada, las cuales limitan la actividad cotidiana.
- d) ASA IV.- individuos con enfermedad grave e incapacitante, pobremente controlada o en estadio terminal. Está presente el riesgo de muerte o de falla orgánica.
- e) ASA V.- paciente en inminente peligro de muerte. La cirugía es el último recurso para preservar la vida. Pacientes con pocas probabilidades para sobrevivir. Procedimiento de emergencia.

APENDICE 2. ANALISIS DE RIESGOS

El presente estudio "Efecto de la neuropatía autonómica en el pronóstico de los pacientes con diabetes mellitus sometidos a cirugía" tiene los siguientes riesgos:

1. Algunas pruebas, en particular las que ameritan aumento de la presión intratorácica, están contraindicadas en individuos con retinopatía proliferativa, ya que aumentan el riesgo de hemorragia. Para evitar esto, se excluirán a los pacientes con esta complicación y se solicitará valoración por el servicio de Oftalmología para descartar la presencia de ésta en sujetos en que no se tenga información al respecto.
2. Se tendrán las precauciones necesarias para evitar que los pacientes con hipotensión ortostática grave, presenten caída y traumatismo, realizando estos estudios en la cama del paciente y con personal extra durante el estudio.
3. Como es un estudio observacional, en el que no se indicarán medidas terapéuticas y dado que el fin es establecer si ésta anomalía condiciona mayor riesgo, no se indicarán los resultados de las valoraciones, a no ser que lo observado sea pertinente conocerlo para evitar un desenlace adverso. En caso de que se observe una clara tendencia a corroborar nuestra hipótesis, se valorará la suspensión del estudio y se procederá a informar las observaciones.
4. Los beneficios que se pueden obtener se reflejan en los objetivos del estudio, lo cual permitirá contar con una herramienta más para la valoración de los pacientes diabéticos

con neuropatía autonómica que serán sujetos a cirugía mayor y permitirá así establecer si una cirugía electiva puede llevarse a cabo o no, y en caso de ser indispensable, tomar las precauciones necesarias para evitar un desenlace adverso.

APENDICE 3. CARTA DE CONSENTIMIENTO

EFFECTO DE NEUROPATIA AUTONOMICA EN EL PRONOSTICO DE LOS PACIENTES CON DIABETES MELLITUS SOMETIDOS A CIRUGIA MAYOR

La disautonomía diabética es una complicación de la diabetes mellitus que se caracteriza por una alteración en la función del sistema nervioso autónomo que se manifiesta principalmente por alteraciones en la esfera cardiovascular. Aún no se conoce si estas alteraciones aumentan el riesgo de complicaciones en el período transoperatorio y postoperatorio en este tipo de pacientes. En la mayoría de los pacientes, se desconoce si ésta alteración está presente y, por lo tanto, se desconoce su significado en este contexto.

El presente estudio está diseñado para evaluar si la presencia de neuropatía autonómica aumentan este riesgo. La valoración de esta enfermedad se llevarán a cabo por pruebas no invasivas como son electrocardiograma, medición de presión arterial y cambios de posición, las cuales se llevarán a cabo en forma rápida y sencilla.

Yo _____ manifiesto que estos enterado del tipo de pruebas a las que seré sometido y que éstas significan el ser sometido a algunos riesgos, los cuales serán minimizados con la evaluación médica adecuada. Además, se me ha informado que este tipo de pruebas pueden descubrir la presencia de alguna alteración que no ha sido descubierta y que puede aumentar el riesgo de un desenlace desfavorable en relación al procedimiento quirúrgico al que seré sometido.

He consultado mis dudas con el médico y he decidido participar voluntariamente en el estudio. Asumo el compromiso de llevar a cabo las pruebas que se me indiquen, con el conocimiento de que puedo suspender éstas en el momento que lo decida y sin que esto perjudique la atención médica de mi problema en el presente y futuro del hospital.

NOMBRE _____ FIRMA _____

MEDICO _____ FIRMA _____

TESTIGO _____ FIRMA _____

EN LA ANTES NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

APENDICE 4. REGISTROS DE VARIABLES

Pac	Edad	Tiempo dx	Enfermedades coexistentes	cardiopatía	alt EKG	Complic	Sx disaut	Tx HO	Tx	G/A	Tx presen	
1	42	7	HTAS	EKG+HV	HV	0	0	Fenil	IECA	III	BH2+AT+MC	
2	56	5	HFB	0	0	FO angios	0	Fenil	0	III	BH2+AT+MC	
3	60	30	CCL	0	0	Neurop som	constipación	Glibenci	0	III	bh2+at+mc+cl	
4	58	16	CA endom+obes+hipotiroidismo+IVMI	IAMant+BFA	BFA+IAMant	retinop+desc	0	Fenil	T4+flbr+clom	III	at+bh2+mc	
5	49	9	HTAS+incont urin+EOP	0	0	0	0	TBT	IECA	III	mc+bh2+at	
6	54	1	Cistocela	0	0	0	0	Clorp/Met	ASA+prema	III	at+bh2+mc	
7	48	17	HTAS+nod pulmonar+pie diabético	0	0	Neurop+retin	0	Met/clorfina	IECA	III	bh2+at+mc	
8	76	0.56	Nod pulm+TFD+OA+tax clim	0	0	0	0	dieta	AINE	III	bh2+mc	
9	70	14	Tumor hep+HTAS+OA+HFB	0	HVI	0	0	ortostatismo	Glibenci	IECA+motiv	III	clasp+vtk+af
10	65	10	Mano diabética	0	0	neurop+retin	0	Glibenci	asa+peritox	III	diacepam	
11	72	9	OA+IVMI+urolit+hipocuale bilateral	0	0	0	0	ortostatismo	dieta	oflox+fraxip	III	at+mc+bh2
12	67	3	Tumor pancreas+adeflexion	0	0	0	0	Insulina	0	0	at	
13	81	12	CCL+dialipidemia	0	0	0	0	clorp/mett	0	III	bh2+at+mc	
14	65	18	Anemia+TBGLU+HTAS+HFB+cardio loq	neovasculariz	neovelsa	dermopatia	0	met/glibenci	bb+ieca+hyf	III	bh2+at+mc+z	
15	58	9	Hernia inguinal+mielosis	brad sin	Brad	0	0	gliben/metf	ASA	III	at+bh2+mc	
16	54	5	Adenocarcinoma páncreas	0	0	0	0	Insulina	AINES	III	at+bh2+mc	
17	71	12	OA+HFB	HFARD+H	BFA	Neurop	0	met/clorp	AINES+clom	III	bh2+mc+ceft	
18	69	8	HTAS+TFD+CCL+EAP	0	0	Neurop	constip	met/clorp	IECA+BH2	III	bh2+mc+at	
19	73	0.16	HTAS+Obesidad+dialipidemia	EKG HV	HVI	0	0	dimetfor	BB+Prazos	III	bh2+at+mc	
20	61	0.01	Gota+adenoca próstata	0	0	0	0	dieta	0	III	bh2+at+mc	
21	73	30	HTAS+Dialipidemia+cistocela	EKG HV	HVI	Ret+neu+ret	hipo+const	insulina	IECA	III	bh2+mc+at	
22	49	4	CA mama+mielosis uterina+migraña	0	0	0	0	fenil	Tamox+benz	III	bh2+mc+at	
23	44	7	Dialipidemia+hipotiroidismo+OA	0	0	Neuro+desc	0	Insulina	Ertat+T4+pre	III	bh2+mc+at	
24	54	0.75	CCL+EAP+Obesidad+anemia temp	0	0	0	0	dieta	butilii+metam	III	cl+bh2+mc+at	
25	51	4	POadenhipol+hipogon+Insuf suprar+EAP+Colangitis+divertic+CCL+coler	Cl+HCC	IsqPl+AL+BFA	Ret NP	ortoa+hipog	dieta	pdm+IBP+dot+cja	III/III	bh2+mc	
26	41	11	HTAS+Hiponatremia+quistes ovárico	0	0	neom+mp	gp+ve/neu	gliben	0	III	bh2+mc+at	
27	57	14	HTA	0	HVI	mp+neusom	0	NPH	CBZ/oflox/clinda	III	bh2+mc+at	
28	55	11	HTA+EAP+trastorno somatización+OAD+Glaucoma+hernia discal+Vértig	0	0	mp+neusom	gp+díarrea	GB/metfor	betaolol+diplivef	III	cl+at+bh2+mc	
29	46	6	Insuf pancreática+cataratas+dismetria+hx amputación infracondilea	0	0	mp+ns+ret+d+m	ot+d+gp+díar	NPH	augm+ieca+cbz+hm	III/III	at+mc+bh2	
30	50	9	HTA+hiperTG+pancreatitis aguda neo-hemor liliásica	0	BRD+H+BFA	0	0	GB/Mett	ieca+bezafibrato	III	at	
31	71	15	OAD+pie diabético+hfe corporal+AR+HTA	0	HVI	mp+na	0	GB/Mett	artidol	III/III	0	
32	43	6	Litiasis reocutera+IVU	0	0	0	0	TB	0	III	mc+bh2	
33	60	10	Ateroesclerosis+bursitis olecraneana	0	0	ns+d+m	impotencia	GB	0	III/III	bh2+mc	
34	45	10	mielosis uterina+quistes ovario der	0	0	mp	0	GB/Mett	0	III	mdazolam	
35	62	0.22	Obesidad GI	cardiomegalia	Creac etrio loq	d+mp	0	GB/metfina	0	III	at+bh2+mc	
36	48	7	PO amp 3-4 pie loq+colangitis+CCT+DGB+TVauperf+pancreatitis cron	0	BFA+BRD	mp+na+ret+d+m	ortoa+impot	NPH	ampicilina	III	bh2+mc+orvfm	
37	57	0.33	tumor hepático+obesidad GI	0	BRD+H	na	0	GB/Mett	0	III/III	at	
38	45	16	HTA+Obesidad GI+OAD+dialipidemia+mielosis uterina	0	0	ns+nef	0	GB	ieca+indometacina	III	mc	
39	53	8	vitiligo	0	0	mp+na+m	0	TB	0	III	mc+bh2+at	
40	46	33	Obesidad GI+HTA+hiperCT+oncomiomas+hiperparatiroidismo	0	Q inferior	0	0	GB/Mett	ieca+vtk+genta	III	ieca+bh2+mc	
41	70	32	HTA+glucoma+hernia Notal+CCL+macroedema. Nipol no productor	Cl	Q inf	na+m	ortost	Metf/NPH	ieca/liaz+asa+bbt	III/III	bh2+mc	
42	64	9	hiperlipidemia+tumor pélvico	0	BFARI+H	nef	0	clorp/mett	0	III	bh2+mc+at	
43	57	6	HTA+poliquistosis renal+hernia discal+hiperCT	0	BFARI+H	na+nef	ortost	dieta	nifep+ieca+lovest	III	bh2+mc	
44	75	14	HTA+CCL+artritis+hiperTG+EPOC+adenoCA páncreas+meta hepáticas	0	HVI	mp+ns+nef+m	0	GB	fibrato+artidolip	III	cl+bh2+at+mc	
45	53	0.16	esprue tropical+HTA+EAP+EPOC	0	0	0	0	GB/Mett	IBP+cp+Al+ieca+be	III	mc+bh2	
46	60	8	hipotiroidismo+HTA	0	0	mp	0	GB/mett	T4+ieca	III	bh2+mc	
47	60	8	hipotiroidismo+Cl+vitiligo+CA mama	0	BFARI+H	ns+m	0	Fenil	mot+T3/T4+ieca+as	III	bh2+mc	
48	64	9	díarrea crónica+masa abdominal	0	BFA+crec atr der	ns+mp	ort+díar+impot	GBM/NPH	cefta+amk+met	III	bh2+mc	

Pac	Dx	Dcto	Qx	Anest	Tiempo	Transop	Tx	Pos Med	Postop	Tx	evo
1	FC anormal	122	Herniop umb	BPD	4 05				brad 50x	0	s
2	TA anormal	30	RTUP	BPD	1 20	hipotensión	sol		hipot súbita	efedrina	s
3	TA anormal	75	CCT	mida	3 00						s
4	TA anormal	70	HTA+SOB	BPD+S	4 30						s
5	TA anormal	90	HTvag+colp	BPD	3 15	hipotensión	efedrina		hipotensión	sol	s
6	TA anormal	40	clisopexia	BPD	1 05	HipoTA	0		hipotensión	sol	s
7	TA anormal	20	amput infcon	BPD	3 00						s
8	TA anormal	20	res nod pul	AGB	2 00	HipoTA		Fenta*	hipotensión	sol	s
9	TA anormal	20	lap exp	AGB	1 35	HipoTA	efedrina	Fent/atra5			s
10	FC anormal	20	amp dedo	BR axilar	0 50						s
11	FC anormal	70	artrop rod	BPD	3 30	hipoTA+brad	atropina				m
12	TA anormal	40	DVB+GYA	AGB	6 00				hipot+PCR	Sol+Inotr	s
13	TA anormal	49	CCT lap	AGB	3 10	HipoTA	0				s
14	TA anormal	88	RTUP	BPD	1 10						s
15	normal	40	herniop ingul	BPD	2 50						s
16	TA anormal	90	Whipple	mida	4 45	HipoTA	sol		hipo/sep/air	Sol+Inotr	m
17	TA anormal	50	RTUP	BPD	2 30	HipoTA	0		hipotensión	sol	s
18	TA anormal	70	CCT lap	AGB	3 30	HipoTA	sol		hipotensión	sol	s
19	normal	80	Herniop abd	mida	2 45						s
20	FC anormal	40	linfadeneo pel	mida	4 25	HipoTA	0				s
21	TA anormal	80	clisopexia	BPD	3 20	HipoTA	efedrina				s
22	normal	53	reconst mam	AGB	4 45	HipoTA	sol	fenta 5			s
23	normal	20	artrop cad	BPD+S	4 15	HipoTA	efedrina	midaz*			s
24	TA anormal	60	CCT	AGB	3 25	HipoTA	nifed				s
25	TA anormal	72	CCT	AGB	1 15	HipoTA			hipoTA/brad	Sol+Inotr	m
26	TA anormal	107	herniop umb	BPD	2 00	HipoTA	sol				s
27	FC anormal	75	amp infra	BPD	2 20	HipoTA	sol				s
28	normal	50	hemilaminect	AGB	2 30	HipoTA	efed+sol				s
29	normal	74 5	amp infcond	BPD	2 30	HipoTA					s
30	FC anormal	77	herniop postin	mida	2 20						s
31	TA anormal	80	amp infra	BPD	1 25	HipoTA	efedrina(6)		hipoTA		s
32	normal	38	ureterolitotom	BPD	3 30						s
33	TA anormal	78 7	amp infracond	BPD	2 35						s
34	FC anormal	51 5	hiaterect+soo	AGB	3 30						s
35	FC anormal	29 5	mastectomia	AGB	4 25	HipoTA		IECA+isorsor	hipoTA		s
36	TA anormal	88 5	amp supracon	BPD	2 30	HipoTA	almidón		hipoTA		s
37	TA anormal	60	hepatect parc	AGB	4 10		hartman inicio				s
38	normal	90 4	hiaterectomia	mida	2 00						s
39	FC anormal	46 9	amput raqueta	BPD	2 10	HipoTA			hipoTA		s
40	normal	25 5	DBD	AGB	5 15	HipoTA	dopa 4gamma		hipoTA		s
41	TA anormal	40	hipofalsetomia	AGB	4 30	HipoTA	inotrópico				s
42	FC anormal	47 5	ooforectomia	mida	1 00						s
43	TA anormal	30	CCT	AGB	2 10						s
44	TA anormal	85 5	CCT+DBD	AGB	7 00	HipoTA	dopamina		hipoTA+bradic	atropina	s
45	FC anormal	47 5	laparosc dx	AGB	2 25						s
46	FC anormal	49 5	hiaterosalping	mida	4 12	HipoTA	efed/retrop				s
47	FC anormal	90	mastectomia	AGB	3 35	HipoTA	efed/ina				s
48	TA anormal	20	tumorect abd	AGB	4 15	HipoTA	solución		hipoTA	solución	s

BIBLIOGRAFIA

1. Gómez-Pérez FJ, Arriaga J. Neuropatía autonómica cardiovascular en el paciente diabético. Tratado de Diabetología. Primera ed. INNSZ, 1997; cap 53: 807-22
2. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke F. The natural history of diabetic autonomic neuropathy. Quarterly J of Med, dic 1980; 193: 95-108
3. Roy T, Peterson H, Snider H, Cyrus J, Broadstone V, Fell A, et al. Autonomic influence on cardiovascular performance in diabetic subjects. AMJ, 1989. 87:382-8
4. Lloyd-Mostyn RH, Watkins PJ: Defective innervation of heart in diabetic autonomic neuropathy. Br Med J, 1978. 3:15
5. Page MM, Watkins PJ. Cardiorespiratory arrest and diabetic autonomic neuropathy. Lancet, 1978. 1:14: 14-16
6. Pont A, Rushing JL, Kelsey T, Jacobs L: Cardiorespiratory arrest in diabetic neuropathy. Lancet, 1978. 1:386-387
7. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. Mortality in diabetic autonomic neuropathy. Lancet, 1976; 601-3
8. Watkins PJ, Mackay JD: Cardiac denervation in diabetic neuropathy. Ann Int Med. 1980. 92: 304-307
9. Niakan N, Harati Y, Rolak L, Comstock P, Rokey R. Silent Myocardial Infarction and diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. Arch Intern Med, 1986. 146: 2229-2230
10. Jermendy G, Davidovits Z, Khor S. Silent coronary artery disease in diabetic patients with cardiac autonomic neuropathy. Diabetes care, 1994; 17:123-32
11. Ewing DJ, Martin C, Young R, et al. The value of cardiovascular autonomic function tests 10 years experience in diabetes. Diabetes Care, 1985. 8: 495-498

12. Llamas G, García-Ramos G, Gaos C, Jiménez JL, Villavicencio R, Cueto L, Arriaga J, et al. Neuropatía autonómica en el paciente diabético. *Arch Inst Cardiol Mex*, 1984; 55:247-56
13. Duchon LW, Anjorin A, Watkins PJ, Mackay JD. Pathology of autonomic neuropathy in diabetes mellitus. *Ann Int Med*, 1980; 92:301-3
14. Grover-Johnson N, Kim GE. Ultrastructural evidence of a decrease in the autonomic nerves which innervate small vessels in diabetics. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1976; 36:356
15. Tesfaye S, Hains N, Jakubowsky JJ, Mody C, Wilson RM, et al. Impaired blood flow and arteriovenous shunting in human diabetic neuropathy: a novel technique of nerve photography and fluorescein angiography. *Diabetologia*, 1993; 39:938-41
16. Yagihashi S, Kamijo M, Baba M. Effect of aminoguanidine on functional and structural abnormalities in peripheral nerves in STZ-induced diabetic rats. *Diabetes*, 1992; 41:47
17. Hosking DJ, Monaghan B, Parker A, Hayes JR, Allen JA. Diabetic autonomic neuropathy, 1978; 22:1043-55.
18. Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: prognosis, diagnosis and treatment. *Diab Metab Rev*, 1994; 10:339-83
19. Spallone V, Benardi L, Ricordi L, Solda P, Maeillo MR, et al. Relationship between the circadian rhythms of blood pressure and sympathovagal balance in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes*, 1993. 42: 1745-1752
20. Porcellati F, Fanelli C, Bottini P, Epifano L, Rambotti AM, et al. Mechanisms of arterial hypotension after therapeutic dose of subcutaneous insulin in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes*, 1993. 42: 1055-1064

21. Stevens MJ, Edmonds Me, Mathias CJ, Watkins PJ. Disabling postural hypotension complicating diabetic autonomic neuropathy. *Diabet Med*, 1991; 8:870
22. Zander E, Schulz B, Heinke P. Importance of cardiovascular autonomic dysfunction in IDDM patients with nephropathy. *Diabetes Care*, 1989; 12:259)
23. Ewing DJ, Clarke BF. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *Br Med J*, 1982. 285: 916-91812).
24. Wheeler T, Watkins PJ. Cardiac denervation in diabetes. *BMJ*, 1973; 4:584-6
25. Ewing DJ, Burt A, Campbell I, et al. Vascular reflexes in diabetic autonomic neuropathy. *Lancet* 1978. 1: 14-17.
26. Ewing DJ, Campbell I, Clarke B: Assessment of cardiovascular effects in diabetic autonomic neuropathy and prognostic implications. *Ann Int Med*, 1980. 92: 308-311)
27. Consensus statement. Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. *Diabetes*, 1988; 11:592-97
28. Ferrer MT, Kennedy WR, Sahihen F. Baroreflexes in patients with diabetes mellitus. *Neurology*, 1991; 41:1462
29. Freeman R. Heart rate variability- the time domain. *Clinical Autonomic Disorders*, Low PA (ed), Little, Brown, Boston, 1997
30. Higham PD, Campbell RW. QT dispersion. *Br Heart J*. 1994; 71:508-10
31. Darbar D, Luck J, Davidson N, Pringle T, Main G, McNeill G, Struhers A. Sensivity and specificity of QTc dispersion for identification of risk of cardiac death in patients with peripheral vascular disease. *AMJ*, 1996; 312:874-8

32. Bruyne MC, Hoes AW, Kors JA, Hofman A, Van Bommel JH, Grobee DE. QTc dispersion predicts cardiac mortality in the elderly. The Rotterdam study. *Circulation*, 1998; 97:467-472
33. Kahn JK, Sisson JC, Vinik A. QT interval prolongation and sudden cardiac death in diabetic autonomic neuropathy. *J Clin Endocrinol Metab*, 1987; 64:751-4
34. Ong J, Sarma J, Venkataraman K, Levin S, Singh B. Circadian rhythmicity of heart rate and QTc interval in diabetic autonomic neuropathy: implications for the mechanism of sudden death. *Am Heart J*, 1993; 125:744-52
35. Veglio M, Borra M, Stevens LK, Fuller JH, Perrin PC. The relation between QTc interval prolongation and diabetic complications. The EURODIAB IDDM Complication Study Group. *Diabetologia*, 1999; 42:68-75
36. Bennet T, Hosking Dj, Hampton JR. Cardiovascular reflex responses to apneic face immersion and mental stress in diabetic subjects. *Cardiovasc Res*, 1976; 10:192
37. Ariza R, Burgos G, Frati A. Face immersion reflex for diagnosis of diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Arch Med Res*, 1995; 26:227-31
38. Ducher M, Cerutti C, Gustin MP, Amara SA, Thivolet C, Laville CZ, et al. Noninvasive exploration of cardiac autonomic neuropathy. *Diabetes Care*, 1999; 22:388-93
39. Mantysaari M, Kuikka J, Mustonen J. Noninvasive detection of cardiac sympathetic nervous dysfunction in diabetic using (131I)-metaiodobenzylguanidine. *Diabetes*, 1992; 41:1069
40. Bornmyr S, Castenfors J, Svesson H, Wroblewski, Sundkvist G, Wollmer P. Detection of autonomic sympathetic dysfunction in diabetic patients. *Diabetes Care*, 1999; 22:593-7

41. Lozano H. Diabetes y Cirugía Tesis pregrado Médico Cirujano
42. Sahagun RM, Reza A, Talavera G. Diabetes y Cirugía. Tratado de Diabetología. INNSZ, 1997, 1a ed: 591-604)
43. Burgos L, Eberrt T, Asiddao, et al: Increased intraoperative cardiovascular morbidity in diabetics with autonomic neuropathy. *Anesthesiology*, 1989. 70: 591-597
44. Charlson M, Mackenzie CR, Gold JP, et al: Intraoperative blood pressure: what patterns identify patients at risk for postoperative complications? *Ann Surg*, 1990. 212: 567-580
45. Page MM, Watkins PJ. Cardiorespiratory arrest and diabetic autonomic neuropathy. *Lancet*, 1978; 1:14-16
46. Srinivasan G, Sanders G. Cardiorespiratory arrest in diabetics. *Lancet*, 1978. 1:504.
47. Garcia-Buñuel L. Cardiorespiratory arrest in diabetic autonomic neuropathy. *Lancet*, 1978; 1:14
48. Charlson M, Mackenzie R, Gold J. Preoperative autonomic function abnormalities in patients with diabetes mellitus and patients with hypertension. *J Am Coll Surg*, 1994; 179: 1-10
49. Dripps RD, Lamont A, Eckennnhoff JE. Relation of physical status to anesthetic mortality. *JAMA*, 1961; 178:216
50. Di Carli M, Bianco D, Landa M, Kazmers A, Grohen H, Muzik O, et al. Effects of autonomic neuropathy on coronary blood flow in patients with diabetes mellitus. *Circulation*, 1999; 100:813-19