

11228
-
290

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**



DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL REGIONAL "20 DE NOVIEMBRE"
I.S.S.S.T.E.

**DETECCION DE ARRITMIAS POTENCIAL-
MENTE FATALES EN EL DIABETICO TIPO
1 MEDIANTE ESTUDIO HOLTER**

**TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA
INTERNA**

**P R E S E N T A :
DR. ARTURO DOMINGUEZ MAZA**

Asesor (a): Dra. Alma Vergara López



ISSSTE

MEXICO, D. F.

1992

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 está 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.

RESUMEN

El presente estudio se efectuó con el objeto de conocer las alteraciones cardiacas que presentan los pacientes diabéticos insulino-dependientes, ya que tienen riesgo de sufrir muerte súbita. Se sometieron a 15 pacientes a monitoreo Holter durante 24 horas, con la finalidad de detectar arritmias cardiacas potencialmente fatales, alteraciones del intervalo QT y presencia de isquemia miocárdica silente.

En ninguno de los pacientes estudiados se encontró evidencia de arritmias malignas. Todos presentaron taquicardia sinusal incluso durante el sueño. En 9 de los pacientes hubo prolongación del intervalo QT independientemente de la evolución del padecimiento. No se documentó cardiopatía isquémica silente en ninguno de ellos.

Se concluye que aún con el monitoreo Holter es difícil detectar arritmias malignas. Resulta útil para investigar neuropatía autonómica cardíaca diabética, que es frecuente en los pacientes diabéticos insulino-dependientes.

La cardiopatía isquémica silente no fue detectable por monitoreo Holter, por lo que deberá investigarse por otros métodos diagnósticos.

INDICE

Introducción.....	1
Justificación y objetivos.....	4
Material y métodos.....	5
Resultados.....	9
Discusión.....	11
Conclusiones.....	16
Bibliografía.....	19

INTRODUCCION

La introducción de la insulina en el **armamentarium therapeuticum** de la diabetes mellitus y sus complicaciones hace 65 años, redujo de manera notoria el número de fallecimientos por coma cetoacidótico. (1)

Antes de que Banting y Best aislaran la insulina, la cetosis constituía la principal causa de muerte en los diabéticos. A partir de entonces las cifras estadísticas se modificaron radicalmente, a un grado tal, que una revisión de la mortalidad en una cohorte de diabéticos en la Clínica Joslin demostró que entre 1960 y 1968, la cetoacidosis fue la causa de únicamente el 1% de las muertes, mientras que un 75% de los diabéticos, falleció como consecuencia de trastornos cardiovasculares. (1)

Indudablemente, al aumentar la expectativa de vida en los diabéticos, gracias al advenimiento de la insulina, se incrementó también su posibilidad de sufrir los graves efectos de las complicaciones crónicas de ésta enfermedad.

El riesgo de presentar estas complicaciones aumentan en relación directa con la duración de la enfermedad, como se demuestra en los siguientes hechos :

1.- Los diabéticos presentan infarto agudo de miocardio y enfermedad vascular cerebral con el doble de frecuencia que los no diabéticos.

2.- La neuropatía somática diabética es la causa más

frecuente de incapacidad; se encuentra a menudo presente en menor o mayor grado a los 15 años del diagnóstico de la enfermedad.

3.- La nefropatía diabética se presenta en el 50% de los pacientes insulín dependientes, y mueren de síndrome urémico a los 20 años del diagnóstico.

4.- La retinopatía diabética es la primera causa mundial de casos nuevos de pérdida de la visión entre los 20 y 70 años de edad; los diabéticos desarrollan más frecuentemente glaucoma y parálisis de los músculos extraoculares.(1)

La presencia de complicaciones no es exclusiva de una forma de diabetes. La neuropatía se presenta indistintamente en cualquiera de los dos grandes grupos de diabetes.(1)

A finales de la década de los 70s. hubo varios reportes de muerte súbita insospechada en pacientes diabéticos con neuropatía, especialmente la autonómica severa (2). En 1984, se sugirió que el incremento en el intervalo QT encontrado en pacientes diabéticos con neuropatía, podría explicar el alto riesgo de muerte súbita.(2). Se ha encontrado así mismo tendencia a la taquicardia en los pacientes diabéticos tipo 1 con neuropatía autonómica (2). Existen reportes en la literatura de infartos del miocardio en los pacientes diabéticos gemelos idénticos, en los cuales se ha encontrado neuropatía diabética (2,3)

La isquemia silente se ha visto en mayor proporción en

pacientes con neuropatía diabética, y por tanto es menos frecuente que presenten dolor precordial como manifestación de isquemia. (2, 13).

Se ha asociado la mortalidad por cardiopatía isquémica al tratamiento con insulina en los pacientes diabéticos, lo que sugiere que la insulina desempeña un papel como factor de enfermedad cardiovascular. (1, 17). Sin embargo, en los diabéticos insulínodpendientes no juega un papel importante en la neuropatía autonómica, siendo ésta última el factor más relevante en el riesgo de muerte súbita de origen cardiovascular. (6).

No se han reportado en la literatura nacional y extranjera estudios mediante monitoreo Holter en pacientes diabéticos tipo 1 con riesgo de muerte súbita.

En base a estos datos, se diseñó un estudio observacional, descriptivo, transversal y prospectivo en el Hospital Regional " 20 de Noviembre " del ISSSTE, en la ciudad de México, D.F., para identificar las anomalías electrocardiográficas presentes en los pacientes diabéticos tipo 1, mediante el empleo de estudio Holter de 24 horas, con el cual es factible detectar arritmias cardíacas, longitud del intervalo QT, cambios sugestivos de isquemia silente u otros datos que puedan influir en el pronóstico de éstos pacientes, ya que se encuentran en riesgo de presentar muerte súbita.

JUSTIFICACION

La importancia del presente estudio, consiste en que es factible detectar alteraciones del ritmo cardíaco, potencialmente fatales en el paciente con diabetes mellitus tipo 1, además de otras alteraciones cardíacas incluyendo la cardiopatía isquémica asintomática, que se han relacionado con la presencia de muerte súbita en éstos pacientes. Tendremos así un panorama de éstas alteraciones para ofrecer medidas destinadas a mejorar la sobrevida de los pacientes diabéticos insulino-dependientes.

OBJETIVOS

1.- Detectar la presencia de trastornos del ritmo cardíaco que puedan llevar a la muerte al diabético tipo 1.

2.- Detectar otras alteraciones cardiológicas relacionadas con la muerte súbita, tal como es la alteración en el intervalo QT.

3.- Detectar que tan factible es la presencia de cardiopatía isquémica silente en el paciente con diabetes mellitus tipo 1; ya que existe correlación directa entre diabetes mellitus, cardiopatía isquémica y muerte súbita.

4.- Tener un panorama de éstas alteraciones que nos permita captar a los pacientes diabéticos tipo 1 con mayor riesgo de desarrollar muerte súbita, e implementar medidas encaminadas a mejorar la sobrevida de éstos pacientes.

MATERIAL Y METODOS

Se tomaron los pacientes diabéticos tipo 1, de la consulta externa de Endocrinología y del área de hospitalización del Hospital Regional " 20 de Noviembre " del ISSSTE, en México, D.F., a partir del mes de Mayo de 1992 al mes de Octubre del mismo año. A quienes se les colocó una grabadora Holter para monitoreo cardiológico continuo ambulatorio de 24 horas y que contaran con los siguientes criterios :

- 1.- Pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 de diferente tiempo de evolución.
- 2.- Edades comprendidas entre 15 y 45 años.
- 3.- Pacientes insulino dependientes que respondieron al inicio y por poco tiempo a los hipoglucemiantes.
- 4.- Pacientes que hayan debutado con diabetes mellitus tipo 1, manifestado por cetoacidosis diabética, y que posterior a la fase aguda de descompensación se encontraran metabólicamente estable y asintomáticos.

Se excluyeron a los pacientes que :

- 1.- Presentaran patología cardíaca previa de cualquier tipo.
- 2.- Estuvieran bajo medicación con fármacos antiarrítmicos o con efecto arritmogénico.

Se eliminaron a los pacientes que no aceptaron el estudio, a los que no acudieron a su cita para la aplicación de la grabadora y a los pacientes hospitalizados o con

descompensación aguda que no ingresaron por limitantes en el tiempo.

A los pacientes estudiados se les colocó una grabadora Holter de dos canales durante 24 horas. Los electrodos se aplicaron en posición DII y VI modificadas. Los electrodos del canal A que explora DII, se adhirieron, el negativo en el primer arco costal derecho en la línea paraesternal y el positivo en el quinto arco costal izquierdo a 1 cm. por delante de la línea axilar anterior. El canal B que explora VI, se colocó el electrodo negativo sobre el primer arco costal izquierdo en la línea paraesternal y el positivo en la base del esternón. El electrodo indiferente o tierra, se colocó en el quinto arco intercostal derecho a 1 cm. por delante de la línea axilar anterior.

Las cintas magnéticas, se procesaron en un Electroscann Avionic modelo 650 en tiempo real imprimiéndose todas las alteraciones cardíacas con el papel corriendo a una velocidad de 25 mm. por segundo. El trazo fue visto por un Cardiólogo.

Los parámetros a analizar fueron :

- 1.- la presencia de arritmias supraventriculares, ventriculares y trastornos de repolarización o bloqueo AV, que sean potencialmente malignas.
- 2.- Medición de la longitud del intervalo QT.
- 3.- La presencia de cambios sugestivos de isquemia silenciosa.

El tipo de arritmia se analizó de acuerdo a su morfología electrocardiográfica habitual. Se consideró en caso de extrasistoles supraventriculares y ventriculares los siguientes criterios de normalidad:

Extrasistoles auriculares y nodales:

a.-) menor de 600 en 24 horas.

Extrasistoles ventriculares :

a.-) de 0 o menor de una por minuto.

b.-) menor de 600 en 24 horas.

c.-) ausencia de bigeminismo, trigeminismo, de colgajos (más de 3 EV seguidas), de fenómeno R sobre T, y de extrasistoles multiformadas.

El intervalo QT, se midió desde el inicio de la onda Q, o de la onda R (en ausencia de onda Q), hasta el final de la onda T, en varios latidos consecutivos, y se correlacionó con la frecuencia cardíaca normal correspondiente, con un valor promedio del QT medido de más-menos 0.04. El intervalo QT corregido, se calculó de acuerdo a la fórmula de Bazett, midiéndose el intervalo R-R en centésimas de segundos. Se consideró que el intervalo QT se encontraba alargado cuando el QT medido junto con la suma del valor promedio de QT, era menor que el QT corregido, comparándose con las tablas ya establecidas para este fin.

El criterio de isquemia silente en estudio Holter es el siguiente:

La presencia de un episodio de depresión del segmento ST de más de 1 milivoltio o una horizontalización del mismo, de más de 80 milisegundos. Que dicho episodio tenga duración de más de 1 minuto y que esté precedido de otro episodio con más de 1 minuto de separación. (la llamada regla de 1x1x1).

Para el análisis estadístico de éste estudio, se requiere únicamente de valores porcentuales.

RESULTADOS.

Se realizó estudio Holter a un total de 15 pacientes con diabetes tipo 1, de los cuales un paciente se excluyó por presentar cardiopatía congénita. Quedando un total de 14 pacientes, 6 mujeres y 8 hombres, con edades comprendidas entre 17 y 43 años, con un promedio de 24 años.

El cuadro 1, muestra las características generales de los pacientes y los parámetros analizados en el estudio Holter. La figura 1, muestra el porcentaje de pacientes con intervalo QT alterado e intervalo QT normal.

En cuanto al tipo de arritmia, ninguno de los pacientes presentó arritmia que pudiera conducirle a la muerte; un paciente presentó extrasístoles nodales aisladas, dos pacientes extrasístoles auriculares aisladas y tres pacientes extrasístoles ventriculares tempranas aisladas. Todos los pacientes cursaron con taquicardia sinusal tanto en las horas de actividad como en las horas de sueño, siendo éstas frecuencias cardíacas más altas que los promedios normales establecidos en los períodos mencionados.

En 9 de los pacientes (64.4%), se observó prolongación del intervalo QT y en 5 pacientes (35.6%), el intervalo QT fue normal. De estos pacientes con intervalo QT prolongado, 3 tenían una evolución de su diabetes mellitus de menos de 5 años de evolución. Los 5 pacientes con intervalo QT normal, tenían un tiempo de evolución de su diabetes mellitus mayor de 5 años (El rango de evolución en ellos fue de 7 a 18 años, con promedio de 11 años.)

De los 9 pacientes con prolongación del intervalo QT, 5 fueron hombres y 4 fueron mujeres; de los 5 pacientes con el intervalo QT normal, 3 fueron hombres y 2 fueron mujeres. Tomando en cuenta las edades de los pacientes, de los 5 pacientes menores de 20 años, 4 tenían el intervalo QT prolongado (80%) y de los 9 pacientes mayores de 20 años, 5 tenían el intervalo QT prolongado (55%).

Se encontró una paciente con diabetes mellitus de 3 años de evolución sin evidencia clínica o electromiográfica de neuropatía periférica (paciente número 10), pero con un intervalo QT prolongado; y el resto de los pacientes con antecedente de neuropatía periférica.

No se encontró correlación entre tiempo de evolución del padecimiento, edad, sexo y neuropatía periférica con la presencia de un intervalo QT prolongado.

No se documentó la presencia de isquemia miocárdica silente, en ninguno de nuestros pacientes. Tampoco se documentó el antecedente de muerte súbita en familiares.

DISCUSION

En nuestro estudio no encontramos evidencia de arritmias que pudieran ser potencialmente fatales y conducir a la muerte al paciente. El hallazgo más importante fue la presencia de un intervalo QT prolongado en un porcentaje alto (9/14, 64.4%). Estos resultados estan de acuerdo con lo reportado en otros estudios (2,3,4). Llama la atención que el intervalo QT prolongado, no correlaciona ni con el tiempo de evolución del padecimiento ni con la presencia de neuropatía periférica; estos datos también estan de acuerdo con algunas publicaciones (3, 7).

Se ha encontrado una relación entre intervalo QT prolongado y muerte súbita en varias enfermedades. El intervalo QT alargado se ha relacionado también con neuropatía autonómica cardíaca diabética y muerte súbita desconociendose el mecanismo subyacente. Se ha aceptado ampliamente la influencia del tono autonómico sobre el intervalo QT aunque no se ha dilucidado el mecanismo de alargamiento o acortamiento. (4). Se esta de acuerdo que el parasimpático tiene nulo o poco efecto sobre la modulación del intervalo QT; por el contrario se acepta ampliamente la influencia que ejerce el tono simpático. Hay evidencias recientes que sugieren que la fibra simpática cardíaca izquierda puede influir sobre el QT. (4, 6).

En los pacientes con neuropatía autonómica cardíaca

diabética, la vía parasimpática no parece operar, y se ha sugerido que un desequilibrio del tono simpático es el responsable del alargamiento del intervalo QT.

Hay una tendencia hacia la taquicardia en los pacientes con neuropatía autonómica diabética. En nuestros pacientes el 100% presentó taquicardia sinusal incluso durante las horas del sueño, sin llegar a frecuencias cardíacas menores de 60 por minuto en esta fase, lo que nos indica que cursan con cierto grado de daño autonómico cardíaco (1,4,5).

La neuropatía autonómica diabética confiere alto riesgo de muerte súbita y en algunos estudios se ha reportado una mortalidad del 56% a 5 años, por lo que se le ha relacionado con un pronóstico pobre.

Se ha reportado una relación directa entre intervalo QT largo y diabetes mellitus con neuropatía autonómica, independientemente de la severidad de la neuropatía. (5). La diabetes mellitus se ha relacionado con cardiopatía isquémica, y la isquemia es causa de prolongación del QT; sin embargo, en nuestros pacientes no se encontraron datos de isquemia silente que pudiera explicar la prolongación del intervalo QT, por lo tanto debemos considerar a la neuropatía autonómica cardíaca diabética como causa de la alteración en el intervalo QT (1,3,6).

Los pacientes con QT largo congénito, frecuentemente hay

episodios sincopales y muerte súbita, que se ha atribuido a disfunción congénita de la inervación simpática con hipoactividad del ganglio estelar derecho e hiperactividad del ganglio estelar izquierdo resultando en un intervalo QT largo con el consecuente incremento del período vulnerable del ciclo cardíaco (4).

Se ha sugerido un desequilibrio simpático en la neuropatía autonómica cardíaca diabética, que explique el alargamiento del intervalo QT y su asociación con muerte súbita por la presencia de arritmias malignas. Aunque la influencia vagal tiene poco efecto sobre la excitabilidad del miocardio, si se encuentra intacto se opondrá a los efectos arritmogénicos del tono simpático. Los pacientes diabéticos desarrollan frecuentemente denervación vagal en etapas tempranas de su enfermedad y por lo tanto pierden el efecto protector vagal y hay presencia de arritmias por influencia del simpático.

Se ha reportado taquicardia de reposo como manifestación uniforme de neuropatía autonómica cardíaca. En nuestros pacientes no se encontraron arritmias malignas y si taquicardia de reposo durante las horas de sueño que nos indican la afección vagal con liberación del tono simpático, prolongación secundaria del QT y el alto riesgo de desarrollar muerte súbita con mal pronóstico a 5 años.

Llama la atención que la presencia de un QT prolongado no guarda relación con el tiempo de evolución de la diabetes

mellitus pues uno de nuestros pacientes tenia 1 año de evolución de su diabetes y presentó intervalo QT prolongado . (paciente número 13) y el paciente con mayor evolución de su diabetes presentó intervalo QT en límite superior normal, (paciente número 9).

La neuropatía autonómica diabética esta presente en 20 a 40% de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y su inicio puede variar desde el primer año del diagnóstico hasta aparecer muchos años después de su evolución de la diabetes. Recientemente se ha reportado en estudios de autopsia de pacientes con neuropatía autonómica en diabetes mellitus tipo 1, por Duchene y cols., la presencia de infiltrados de linfocitos, macrófagos y células plasmáticas alrededor de nervios y ganglios autonómicos. Gilbey y cols., encontraron un número elevado de linfocitos T-DR positivos en pacientes con neuropatía autonómica diabética. Brown y cols., encontraron anticuerpos y fijación del complemento en los ganglios simpáticos de sueros pertenecientes a pacientes diabéticos tipo 1. Estos hallazgos hacen pensar que los mecanismos autoinmunes contribuyen al desarrollo de neuropatía autonómica cardíaca diabética, y que pueden explicar la falta de correlación de la prolongación del intervalo QT y taquicardia sinusal con el tiempo de evolución del padecimiento encontrado en nuestros pacientes. En cambio otras complicaciones como retinopatía, nefropatía y neuropatía periférica si dependen del tiempo de evolución del padecimiento en el paciente

diabético insulínodépendiente. No hay tampoco correlación entre neuropatía autonómica y periférica en los pacientes diabéticos tipo 1., lo cual se observa también en nuestros pacientes (6,7,8,9,10 11,12,13)

Por otra parte en estudios de detección de isquemia silente, se ha reportado una relación entre disfunción autonómica e isquemia silente; esto se ha apoyado en estudios de autopsia por Faerman y cols., quienes encontraron evidencia de neuropatía autonómica típica incluyendo cambios simpáticos aferentes y de tractos parasimpáticos en pacientes que murieron de infarto de miocardio asintomático y quienes eran diabéticos insulínodépendientes (13, 14).

También se ha encontrado que la isquemia miocárdica produce desequilibrio regional del tono simpático; se ha reportado la relación entre enfermedad isquémica cardíaca, prolongación del intervalo QT y muerte súbita. Sin embargo, en nuestros pacientes no hubo evidencia de isquemia silente, ni en el ejercicio ni en el reposo, lo que nos indica que la prolongación del intervalo QT que presentaron 9 de nuestros pacientes, se relaciona más bien con neuropatía autonómica cardíaca y no con cardiopatía isquémica.

CONCLUSIONES

1.- Con el estudio Holter o monitoreo cardiológico continuo ambulatorio, es aún difícil detectar arritmias potencialmente fatales en el paciente diabético tipo 1, lo cual tampoco se ha reportado en la literatura.

2.- El estudio Holter es un método útil para valorar la presencia de neuropatía autonómica cardíaca en estos pacientes, basándose en los siguientes hechos :

a.- Todos nuestros pacientes presentaron taquicardia sinusal siendo muy notoria y llamativa durante las horas de sueño, lo cual es opuesto en el sujeto normal y en los pacientes diabéticos sin neuropatía.

b.- En la mayoría de nuestros pacientes se observó la presencia de un intervalo QT prolongado, lo que concuerda con lo reportado ya en la literatura.

3.- En nuestros pacientes no se logró documentar la presencia de isquemia silente con el empleo del monitoreo Holter a pesar de estar ya establecida la relación entre neuropatía autonómica cardíaca diabética e isquemia. Por lo tanto, la búsqueda de isquemia silente en el paciente diabético tipo 1 como posible causa de muerte súbita , deberá efectuarse mediante otros métodos diagnósticos cuando el monitoreo cardiológico continuo ambulatorio es normal.

No	H	M	EVOL.	N.P.	Q.T	ISO.
1.-	30a.	_	9a.	(+)	N	(-)
2.-	_	18a.	7a.	(+)	N	(-)
3.-	_	21a.	13a.	(+)	N	(-)
4.-	_	23a.	13a.	(+)	A	(-)
5.-	_	17a.	5a.	(+)	A	(-)
6.-	18a.	_	6a.	(+)	A	(-)
7.-	24a.	_	10a.	(+)	N	(-)
8.-	21a.	_	18a.	(+)	N	(-)
9.-	_	26a.	11a.	(+)	A	(-)
10.-	_	40a.	3a.	(-)	A	(-)
11.-	32a.	_	9a.	(+)	A	(-)
12.-	42a.	_	1a.	(+)	A	(-)
13.-	17a.	_	9a.	(+)	A	(-)
14.-	17a.	_	9a.	(=)	A	(-)

Cuadro I. Características generales de los pacientes y hallazgos.-
(N.P.)Neuropatía periférica. (N)Normal. (A)Alargado.

DETECCION DE ARRITMIAS ALTERACIONES DEL QT

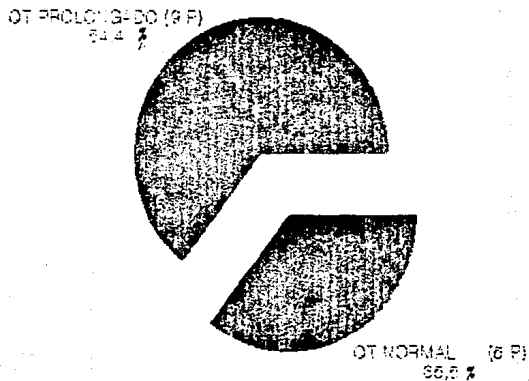


Fig. 1

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Alfredo Jácome-Roca M.D., F.A.C.P. Complicaciones crónicas de la diabetes. Tribuna Médica 1990;57(1):24-30.
- 2.- F. Bellavere y cols., Prolongated QT in diabetic autonomic neuropathy: a posible role in sudden cardiac death. Br. Heart Journal 1988;59:379-383.
- 3.- Bengt Bergstrom, Bo Lilja, Sven Osterlin and Goran S. Autonomic neuropathy in type 1 diabetes : influence of duration and other diabetic complications. Acta Med Scand. 1987;222:147-154.
- 4.- K.Khan, James C. Sisson and Aaron I. Vinik. QT interval prolongation and sudden cardiac death in diabetic autonomic neuropathy .Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1987;64(4):751-754
- 5.- Kevin F. Browne and cols., Prolongation of the QT interval in man during sleep. The American Journal of Cardiology 1983;52:55-59.
- 6.- Pogatza and cols., Risk for cardiovascular autonomic neuropathy is associated with the HLA-DR3/DR4 phenotype in type 1 DM. Annals of Internal Medicine 1992;166:544-549.
- 7.- Andrzej S. Krolewsky and cols., Risk of early onset proliferative retinopathy in IDDM is closely related to cardiovascular autonomic neuropathy. Diabetes 1992;41:430-437.
- 8.- SosenkoMD, and cols., Neurofunctional testing for the detection of diabetic peripheral neuropathy. Arch. Intern., Med. 1987; 147:1741-1744.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

9.- Ewing B.F., Clark MD. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. British Medical Journal 1982;285:916-920.

10.- Bennet, PH Fenton, D.Fitton, J.R. Hampton,D.J. Hosking and P.A. Riggot. Assessment of vagal control of the heart in diabetes measures of R-R interval variation under different conditions. Br.Heart Journal 1977;39:25-28.

11.- Raclene c. Maser. PhD and cols., Diabetic autonomic neuropathy and cardiovascular risk .Arch. Intern. Med. 1990;150:1218-1222.

12.-Lewis H. Kuller, MD and cols., Marked decline of coronary heart disease mortality in 35-44 years old white men in Allegheny county ,Pennsylvania. Circulation 1989;80:261-266.

13.- Anatoly Langer, MD, Michael R., Freeman MD. Roberto G., Josse,,MD, Detection of silent myocardial ischemia in diabetes mellitus. Am. J. Cardiology 1991;67: 1073-1078.

14.- Samuel E. Díaz Moncada, Juan Quintanilla, Israel Lerman. Atherosclerosis prematura en un joven de 17 años con diabetes mellitus y una dislipoproteinemia familiar. Arch.Inst. de Card. de Méx. 1992;62: 257-262.

15.- Frederic N. Brand, Robert D. Abbot and Willian B.K. Diabetes intermitent claudication and risk of cardiovascular events. The Framighan study. Diabetes 1989;38:504-508.

16.- Hennig Molgaard, Per. D. Christensen, Keld. E. Sorensen Association of 24-hs ECG cardiac parasimopatethic activity and degree of nephopathy in IDDM patients. Diabetes 1992;41:812-

17.- Quan Ahi Liu and cols., Insulin treatment, endogenous insulin concentration, and ECG abnormalities in diabetic Pima Indians. *Diabetes* 1992;41:1141-1149.

18.- Ewing DJ, Boland U., Nelson JM, Cho CT. Autonomic neuropathy QT interval lengthening, and unexpected deaths in males diabetic patients. *Diabetologia* 1992;34(3):182-185.

19.- Jermends G., Voros P, Koltai MZ. Pogatza. Cardiac autonomic neuropathy and QT interval length. A follow up study in diabetic patientes. *Acta Cardiolol.* 1991;46(2):189-200.

20.- Morrish NJ, Stevens LK, Head J, Fuller JH. A prospective study of mortality among middle aged diabetic patients :causes and deaths. *Diabetologia* 1990;39(9):538-541.

21.- Chambers JB, Sampson MJ, Springinga DC. Prolongation on the electrocardiogram in diabetic autonomic neuropathy .*Diabet. Med* 1990;Feb(2):105-110.

22.- Predic Kahn JK, Sisson JC, Vinick AK,.. Prediction of sudden death cardiac in diabetic autonomic neuropathy. *J. Nuclear Med.*,1988;29(9):1606-1609.