



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MEXICO**

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
“DR. BERNARDO SEPULVEDA”
CENTRO MEDICO NACIONAL “SIGLO XXI”

**“VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA EN
PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y
DISFUNCIÓN DIASTÓLICA”**

TESIS QUE PRESENTA

DR. JUAN CARLOS ANDA GARAY.

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN
LA ESPECIALIDAD DE:

MEDICINA INTERNA



ASESORES: DR. OSCAR ORIHUELA RODRÍGUEZ
DR. RAMÓN PANIAGUA SIERRA

MÉXICO, D. F.

FEBRERO 2010.



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.

**“VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA EN PACIENTES CON
DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y DISFUNCIÓN DIASTÓLICA”**

**DOCTORA
DIANA G. MENEZ DIAZ
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES *CMN SIGLO XXI***

**DOCTOR
HAIKO NELLEN HUMMEL.
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES *CMN SIGLO XXI***

**DOCTOR
OSCAR ORIHUELA RODRIGUEZ
ESPECIALIDAD EN CARDIOLOGIA
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE CARDIOLOGIA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES *CMN SIGLO XXI***

**DOCTOR
RAMON PANIAGUA SIERRA
ESPECIALIDAD EN NEFROLOGIA
JEFE DE LA UNIDAD DE INVESTIGACIÓN EN ENFERMEDADES NEFROLOGICAS
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES *CMN SIGLO XXI***



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud

Dictamen de Autorizado

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD 3601

FECHA **05/03/2009**

Estimado Oscar Orihuela Rodríguez

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle que, el protocolo de investigación en salud presentado por usted, cuyo título es:

VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y DISFUNCIÓN DIASTÓLICA

fue sometido a consideración del Comité Local de Investigación en Salud, quien de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores consideraron que cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética médica y de investigación vigentes, por lo que el dictamen emitido fue de: **A U T O R I Z A D O**.

Habiéndose asignado el siguiente número de registro institucional

No. de Registro
R-2009-3601-14

Atentamente


Dr(a). Mario Madrazo Navarro
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud Núm 3601

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



REGISTRO NACIONAL DE TESIS DE ESPECIALIDAD

Delegación: 3 SE _____ Unidad de adscripción: Hospital de Especialidades UMAE SXXI

Autor:

Apellido Paterno: Anda Materno: Garay Nombre: Juan Carlos.

Matrícula: 99384944 Especialidad: Medicina Interna Fecha Grad. 28/02/2010

Título de la tesis:

VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y DISFUNCIÓN DIASTÓLICA.

RESUMEN:

INTRODUCCIÓN: La prevalencia actual de diabetes mellitus es cerca de 7.5%. Existe una relación definida entre diabetes mellitus y cardiomiopatía, manifestada a través de disfunción diastólica o trastornos de relación ventricular, alteración que constituye la principal manifestación ecocardiográfica de cardiomiopatía diabética. Otra complicación de los pacientes con diabetes mellitus lo constituye la neuropatía autonómica que se encuentra en gran relación con isquemia miocárdica silente y riesgo de muerte súbita. La variabilidad de la frecuencia cardiaca actualmente se considera un marcador útil en el abordaje de pacientes con sospecha de neuropatía autonómica

OBJETIVO: Determinar el comportamiento de la variabilidad de la frecuencia cardiaca en pacientes diabéticos tipo 2 con y sin disfunción diastólica.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó un estudio transversal captando pacientes diabéticos tipo 2 de la consulta externa. Después de obtener por escrito el consentimiento informado, se registraron datos demográficos, de comorbilidad, somatometría, en suero se midieron glucosa, urea, creatinina y se realizó ecocardiograma de acuerdo a los lineamientos de la Sociedad Americana de Ecocardiografía. Se dividieron a los pacientes en dos grupos de acuerdo a la presencia de disfunción diastólica: grupo 1 constituido por 25 pacientes con disfunción diastólica y grupo 2 formado por 22 pacientes sin disfunción diastólica. Posteriormente se realizó monitoreo Holter 24 horas con subsecuente descarga de datos para análisis de los parámetros de variabilidad de la frecuencia cardiaca.

RESULTADOS: En análisis en dominio de tiempo y frecuencia de la VFC se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos. Destacando disminución de parámetros de variabilidad de frecuencia cardiaca en sujetos con disfunción diastólica como SDNN y pNN5 ($p=0.047$). Así como afección de la rama parasimpática a diferencia de los sujetos sin disfunción diastólica manifestado por diferencias significativas en los parámetros HFnu ($p=0.021$).

CONCLUSIONES: Pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y disfunción diastólica presentan alteraciones notables de la variabilidad de la frecuencia cardiaca, manifestados por disminución de parámetros estadísticos en dominio de tiempo y afección del tono parasimpático.

Palabras Clave:

1) DIABETES TIPO 2, 2) DISFUNCIÓN DIASTÓLICA 3) ESTUDIO HOLTER
4) VARIABILIDAD FRECUENCIA CARDIACA 5) PARAMETROS DOMINIO TIEMPO Y FRECUENCIA.

(Anotar número real de páginas en el rubro correspondiente sin las dedicatorias ni portada)

(Para ser llenado por el jefe de Educación e Investigación Médica)

Tipo de Investigación: _____

Tipo de diseño: _____

Tipo de estudio: _____

DEDICATORIAS.

A Rebeca y Juan Carlos, por ser la esencia de mi vida.

A mis padres Elvira y Miguel Ángel por ser el más grande ejemplo de esfuerzo y dedicación.

A María Cristina y Gilberto por su inigualable apoyo y cariño.

MI AGRADECIMIENTO.

A la Universidad Nacional Autónoma de México por haber sido la fuente de mis conocimientos, habilidades y destrezas.

Al Instituto Mexicano del Seguro Social por los conocimientos y experiencias adquiridos en estos 4 años.

Al Dr. Haiko Nellen Hummel, por ser ejemplo de sencillez, humanismo y excelencia en medicina.

Al Dr. Oscar Orihuela Rodríguez por su confianza en la elaboración de este proyecto.

Al Dr. Ramón Paniagua Sierra por compartir las instalaciones y equipo de laboratorio, en pro de mejorar la investigación en nuestro hospital

A los médicos de base del servicio de Medicina Interna del Hospital Especialidades CMN SXXI, por el impulso otorgado para ser cada día mejor.

Al personal de laboratorio de la Unidad de Investigación en Enfermedades Nefrológicas por el apoyo recibido durante la elaboración de este proyecto.

INDICE.

	PÁGINA
RESUMEN	1
INTRODUCCION.....	3
JUSTIFICACION.....	15
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	16
OBJETIVO.....	17
MATERIAL Y METODOS.....	18
RESULTADOS.....	25
DISCUSION.....	33
CONCLUSIONES.....	35
ANEXOS.....	36
BIBLIOGRAFÍA.....	39

RESUMEN.

INTRODUCCIÓN: La prevalencia actual de diabetes mellitus es cerca de 7.5%. Existe una relación definida entre diabetes mellitus y cardiomiopatía, manifestada a través de disfunción diastólica o trastornos de relación ventricular, alteración que constituye la principal manifestación ecocardiográfica de cardiomiopatía diabética. Otra complicación de los pacientes con diabetes mellitus lo constituye la neuropatía autonómica que se encuentra en gran relación con isquemia miocárdica silente y riesgo de muerte súbita. La variabilidad de la frecuencia cardiaca actualmente se considera un marcador útil en el abordaje de pacientes con sospecha de neuropatía autonómica.

OBJETIVO: Determinar el comportamiento de la variabilidad de la frecuencia cardiaca en pacientes diabéticos tipo 2 con y sin disfunción diastólica

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó un estudio transversal captando pacientes diabéticos tipo 2 de la consulta externa. Después de obtener por escrito el consentimiento informado, se registraron datos demográficos, de comorbilidad, somatometría, en suero se midieron glucosa, urea, creatinina y se realizó ecocardiograma de acuerdo a los lineamientos de la Sociedad Americana de Ecocardiografía. Se dividieron a los pacientes en dos grupos de acuerdo a la presencia de disfunción diastólica: grupo 1 constituido por 25 pacientes con disfunción diastólica y grupo 2 formado por 22 pacientes sin disfunción diastólica. Posteriormente se realizó monitoreo Holter 24 horas con subsecuente descarga de datos para análisis de los parámetros de variabilidad de la frecuencia cardiaca.

RESULTADOS: En análisis en dominio de tiempo y frecuencia de la VFC se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos. Destacando disminución de parámetros de variabilidad de frecuencia cardiaca en sujetos con disfunción diastólica como SDNN y pNN5 ($p=0.047$). Así como afección de la rama parasimpática a diferencia de los sujetos sin disfunción diastólica manifestado por diferencias significativas en los parámetros HFnu ($p=0.021$)

CONCLUSIONES: Pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y disfunción diastólica presentan alteraciones notables de la variabilidad de la frecuencia cardiaca, manifestados por disminución de parámetros estadísticos en dominio de tiempo y afección del tono parasimpático.

1. DATOS DEL ALUMNO
ANDA GARAY JUAN CARLOS. 044 55 35 22 23 20 UNAM FACULTAD DE MEDICINA ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA 097144678
2. DATOS DEL ASESOR
ORIHUELA RODRIGUEZ OSCAR
3. DATOS DE LA TESIS.
“VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y DISFUNCIÓN DIASTÓLICA”. PÁGINAS: 52 AÑO: 2009.

INTRODUCCIÓN.

En décadas pasadas la diabetes mellitus se consideraba una enfermedad de menor importancia a nivel mundial, no obstante desde hace 2 décadas se ha visto un incremento explosivo en el número de nuevos casos con dicha enfermedad, producto de pronunciados cambios en el ambiente, comportamiento humano y estilos de vida que han acompañado al fenómeno de globalización¹. Este comportamiento es preocupante, en el año 2001 se estimaba a nivel mundial una población total de 150 millones de personas con diabetes mellitus, para el 2010 y 2030 se espera aproximadamente 200 y 300 millones de personas con esta enfermedad respectivamente, lo que significa un incremento real de 122%². Respecto a la prevalencia a nivel mundial se espera un incremento de 4.0 a 5.4% entre 1995 y 2025, siendo más alta en países en vías de desarrollo con 3.3 a 4.9%. Los 10 países con mayor número de población diabética en el año de 1995 fueron India, China y EUA, nuestro país queda ubicado en el noveno lugar con 3.8 millones de diabéticos. Referente a la estimación para el año 2025 no hay modificaciones respecto a los tres primeros lugares, sin embargo, México ascenderá al séptimo lugar con 11.5 millones de diabéticos^{1,2}.

Esta tendencia es reflejada en las cifras arrojadas por el INEGI en 2002, donde se establecen las principales causas de muerte en población mayor de 60 años, destacando enfermedades del corazón con 22.5% y diabetes mellitus con 14.9%³. En las cifras de morbilidad hospitalaria se presenta un comportamiento semejante ocupando el primer lugar enfermedades cardiovasculares con 17.7% de los casos atendidos y en cuarto lugar diabetes mellitus con una cifra cercana al 9.2%⁴. En el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) la diabetes mellitus fue responsable del 5% de las consultas otorgadas en Unidades de Medicina Familiar durante el 2002, generando 62,745 egresos y 17,042 defunciones equivalente al 18% del total de las defunciones en la institución. Además, ocupó el primer lugar como causa de muerte en

mujeres y fue responsable del 20% en este grupo, mientras que en la población masculina se ubica en el segundo lugar y es responsable de 15% de las defunciones⁵. En México se estima que el costo de atención médica a paciente diabéticos oscila entre 5 y 14% de los gastos dedicados a la asistencia médica. Específicamente en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) el gasto anual de la atención a los enfermos excedió los 2000 millones de pesos en el periodo comprendido de 1992 a 1997 ⁶.

La diabetes mellitus tipo 2 es una compleja enfermedad caracterizada por hiperglucemia, resistencia a la insulina y grados variables de deficiencia de insulina. Los pacientes con esta patología tienen un riesgo elevado de mortalidad cardiovascular, infarto del miocardio no fatal y evento vascular cerebral. Este comportamiento obedece a la asociación concomitante con otros factores de riesgo cardiovascular como lo es hipertensión arterial sistémica, obesidad y dislipidemia⁷. Diversos estudios han reportado que aproximadamente 45% de adultos con diabetes llegan a tener enfermedad arterial coronaria, comparando con 20% de sujetos sin diabetes, además, los pacientes de mediana edad con diabetes tienen un riesgo anual de enfermedad cardiovascular del 2-5%⁸. Durante la revisión de la literatura médica destaca la asociación significativa de diabetes mellitus con insuficiencia cardiaca, como lo colaboran The Framingham Study, United Kingdom Prospective Diabetes Study, Cardiovascular Health Study y Euro Heart Failure Surveys. Todos ellos sugieren que la presencia de diabetes incrementa de manera independiente el riesgo de desarrollar falla cardiaca, además, establecen una asociación de mal pronóstico efectuada entre el mal control glucémico y datos de insuficiencia cardiaca ⁹.

El concepto de miocardiopatía diabética surge en la década de los 70 cuando Robler y colaboradores reportan en la autopsia de 4 pacientes con nefropatía diabética la presencia de dilatación del ventrículo izquierdo, hipertrofia y fibrosis miocárdica,

estableciendo la asociación de los cambios encontrados con hiperglucemia. Bajo este concepto se asume que la miocardiopatía diabética es la presencia de alteraciones funcionales y estructurales del miocardio en ausencia de enfermedad arterial coronaria, hipertensión y enfermedad valvular significativa^{9,10}. Los mecanismos que intervienen en la patogénesis del deterioro de la función ventricular son múltiples destacando los siguientes:

Alteración de la homeostasis del calcio. Los mecanismos involucrados en la alteración del balance del calcio que ocurren en pacientes diabéticos obedecen a una marcada reducción de la actividad de ATPasas, evento que disminuye el flujo intracelular de calcio. Además, se han demostrado alteraciones en el almacenamiento de calcio por parte del retículo sarcoplásmico, disminución de la actividad de intercambiadores iónicos como la bomba Na^+/Ca^+ y Ca/ATPasa a nivel del sarcolema¹¹.

Alteraciones en el metabolismo de ácidos grasos. En sujetos no diabéticos la energía requerida por el miocardio proviene de manera equivalente tanto del metabolismo de la glucosa como de ácidos grasos libres, a diferencia de los pacientes diabéticos cuyo uso de glucosa se encuentra notablemente disminuido presentándose un incremento compensador de la beta oxidación de ácidos grasos¹². El exceso de ácidos grasos favorece la acumulación de lípidos a nivel miocárdico promoviendo lipotoxicidad. La presencia de ácidos grasos libres inhiben la enzima piruvato deshidrogenasa, lo cual altera la producción de energía y ocasiona la acumulación de productos glucolíticos intermedios y cerámidas que favorecen la apoptosis. En conjunto, se han reportado productos intermedios del metabolismo de ácidos grasos que ocasionan daño en los miocitos a través de la quelación de calcio¹³.

Incremento de apoptosis. Existe evidencia que sugiere la presencia de hiperglucemia persistente como causa y elemento generador de la producción de especies reactivas de oxígeno, elementos que contribuyen a acelerar la apoptosis, además, la presencia de hiperglucemia favorece la glucosilación de p53 y un incremento excesivo en la síntesis de angiotensina II ¹⁴.

Incremento de necrosis miocárdica y fibrosis. A nivel histológico la miocardiopatía diabética se caracteriza por fibrosis miocárdica y depósito de colágeno a nivel intersticial y perivascular, en conjunto con cambios en el endotelio capilar y evidencia de engrosamiento de lámina basal ¹⁵. Dentro de este rubro, uno de los mecanismos que más se han abordado es el impacto que tienen los productos terminales de glucosilación avanzada en la rigidez miocárdica, disfunción endotelial y formación de placa aterosclerótica, como lo demuestra un artículo publicado en Diabetes Care en 1999¹⁶ donde se establece la relación entre los niveles séricos de productos terminales de glucosilación avanzada y cambios ecocardiográficos sugerentes de disfunción ventricular. En este estudio se encontró una correlación positiva entre niveles séricos elevados de dichos productos y alteraciones en el tiempo de relajación isovolumétrica y diámetro del ventrículo izquierdo durante la diástole. Con respecto a los parámetros en sístole no se encontró una relación significativa, concluyendo que el incremento en suero de estos compuestos se relacionan estrechamente con rigidez miocárdica y disfunción diastólica ^{9,14}.

Hasta el momento hemos comentado los principales cambios histopatológicos que ocurren en la cardiomiopatía por diabetes, sin embargo, es prioritario exponer la forma en que se determinan estos cambios en la práctica clínica. Para ello debemos tomar en cuenta 2 elementos importantes, es decir, la detección de anormalidades miocárdicas y la exclusión de otras causas que puedan contribuir a cardiomiopatía. Actualmente las técnicas de imagen no invasivas como la ecocardiografía y

resonancia magnética nuclear han demostrado ser una excelente herramienta para la detección de cambios estructurales comunes en la cardiomiopatía diabética distinguiéndose dos principales: hipertrofia cardiaca y disfunción diastólica del ventrículo izquierdo con o sin disfunción sistólica⁹.

En la revisión de la literatura médica no existe un consenso internacional que precise la definición por imagen de cardiomiopatía diabética, en la última década han surgido infinidad de estudios con el objetivo de definir y caracterizar los principales hallazgos ecocardiográficos encontrados en la población diabética, en el año 2001 Poirier y cols¹⁷ analizan a 46 hombres con DM de 38 a 67 años de edad encontrando disfunción diastólica en 32% y en forma agregada 28% con patrón de llenado pseudonormalizado ante maniobras de Valsalva. Con este mismo enfoque Boyer¹⁸ y cols estudian una población de 61 pacientes con DM, presión arterial normal y ausencia de síntomas, encontrando disfunción diastólica en cerca del 75% de la población estudiada con diferentes métodos ecocardiográficos, como el doppler que detectó disfunción diastólica en más del 63% de los casos. Evidencia que nos hace considerar que las manifestaciones de cardiomiopatía diabética se pueden detectar de manera temprana en pacientes diabéticos asintomáticos, favoreciendo una intervención temprana con el fin de evitar la progresión a insuficiencia cardiaca.

Disfunción Diastólica.

Existen cuatro etapas que constituyen la fase diastólica del ciclo cardiaco¹⁹.

- **1ª Etapa: tiempo de relajación isovolumétrica**, es el periodo comprendido entre el cierre de la válvula aórtica y apertura de la válvula mitral. Durante este periodo la presión intraventricular cae a un ritmo rápido, mientras que el volumen ventricular se mantiene constante.
- **2ª Etapa: fase de llenado rápido**. Producto de la caída de la presión intraventricular, ocurre apertura de la válvula mitral, resultando un rápido

incremento del volumen ventricular. Esta fase depende completamente de la relajación ventricular y complianza de la cámara.

- **3ª Etapa: fase de llenado pasivo (diástasis)**, en esta fase la presión de aurícula y ventrículo izquierdo son casi iguales. Fenómeno que depende de la complianza ventricular y frecuencia cardiaca.
- **4ª Etapa: fase de sístole auricular**. Es un proceso activo que contribuye con aproximadamente 15% del llenado ventricular en sujetos sanos. Depende de la complianza ventricular, función de la aurícula izquierda e integridad del sistema de conducción.

Existen 2 determinantes de la función diastólica, estas son la relajación y complianza ventricular. La relajación ventricular es un proceso complejo dependiente de energía durante el cual los elementos contráctiles son desactivados y las miofibrillas retornan a su longitud original. Este puede ser ejemplificado con la duración de la disminución de la presión en el ventrículo izquierdo después de la sístole²⁰. En enfermedades que cursan con trastornos de la relajación ventricular el llenado ventricular rápido se afecta completamente generando una respuesta compensatoria por parte de la aurícula izquierda. El segundo determinante es la complianza ventricular, que describe las propiedades pasivas del ventrículo izquierdo durante el flujo sanguíneo a través de la válvula mitral, en este periodo se establecen múltiples interacciones incluyendo relajación ventricular, succión diastólica, llenado pasivo, integridad pericárdica y fuerzas viscoelásticas del miocardio²¹. Las alteraciones en la complianza repercuten en el volumen de llenado ventricular e incrementan las presiones de llenado, pese a un volumen pequeño²². Así, en la disfunción diastólica existe una anormalidad en la relajación del ventrículo izquierdo, alterando la fase de relajación isovolumétrica y llenado ventricular rápido. Esos cambios crean una relación anormal entre la presión del ventrículo izquierdo y el volumen, de forma que elevadas presiones de llenado son

necesarias para mantener un volumen telediastólico normal y gasto cardiaco conservado²³.

El gradiente de presión transmitral es la diferencia de presión entre aurícula y ventrículo izquierdo, variable que determina de forma indirecta el patrón de llenado ventricular. Por ello, una relajación ventricular rápida genera un gradiente de presión transmitral elevado, resultando una mayor proporción de llenado ventricular rápido y menor llenado en la diástole auricular. Por el contrario, ante relajación ventricular lenta la proporción de llenado ventricular temprano declina, aumentando la proporción de llenado diastólico final con una mayor dependencia de la contracción auricular²⁴. En el abordaje del flujo transmitral doppler se determinan 4 variables principales:

- La onda creada por la velocidad del flujo transmitral en la fase temprana de la diástole (**onda E**).
- La onda producida por la velocidad del flujo transmitral en la fase tardía de la diástole (**onda A**).
- El **tiempo de desaceleración** en la fase de llenado ventricular rápido (DT) cuyo valor normal es <200ms.
- La relación entre onda E/A.

Se han identificado tres patrones anormales de llenado en pacientes con disfunción diastólica²⁵.

- **Disfunción diastólica leve**, la alteración primaria radica en una relajación anormal, produciéndose un incremento compensador de la velocidad de flujo por contracción auricular. Se reporta onda E disminuida y onda A aumentada, con relación E/A <0.75. El tiempo de desaceleración es prolongado.
- **Disfunción diastólica moderada o patrón pseudonormalizado**, la complianza ventricular se encuentra reducida, favoreciendo un incremento de la presión de aurícula izquierda como fenómeno compensador. Existe relación E/A normal, pero DT reducido.

- **Disfunción diastólica severa o patrón restrictivo**, existe disminución severa de la complianza, asociado a incremento de presión de AI. Resulta onda E muy alta, onda A baja, disminución significativa de DT y la relación E/A es mayor de 1.5.

Neuropatía autonómica.

Una de las múltiples complicaciones que se presentan en la diabetes mellitus y que son poco detectadas, pese a que guardan estrecha relación con la función cardiovascular es la disfunción autonómica, misma que se ha propuesto como elemento generador de la disfunción diastólica, fundamentado por los hallazgos de estudios de laboratorio que sugieren que a lo largo del tiempo, los pacientes diabéticos presentan alteraciones en la expresión de receptores adrenérgicos y alteraciones en los niveles de catecolaminas a nivel miocárdico. Además, del incremento en la expresión de receptores beta 1 que favorecen mayor evento de apoptosis, fibrosis, hipertrofia e incluso alteración de la función miocárdica²⁶. Continuando sobre el mismo punto, la neuropatía autonómica diabética es una causa frecuente de morbilidad y mortalidad en individuos, está caracterizada por degeneración neurológica generalizada que afecta a las fibras pequeñas con actividad simpática y parasimpática²⁷. Estas anormalidades pueden ocurrir en etapas tempranas de la evolución de la diabetes mellitus, siguiendo con deterioro progresivo y gradual, por lo que su detección temprana es de suma importancia para estratificar el riesgo, asumir medidas terapéuticas y evitar la progresión a cardiomiopatía. Justamente, a través del estudio de la variabilidad de la frecuencia cardíaca se puede detectar de manera temprana las alteraciones autonómicas en los pacientes diabéticos.

En 1999 Ziegler y cols ²⁸ examinaron la asociación de mortalidad y disfunción autonómica cardiovascular reportando mortalidad del 27% en sujetos con alteraciones de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) sugerentes de disfunción autonómica, comparado con 5% de la población diabética sin alteraciones. Un

reciente metanálisis de 15 artículos, publicado por Maser y cols²⁹ demuestran que existe una estrecha asociación entre disfunción autonómica cuantificada a través de variabilidad de la frecuencia cardíaca y un incremento en el riesgo de isquemia miocárdica silente. Asimismo, el riesgo relativo para mortalidad en neuropatía autonómica fue de 3.45 (IC 95% 2.66-4.47), a diferencia de los sujetos sin disautonomías con RR de 1.20 (1.01-1.41 p=0,003).

Los mecanismos por el cual la disfunción autonómica en pacientes diabéticos conlleva a un incremento en la mortalidad es desconocida. Existen múltiples referencias, un grupo de ellas refiere incremento del intervalo QT que predispone a la ocurrencia de arritmias ventriculares malignas como torsades de pointes y muerte súbita. Resultados del estudio europeo EURODIAB-IDDM³⁰ apuntan que en pacientes con alteraciones en la variabilidad de la frecuencia cardíaca tiene en mayor porcentaje prolongación del intervalo QT corregido en relación a aquellos sin complicaciones. Sin embargo, los investigadores del estudio de neuropatía diabética en Rochester³¹, encontraron en los casos de muerte súbita datos de afección coronaria y disfunción ventricular izquierda, sugiriendo que la disautonomía no es un factor independiente de muerte súbita, sino un factor contribuyente, que al conjuntarse con otras alteraciones como disfunción diastólica favorecen este fatal desenlace.

Existe una asociación entre neuropatía autonómica y disfunción diastólica, documentada principalmente en diabetes mellitus tipo 1, fenómeno también relacionado con elevada mortalidad y morbilidad³². En dichos pacientes existe una alteración vagal que genera la sobreactividad del tono simpático y disminución de la porción parasimpática favoreciendo la actividad del sistema renina angiotensina aldosterona, incremento de frecuencia cardíaca y resistencia vascular periférica que como se ha presentado interviene en el desarrollo de disfunción del ventrículo izquierdo³³. Esta hiperactividad simpática en conjunto con denervación miocárdica

regional disminuye el flujo sanguíneo coronario de reserva y favorece las alteraciones funcionales a nivel miocárdico.

Variabilidad de Frecuencia Cardíaca.

La variabilidad de la frecuencia cardíaca, es la variación del periodo comprendido entre latidos consecutivos, condición que depende de estímulos internos y externos. Es también, el reflejo de la habilidad del corazón para adaptarse a un medio en constante cambio. En condiciones normales la variabilidad normal depende de la actividad reguladora del sistema nervioso autónomo ³⁴.

El sistema nervioso autónomo esta constituido por un componente simpático y parasimpático. La actividad rítmica y por separado de ambos componentes, modulan los intervalos RR en el electrocardiograma resultando variaciones en la frecuencia. La actividad simpática es asociada con un rango de baja frecuencia (0.04-0.15 Hz), mientras que la actividad parasimpática se asocia a elevados rangos de frecuencia (0.15-0.4 Hz) ³⁵.

Métodos de cuantificación de variabilidad de frecuencia cardíaca. La variabilidad de la frecuencia cardíaca puede ser calculada a partir de cualquier señal que identifique una fase dada del ciclo cardíaco, por ejemplo: ruidos cardíacos, imágenes ecocardiográficas, doppler y otras formas de registro de la actividad cardíaca. Sin embargo, el electrocardiograma es la herramienta más utilizada debido a la amplia difusión y a la capacidad de proveer registros con referencias muy exactas en el tiempo como son las ondas del complejo QRS. Por esta razón, es frecuente que se identifiquen los intervalos entre latidos como intervalos RR o también llamados intervalos NN (normal-normal), lo que apunta que para el cálculo de la variabilidad de la FC se utilizan ondas R “normales” entendiendo como tales sólo aquellas de origen sinusal ³⁶

De acuerdo a la relación del período de estudio los métodos de registro pueden ser de pocos minutos (5 a 10) o de varias horas. El método más adecuado para análisis de variabilidad de FC es el estudio Holter de 24 horas ya que incluye las variaciones establecidas de acuerdo al ritmo circadiano³⁷. Para la evaluación numérica de la variabilidad de FC se han ensayado una larga serie de índices que se agrupan según la forma de análisis comentaremos algunos de los más importantes.

Índices Estadísticos³⁸.

Pueden ser divididos en dos clases: 1) Aquellos derivados de la cuantificación directa de intervalos NN o frecuencia cardíaca instantánea y 2) los derivados de las diferencias entre intervalos NN.

- SDNN. Es un índice muy usado y de simple definición, es decir, es la desviación estándar de todos los intervalos R-R en la muestra, se expresa en milisegundos (ms). Esta determinación refleja todos los componentes cíclicos responsables de la variabilidad.
- rMSSD. Muy similar al anterior, pero sustituye la resta de cada intervalo de la media, por la resta de dos intervalos adyacentes. Eso hace que sea un índice muy útil para evaluar cambios rápidos de la variabilidad de la FC. Se obtiene con la raíz cuadrada de las medias de las diferencias al cuadrado de intervalos NN sucesivos.
- SDANNi. Es la media de todas las desviaciones estándar de todos los intervalos RR en un intervalo de 5 minutos, se expresa en ms.
- pNN50. Es el porcentaje de intervalos R-R sucesivos los cuales son mayores de 50 ms.
- VK. Desviación estándar x 100/ el valor promedio de todos los intervalos RR.

Índices en el ámbito de la frecuencia (Análisis Espectral) .Permite descomponer las variaciones de la frecuencia cardiaca en componentes oscilatorios y definir la amplitud y las frecuencias de estos componentes. El espectro se divide en bandas de frecuencia y sobre esta base se estima la densidad espectral de cada banda 2 y 50. Las observaciones y experimentos clínicos han dados componentes de alta frecuencias (HF de 0.15 a 0.4 Hz) mismos que traducen una influencia vagal. Los componentes de baja frecuencia (LF 0.04-0.15 Hz) son considerados efecto de la actividad simpática. Las regiones de muy baja frecuencia oscilan entre 0.003 a 0.04 Hz, finalmente el espectro de ultra baja frecuencia (ULF) comprenden frecuencias entre 0.0001 a 0.003 Hz

JUSTIFICACIÓN.

Es preocupante el ascenso de población con diabetes mellitus tipo 2, tanto a nivel nacional como internacional. Lo que conlleva a un incremento en los índices de morbi-mortalidad en la población general, principalmente de origen cardiovascular. En nuestro país la prevalencia actual de DM2 se acerca al 7.5%. Se ha establecido claramente la relación entre diabetes mellitus 2 y cardiomiopatía. La disfunción diastólica es la principal manifestación ecocardiográfica de cardiomiopatía diabética cuya detección se puede realizar de manera temprana pese a la ausencia de síntomas, esto con objeto de mejorar el manejo integral de la enfermedad de base y evitar la progresión a insuficiencia cardíaca.

Por otra parte, la neuropatía autonómica es una complicación frecuente en población diabética y poco diagnosticada, pese a la fuerte relación establecida con isquemia miocárdica silente y riesgo de muerte súbita. Existen múltiples pruebas para abordaje de este trastorno, sin embargo, el estudio de variabilidad de la frecuencia cardíaca en 24 horas, representa un método seguro y práctico, cuyos resultados son determinantes de buen o mal pronóstico en la población diabética. Son pocos los estudios que establecen la asociación de disfunción diastólica con variabilidad de la frecuencia cardíaca, estos se han realizado únicamente en población con diabetes mellitus tipo 1. En pacientes con diabetes mellitus tipo 2 no existen suficientes estudios que sustenten la relación de disfunción diastólica y variabilidad de la FC, por lo que conocer y establecer la relación entre estas dos variables puede de gran utilidad en el abordaje y manejo integral de estos pacientes.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es el comportamiento de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con y sin disfunción diastólica?

¿Existe diferencia en los parámetros de variabilidad de frecuencia cardíaca en sujetos diabéticos con disfunción diastólica y sin ella?

¿Qué tipo de alteraciones en la variabilidad de la frecuencia cardíaca predominan en sujetos diabéticos con disfunción diastólica?

OBJETIVOS.

Determinar el comportamiento de la variabilidad de la frecuencia cardiaca en pacientes diabéticos tipo 2 con y sin disfunción diastólica.

Determinar la relación que existe entre los diversos parámetros de disfunción diastólica y variabilidad de la frecuencia cardiaca.

MATERIAL Y METODOS.

1. **Diseño de estudio:** Estudio clínico, transversal, descriptivo.
2. **Universo de estudio:** Pacientes con diabetes mellitus tipo 2, atendidos en los diferentes servicios del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social.

3. **Variables:**

a) **Variables Independientes:**

- **Diabetes mellitus tipo 2, tiempo de evolución:**

- **Definición conceptual:** Tiempo transcurrido desde la fecha del diagnóstico hasta el momento actual.
- **Definición operacional:** El tiempo transcurrido en años de acuerdo lo referido por el paciente durante el interrogatorio.
- **Tipo de variable:** Cuantitativa continua.

b) **Variables Dependientes:**

- **Disfunción diastólica:**

- **Definición conceptual:** Síndrome que se caracteriza por un inadecuado llenado del ventrículo izquierdo, en el contexto de una función ventricular sistólica conservada. Debido a la incapacidad de las miofibrillas de volver rápida y completamente a su longitud de reposo, generando una incapacidad del ventrículo izquierdo de recibir volumen sanguíneo a presiones normales, con un llenado ventricular lento e incompleto salvo que sea compensado por la aurícula izquierda.
- **Definición operacional:** Existe disfunción diastólica cuando se evidencia por ecocardiografía lo siguiente: Función sistólica del ventrículo izquierdo conservada FEVI>45%. Evidencia de alteraciones

en el patrón de relajación o llenado ventricular manifestado por relación de la onda E/A: en menores de 50 años <1 , en mayores de 50 años <0.5 . Tiempo de desaceleración en < 50 años >220 ms. En mayores de 50 años >280 ms. Tiempo de relajación isovolumétrica en menores de 30 años >92 , personas de 30 a 50 años >100 y mayores de 50 años >105 .

- **Tipo de variable:** cualitativa nominal.
- **Nivel de medición:** Disfunción diastólica presente o ausente.

- **Variabilidad de la Frecuencia Cardiaca.**

- **Definición conceptual:** es la variación sobre el tiempo del periodo comprendido entre latidos consecutivos.

- **Definición operacional:** Con los datos obtenidos en grabación electrocardiográfica continua mediante Holter, se efectuó análisis de la variabilidad en el dominio de tiempo y frecuencia. El análisis en el dominio de tiempo incluye: promedio de todos los intervalos RR, desviación estándar de los intervalos RR (SDNN), desviación estándar de los intervalos RR medidos cada 5 minutos (SDANN) valor normal >100 , la raíz cuadrada de las diferencias entre intervalos sucesivos (rMSSD). Valor normal 17 a 15 mseg El porcentaje de latidos que varía más de 50mseg del precedente (pNN50), valor normal 10 a 20%. El análisis del dominio de frecuencias se realizó en ventanas de 5 minutos para obtener el espectro total con frecuencias que se clasificaron como sigue:

- Espectro de muy bajas frecuencias de 0.01 a 0.04 Hz (VLF).
 - Espectro de bajas frecuencias de 0.04 a 0.15 Hz (LF).
 - Espectro de altas frecuencias de 0.15 a 0.4 Hz (HF). Se estableció la clasificación de Baja frecuencias (BF) aquellas con < 150 mHz y altas

frecuencias aquellas (AGF) con >150 mHz. Para establecer la relación BF/AF cuyo resultado >1 indican predominio parasimpático y < 1 predominio simpático.

4. Selección de la muestra.

Para el cálculo de la muestra se utilizó el programa estadístico Power and Precision para Windows versión 2.0, utilizando la diferencia de las medias encontradas en la variabilidad de la frecuencia cardíaca en población diabética y sana. Con significancia alfa de 0.050 y nivel de confianza de 95%. Requiriendo 10 pacientes de cada grupo para demostrar la diferencia esperada en la variabilidad de la frecuencia cardíaca en población diabética con y sin disfunción diastólica.

5. Criterios de selección

- Inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, adscritos al HE CMN SXXI.
- Pacientes con depuración de creatinina calculada igual o mayor de 30ml/min.
- Pacientes con vigencia de derechos institucionales.
- Pacientes que acepten participar en estudio con firma de consentimiento informado.

- **No Inclusión.**

- Presencia de enfermedad renal crónica con tratamiento sustitutivo (diálisis o hemodiálisis).
- Presencia de enfermedad maligna.
- Pacientes con hipertensión arterial sistémica.

- Pacientes con enfermedad psiquiátrica, discapacidad mental que pudiera interferir con la habilidad del paciente para apegarse a los procedimientos del protocolo.

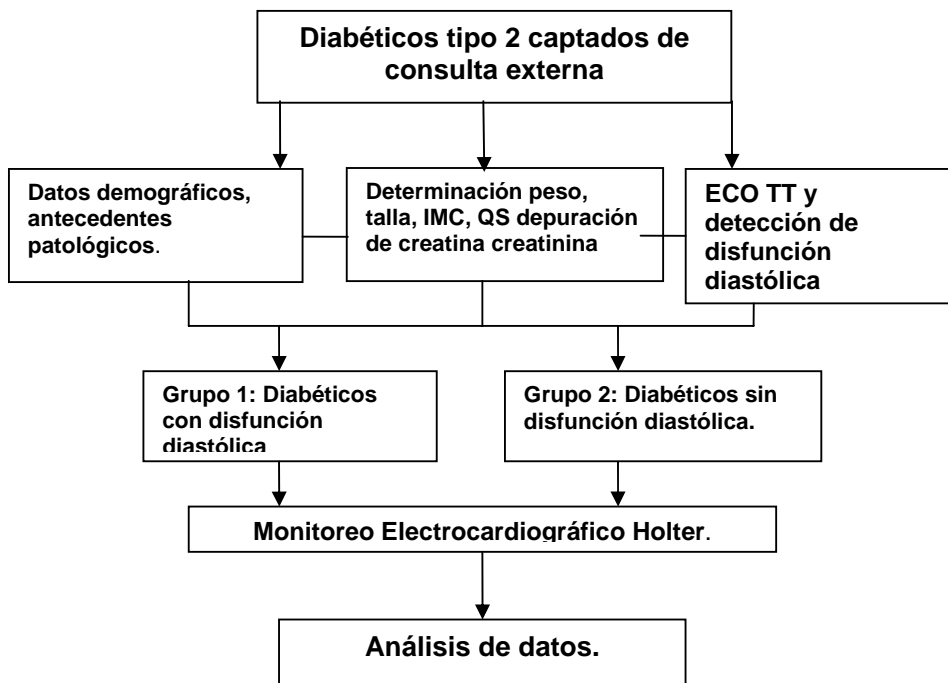
- **Exclusión.**

- Pacientes que decidan no continuar participando en el estudio.
- Pacientes que interrumpan o no concluyan el estudio.

6. Procedimiento:

Se captaron pacientes de la consulta externa de cardiología, medicina interna y valoración preoperatoria con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2. Se solicitó su participación en el estudio a través de consentimiento informado por escrito, una vez captados se obtuvieron datos demográficos, antecedentes heredofamiliares, antecedentes personales no patológicos y patológicos, así como duración de DM 2 y otras enfermedades concomitantes y el tratamiento farmacológico recibido. Se determinó peso, talla, índice de masa corporal (IMC), así como cuantificación de glucosa, urea y creatinina sérica, con posterior cálculo de depuración de creatinina por fórmula de Cockcroft.

Se realizó ecocardiograma transtorácico en reposo para documentar la presencia de disfunción diastólica y clasificar a los pacientes de acuerdo a esta alteración, posteriormente se colocó monitoreo electrocardiográfico tipo Holter 24 horas y una finalizado dicho periodo se procedió a realizar descarga de datos arrojados por el monitoreo. **Esquema 1.**



Esquema 1.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se utilizó para el análisis, el paquete estadístico SPSS en su versión 17.0. Se realizará estadística descriptiva calculando media y desviación estándar así como proporciones para variables demográficas. Por medio de un análisis pareado (prueba t de Student) se determinó la significancia para cada indicador, considerando un valor de $p < 0.05$ como significativo. En el caso de variables nominales se determinó frecuencias absolutas y porcentajes, asimismo para determinar nivel de p en dichas variables se utilizó prueba de Chi-cuadrada. Para la determinación de la relación entre diversas variables de tipo cuantitativo se realizó correlación bivariada con prueba de Pearson con niveles de p significativos por debajo de 0.05 y 0.01.

CONSIDERACIONES ÉTICAS.

El presente estudio, cumple con los principios básicos de Investigación en Humanos de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud y al Reglamento Nacional General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y con la declaración de Helsinki de 1975, enmendada en 1989.

Para la inclusión al estudio, el paciente declaró por escrito su consentimiento con información previa del procedimiento diagnóstico, así como de los objetivos de la realización del mismo. Los estudios de gabinete que se realizaron (electrocardiograma, radiografía de tórax, ecocardiograma y monitoreo Holter de 24 horas) son estudios de tipo no invasivos que no presentan riesgos para la vida de los pacientes.

La información obtenida de este proyecto, puede repercutir en beneficios terapéuticos y de conducta a seguir en este grupo de pacientes y en pacientes futuros en cuanto diagnóstico y tratamiento oportuno.

RECURSOS PARA EL ESTUDIO.

a) Recursos humanos:

- Los pacientes fueron referidos de la consulta externa de cardiología, medicina interna y valoración preoperatoria.
- El personal médico, enfermería y técnico del servicio de cardiología del HE CMN SXXI.
- Médico de base del servicio de cardiología y residente de Medicina Interna.
- La colocación de monitoreo Holter y descarga de datos al sistema de computo, se realizó por investigadores de la unidad de investigación en enfermedades nefrológicas. Laboratorio C. HE CMN SXXI.

b) Recursos materiales:

- Ecocardiógrafo con modalidades M, bidimensional, Doppler; Phillips iE33 transductor de 35 MHz
- Monitoreo Holter.

b) Recursos financieros.

- Los propios de la Institución y de los Investigadores.

RESULTADOS

Características de la población de estudio

Se incluyeron un total de 47 pacientes diabéticos tipo 2, en base a los hallazgos ecocardiográficos se establecieron dos grupos. El grupo 1 integrado por 25 pacientes con disfunción diastólica y grupo 2 con 22 pacientes sin alteraciones de la relajación ventricular. La edad media del grupo 1 fue de 54.2 ± 7.8 y en el grupo 2 de 51.8 ± 6.5 . El grupo perteneciente a disfunción diastólica se constituyó de 9 hombres (36%) y 16 mujeres (64%), mientras que en el grupo 2 se presentaron 6 hombres (27.3%) y 16 mujeres (72.7%). El tiempo de evolución de la DM2 fue de 13.6 ± 7.7 para el grupo 1, mientras que en el grupo 2 fue de 10.5 ± 11.9 .

Referente a la presencia de complicaciones crónicas se presentaron en 15 pacientes (60%) del grupo 1, mientras que en el grupo 2 únicamente en 12 pacientes (54%). La complicación más frecuente en ambos grupos fue retinopatía diabética con 15 pacientes en el grupo 1 y 12 en el grupo 2 correspondiendo al 60% y 54% de la población total respectivamente.

En relación a las medidas antropométricas no se presentó diferencia entre peso, talla, IMC y relación cintura/cadera en ambos grupos. El sedentarismo se presentó en 72% del grupo 1 y 59.1% del grupo 2. (Tabla 1).

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con y sin disfunción diastólica.

Variable	Grupo 1. (n=25)	Grupo 2. (n=22)	Valor p.
Edad (años)	54.2 ± 7.8	51.8 ± 6.57	0.252
Hombres	9 (36)	6 (27.3)	0.522
Mujeres	16 (64)	16 (72.7)	0.532
TE DM2. (años)	13.68 ± 7.7	10.5 ± 11.9	0.279
Complicaciones DM2	15 (60)	12 (54.5)	0.706
Retinopatía	15 (60)	12 (54.5)	0.706
Neuropatía	3 (12)	0 (0)	0.093
Nefropatía	4 (16)	1 (4.5)	0.204
Antropometría.			
Peso (Kg)	66.9 ± 11.9	67.3 ± 7.0	0.835
Talla (cm)	155.3 ± 7.0	155.6 ± 9.8	0.894
IMC (Kg/m ²)	27.5 ± 4.5	28 ± 4.2	0.722
Cint/Cad (cm)	0.93 ± 0.77	0.91 ± 0.58	0.353
Sedentarismo	17 (72)	13 (59)	0.165
TAS (mm/Hg)	126.2 ± 21.2	114.8 ± 15.1	0.042
TAD (mm/Hg)	75.28 ± 10.6	71.8 ± 7.1	0.204
TAM (mm/Hg).	92.0 ± 12.7	85.8 ± 8.9	0.061

Los datos están expresados como media ± DE o como porcentaje. La determinación de p para variables cuantitativas se realizó a través de diferencia de medias, en cambio para variables cualitativas con Chi-cuadrada. TE DM2 (tiempo evolución de diabetes mellitus). IMC (índice de masa corporal). Cint/Cad (relación cintura/cadera). TAS (tensión arterial sistólica) TAD (tensión arterial diastólica) TAM (tensión arterial media).

Respecto a los elementos bioquímicos analizados en el estudio se encontró lo siguiente: en el grupo 1 una glucosa media de 179.3 ± 46.8, sin diferencia con el grupo 2 ya que presentó 188.5 ± 74. Los niveles de creatinina sérica sin diferencias

entre ambos grupos, presentando el grupo con disfunción diastólica cifras medias de 0.84 ± 0.30 y el grupo sin disfunción diastólica 0.73 ± 0.22 . De igual forma el filtrado glomerular calculado en ambos grupos no presentó diferencia significativa. (Tabla 2).

Tabla 2. Características bioquímicas de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con y sin disfunción diastólica.

Variable	Grupo 1. (n= 25)	Grupo 2. (n=22)	Valor p.
Glucosa (mg/dL)	179.3 ± 46.8	$188.5 \pm 74.$	0.608
Urea (mg/dL).	43.7 ± 11.6	35.4 ± 11.2	0.017
Creatinina (mg/Dl)	0.84 ± 0.30	0.73 ± 0.22	0.186
DCr (mL/min).	92.63 ± 32.5	104.0 ± 31.1	0.226

Los datos están expresados como media \pm DE. DCr (depuración de creatinina).

Características ecocardiográficas de los grupos.

No se presentó diferencia significativa en los diámetros internos ventriculares en ambos grupos, al igual que en la determinación del grosor de las distintas paredes, con excepción del diámetro sistólico del septum interventricular (SSIV) cuya media en el grupo 1 fue de 15.44 ± 2.88 y en el grupo 2 de 13.55 ± 2.46 ($p=0.018$). La fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) se mantuvo sin diferencia significativa en ambos grupos, así como la fracción de acortamiento (FAC). Se detectaron en el grupo 1, 3 pacientes con insuficiencia mitral leve (12%) y en el otro grupo 2 pacientes (9%). Insuficiencia tricúspidea leve presentaron 2 pacientes fe cada grupo. El resto de los hallazgos ecocardiográficos se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3. Características ecocardiográficas en pacientes diabéticos con y sin disfunción diastólica.

Variable	Grupo 1. (n=25)	Grupo 2. (n=22)	Valor p
DDVI (mm)	45.88 ± 6.53	43.50 ± 5.70	0.193
DSVI (mm)	29.20 ± 5.68	27.50 ± 5.18	0.292
DPP (mm)	10.00 ± 2.17	10.41 ± 1.05	0.427
SPP (mm)	15.56 ± 3.11	14.86 ± 1.35	0.337
DSVI (mm)	10.68 ± 2.09	9.91 ± 1.74	0.182
SSVI (mm)	15.44 ± 2.88	13.55 ± 2.46	0.018
DVD (mm)	19.16 ± 6.53	23.82 ± 7.44	0.027
AI (mm)	37.0 ± 4.54	36.18 ± 4.93	0.550
RAo (mm)	29.64 ± 4.18	28.18 ± 4.29	0.245
VDF (mL)	100.0 ± 33.16	86.18 ± 28.54	0.134
VSF (mL)	34.10 ± 16.34	30.82 ± 14.86	0.475
VL (mL)	65.95 ± 20.22	58.23 ± 17.22	0.169
FEVI (%)	66.62 ± 7.60	68.64 ± 7.06	0.356
FAC (%)	36.36 ± 6.1	38.23 ± 5.41	0.279
GC (L/min)	5.18 ± 1.82	4.98 ± 1.52	0.680
Velocidad E (cm/s)	71.87 ± 14.8	80.81 ± 12.53	0.032
Velocidad A (cm/s).	89.62 ± 15.95	62.65 ± 18.95	0.000
Relación E/A	0.80 ± 0.13	1.37 ± 0.43	0.000
E' Dop Tisular (cm/s)	8.33 ± 2.08	10.92 ± 2.80	0.001
TRIVI (ms)	136.08 ± 18.84	132.91 ± 25.57	0.628
TD (ms)	190.24 ± 55.4	202.18 ± 40.71	0.410
Distancia ES (mm)	6.48 ± 2.10	6.45 ± 2.11	0.967
Valvulop Mitral.	3 (12)	2 (9)	0.822
Valvulop Tricusp.	2 (8)	2 (9)	0.453
Valvulop Aórtica.	1 (4)	1 (4.5)	0.662
Valvulop Pulmonar	0	0	0.788

Los valores son medias ± DE. Las cifras finales corresponden a porcentajes para establecer la existencia de diferencias en variables cualitativas se utilizó Chi-cuadrada. DDVI (diámetro diastólico del ventrículo izquierdo), DSVI (diámetro sistólico del ventrículo izquierdo), DPP (pared posterior en diástole), SPP (pared posterior en sístole), DSVI (Septum ventricular en diástole), SSVI (septum ventricular en sístole), DVD (diámetro del ventrículo derecho), AI (aurícula izquierda), RAo (raíz de aorta), VDF (volumen diastólico final), VSF (volumen sistólico final), VL (volumen latido), FEVI (fracción de eyección del ventrículo izquierdo), FAC (Fracción de acortamiento), GC (Gasto cardiaco), TRIVI (tiempo de relajación isovolumétrica del ventrículo izquierdo), TD (tiempo de desaceleración).

Análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca en dominio de tiempo.

En análisis en dominio del tiempo mostró diferencias significativas en los siguientes parámetros: la desviación estándar de los intervalos NN (SDNN) se presentó en el grupo con disfunción diastólica con una media de 89.48 ± 29.7, significativamente menor en relación al grupo de diabéticos sin disfunción diastólica con una media de 101.26 ± 44 con valor p=0.047. De igual forma, la diferencia porcentual entre intervalos NN consecutivos mayores de 50 ms (pNN50) fue diferente en ambos

grupos, siendo mayor para el grupo 2 sin disfunción diastólica con un valor medio de 6.88 ± 8.63 a diferencia del grupo 1 con disfunción diastólica que presentó un valor medio de 1.87 ± 1.99 ($p=0.007$). Respecto a otras medidas en dominio de tiempo como la media de intervalos NN, SDANN y rMSSD no presentaron diferencias estadísticamente significativas. **Tabla 4.**

Tabla 4. Diferencias en parámetros de variabilidad de frecuencia cardiaca en dominio de tiempo entre pacientes diabéticos tipo 2 con y sin disfunción diastólica.

Variable	Grupo 1. n=25	Grupo 2. n=22	Valor p.
Media NN (ms)	754.79 ± 73.15	765.13 ± 101.26	0.68
SDNN (ms)	89.48 ± 29.78	101.26 ± 44.7	0.047
SDNN-i (ms)	38.45 ± 16.6	46.74 ± 24.22	0.174
SDANN (ms)	77.08 ± 27.4	96.20 ± 40.7	0.063
r-MSSD (ms)	31.52 ± 25.34	36.88 ± 20.29	0.432
pNN50 (%)	1.87 ± 1.99	6.88 ± 8.63	0.007

Los valores son medias \pm DE. //ms (milisegundos). SDNN (desviación estándar de los intervalos NN). SDNN-i (índice de SDNN: promedio de las desviaciones estándar de los intervalos NN en un lapso de 5 minutos). SDANN-i (desviación estándar de la media de intervalos NN registrada en 5 minutos). R-MSSD (raíz cuadrada de las diferencias de intervalos sucesivos NN). p-NN50 (diferencia porcentual entre intervalos NN consecutivos > 50 ms).

Análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca en dominio de frecuencia.

En el análisis del dominio frecuencia se encontró diferencia en ambos grupos para las cifras de baja y alta frecuencia (LF, HF) expresadas en cifras absolutas de ms^2 . El grupo 1 presentó una cifra media de $281.8 \pm 210.3 ms^2$ a diferencia del grupo 2 con un promedio de $773.97 \pm 638.4 ms^2$ ($p=0.036$). En el rango de alta frecuencia se documentó predominio en el grupo sin disfunción diastólica (grupo2) en comparación con el grupo de alteraciones en la relajación ventricular ($p=0.020$). No hubo diferencia

significativa en la relación LF/HF en ambos grupos ($p=0.991$). En el espectro de alta y baja frecuencia, se realizó la conversión a unidades normalizadas, cuyo resultado presenta diferencia significativa entre los dos grupos siendo mayor el grupo 2 ($p=0.021$). (Tabla 5).

Tabla 5. Diferencias en parámetros de variabilidad de frecuencia cardiaca en dominio de frecuencia en pacientes diabéticos tipo 2 con y sin disfunción diastólica.

Variable	Grupo 1 (n=25)	Grupo 2 (n=22)	Valor p
ULF (ms ²)	1361.27 ± 4000.0	706.45 ± 833.41	0.864
VLF (ms ²)	1248.54 ± 1115.0	1709.75 ± 1721	0.456
LF (ms ²)	281.89 ± 210.39	573.97 ± 638.4	0.036
HF (ms ²)	122.41 ± 91.58	239.10 ± 222.0	0.020
Rel. LF/HF	2.47 ± 1.31	247 ± 1.33	0.961
LF (nu)	34.18 ± 18.45	51.97 ± 55.08	0.135
HF (nu)	13.87 ± 5.56	17.85 ± 5.77	0.021

Los valores son medias ± DE. ms² (milisegundos al cuadrado). ULF (espectro de ultra baja frecuencia). VLF (muy baja frecuencia). LF (Baja frecuencia). HF (alta frecuencia). NU (Unidades normalizadas).

Asociación entre variabilidad de frecuencia cardiaca, marcadores clínicos, bioquímicos y hallazgos ecocardiográficos.

Las correlaciones bivariadas entre variabilidad de la frecuencia cardiaca, marcadores clínicos, bioquímicos y hallazgos ecocardiográficos se muestran en la Tabla 6. Se encontró una relación inversa entre el tiempo de evolución de DM2 y marcadores de variabilidad como SDNN ($r= -0.320$; $p<0.05$), SDNN ($r= -0.338$; $p<0.05$), SDANNI (-

0.299; $p < 0.05$), LF ($r = -0.353$; $p < 0.05$) y HF ($r = -0.360$; $p < 0.05$). La duración de la onda A presentó una relación inversa significativa con parámetros como SDNN, SDNNi, SDANN, pNN50, VLF, LF, HF y HF un. Se presentó correlación positiva entre la duración de la onda E' por doppler tisular, E/A y parámetros de variabilidad de FC (véase tabla 6 y Fig 1).

Tabla 6. Coeficientes de correlación entre variabilidad de frecuencia cardiaca, marcadores clínicos, bioquímicos y hallazgos ecocardiográficos.

Variables	Edad	TEDM2	Glu	Cr	DCr	TD	Onda E	E' Dop Tisular	Onda A	Rel. E/A	TRIVI
Media NN	0.239	-0.011	-0.147	0.077	-0.051	0.296*	0.159	0.371*	-0.245	0.413**	0.098
SDNN	0.002	-0.320*	-0.228	0.051	-0.025	0.312*	0.020	0.469**	-0.459**	0.494**	0.031
SDNN i	-0.016	-0.338*	-0.026	0.000	0.078	0.275	0.191	0.432**	-0.372*	0.512**	-0.070
SDANN	0.022	-0.299*	-0.295*	0.052	-0.046	0.310*	-0.055	0.444**	-0.459**	0.454**	0.088
rMSSD	-0.112	-0.212	0.052	0.136	-0.020	0.045	0.135	0.197	-0.191	0.232	-0.209
pNN50	-0.244	-0.286	-0.088	-0.159	0.240	0.148	0.267	0.520**	-0.392**	0.547**	-0.042
ULF	-0.149	-0.132	0.126	0.330*	-0.106	-0.084	-0.094	-0.005	-0.040	-0.025	-0.180
VLF	-0.088	-0.307*	-0.064	0.028	0.074	0.266	0.105	0.427**	-0.375**	0.483**	0.058
LF	-0.113	-0.353*	-0.160	-0.119	0.149	0.293*	0.197	0.510**	-0.454**	0.646**	0.166
HF	-0.171	-0.360*	-0.071	-0.119	0.170	0.210	0.283	0.459**	-0.394**	0.591**	-0.076
LF/HF	0.112	-0.175	-0.053	-0.077	0.113	0.249	0.117	0.182	-0.169	0.113	-0.041
LF NU	0.028	-0.163	0.216	-0.223	0.353*	-0.020	0.263	0.091	0.173	0.028	0.057
HF NU	-0.072	0.132	0.018	-0.291	0.099	-0.129	0.300	0.152	-0.230*	0.085	0.170

* $p < 0.05$.

** $p < 0.01$

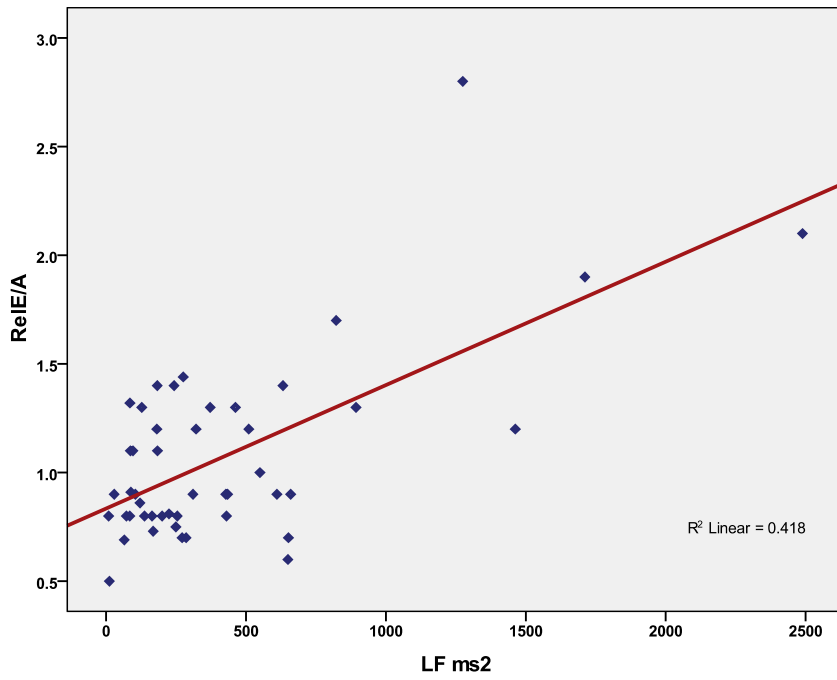
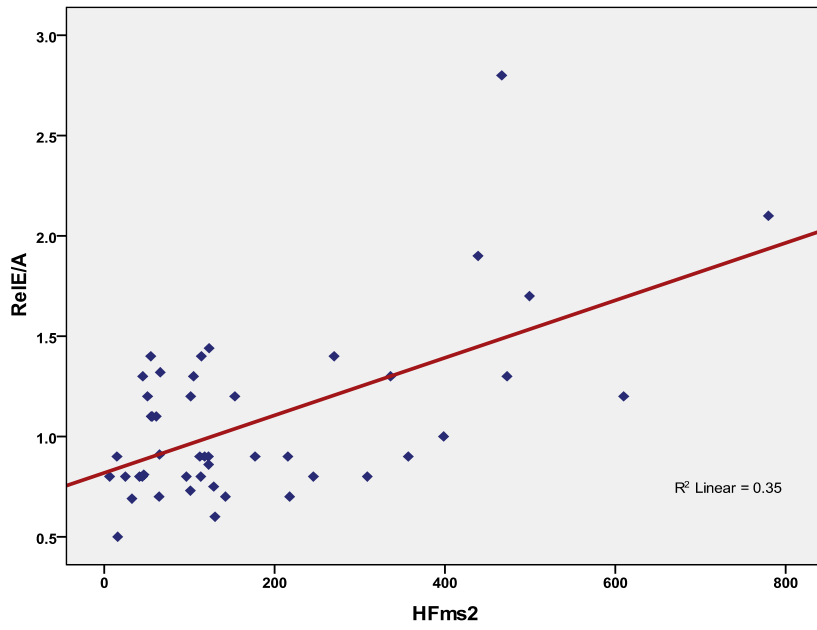


Fig. 1. Correlaciones de duración de la relación E/A con parámetros de VFC. A=HF, B= LF

DISCUSIÓN.

La automaticidad cardiaca es intrínseca al correcto funcionamiento del nodo sinoauricular, elementos como el ritmo y frecuencia dependen estrechamente de la actividad del sistema nervioso autónomo. Dentro de este rubro, en condiciones normales existe un equilibrio perfecto entre el componente simpático y parasimpático. En sujetos diabéticos la neuropatía autonómica afecta la actividad simpática y parasimpática favoreciendo alteraciones en territorios inervados y por consecuencia disminución de la variabilidad de la frecuencia cardiaca ante diversas condiciones. De tal forma que las alteraciones en la variabilidad de la frecuencia cardiaca actualmente son consideradas marcadores precoces de disfunción autonómica y predictores de isquemia silente y arritmias³⁹.

En nuestro estudio, en el análisis de la variabilidad de la FC en dominio de tiempo, los sujetos diabéticos con disfunción diastólica presentaron cifras inferiores al grupo sin disfunción diastólica, significativamente en los parámetros SDNN y pNN50. Asimismo, respecto al dominio de frecuencia el grupo de diabéticos con disfunción diastólica presentó cifras de medias inferiores en variables como LF y HF en cifras absolutas (ms²) y HF en unidades normalizadas. Estos resultados indican que en sujetos con disfunción diastólica existen notables alteraciones en la variabilidad de la frecuencia cardiaca basado en elementos como pNN50 y HF que son indicadores precisos del tono parasimpático del sistema nervioso autónomo, por lo cual se destaca que el grupo 1 tienen importante afección parasimpática. Lo anterior coincide con lo reportado por Schwartz y cols⁴⁰ destacan que los procesos de denervación autonómica del corazón ocurren de manera inicial en la porción parasimpática y posteriormente en la simpática, asociado a un riesgo aumentado en la morbilidad y mortalidad cardiovascular, la primera parte de esta aseveración queda confirmada por

los hallazgos encontrados, agregándose una nueva variable que es la presencia de disfunción diastólica.

Con los hallazgos encontrados previamente y ante la evidencia de escasos estudios que relacionen alteraciones del llenado ventricular y disfunción diastólica se analizó la relación que guardan los diferentes parámetros clínicos, bioquímicos y ecocardiográficos con variabilidad de la frecuencia cardiaca. En nuestra población encontramos que existe una asociación positiva entre la duración de la onda E' en el doppler tisular y parámetros de variabilidad como SDNN, SDNNi, SDANN, pNN50, VLF, LF y HF, hallazgos que refuerzan los datos previos en relación a la ausencia de disfunción diastólica y elevados valores de parámetros de variabilidad de la frecuencia cardiaca. Bajo este mismo punto debemos destacar que la relación E/A marca un punto esencial en el diagnóstico de disfunción diastólica, de tal forma que en nuestro estudio encontramos una relación positiva entre los valores de E/A y el incremento de variabilidad de la frecuencia cardiaca lo que respalda el hecho que la población sin disfunción diastólica presenta menor evidencia de disfunción autonómica.

En la publicación acerca de la progresión de disfunción autonómica en diabéticos tipo 2, Seung y cols ⁴¹ establecen una fuerte relación entre el tiempo de evolución de DM2 y la presencia de signos de disfunción autonómica. Tratando de establecer esta relación con parámetros de VFC, en nuestra población se encontró una relación negativa entre el tiempo de evolución de diabetes mellitus y parámetros de variabilidad de FC como SDNN, SDANN y LF, estableciendo que a mayor tiempo de evolución, menor variabilidad de FC. Este hallazgo es complementado por la relación lineal negativa entre la duración de la onda A y SDNN, SDNNi, SDANN, pNN50, VLF, LF, HF.

CONCLUSIONES.

El presente estudio demuestra que pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con disfunción diastólica presentan alteraciones notables de la variabilidad de la frecuencia cardiaca, manifestados por disminución de parámetros estadísticos en dominio de tiempo y afección del tono parasimpático de acuerdo a las determinantes en dominio de frecuencia. Asimismo, se documentó una relación inversa entre el tiempo de evolución de diabetes mellitus, velocidad de onda A y parámetros de variabilidad de frecuencia cardiaca. Contrario a la relación positiva entre duración de onda E', relación E/A y parámetros de variabilidad de la frecuencia cardiaca.

ANEXOS.

ANEXO I. Consentimiento informado



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Por la presente expreso que acepto participar en el proyecto de investigación titulado "**VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y DISFUNCIÓN DIASTÓLICA**"., aprobado y registrado ante la Comisión Nacional de Investigación Científica del IMSS con el número

He sido informado (a) que el objetivo del mismo es evaluar la relación que existe en la variabilidad de la frecuencia cardíaca en disfunción diastólica en población con diabetes mellitus tipo 2.

Se me ha explicado que mi participación consistirá en responder a las preguntas que se me hagan en relación mis antecedentes personales patológicos, permitir la realización de estudios como ecocardiograma, estudio Holter para determinación de la variabilidad de la frecuencia cardíaca y monitor de la presión arterial.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los beneficios derivados de mi participación en el estudio así como de sus posibles inconvenientes y molestias, tales como incomodidad de portar aparato de registro Holter y de la presión arterial.

El investigador principal se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para mi tratamiento, así como a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevan a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con mi tratamiento.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en el momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo del Instituto.

El investigador principal me ha dado seguridades de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque ésta pudiera hacerme cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

Lugar: _____ Fecha: ____/____/____

Paciente	Investigador
Nombre y firma	Nombre, matrícula IMSS y firma
Testigo	Testigo

Nombre y firma	Nombre y firma
----------------	----------------

ANEXO II.

**HOJA DE RECOLECCION DE DATOS
PROTOCOLO VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA EN PACIENTES
CON DISFUNCIÓN DIASTÓLICA Y DIABETES MELLITUS TIPO 2**

No. Caso:_____ Nombre:_____ Tel._____

EDAD:_____ SEXO:_____

Diabetes mellitus tipo _____ Tiempo de evolución de DM _____

Complicaciones de DM (SI) (NO)

Neuropatía:_____ Retinopatía:_____ Nefropatía:_____

Otras:_____

HAS (SI) (NO) Tiempo de evolución _____

Peso _____ Kg Talla _____ m. IMC _____ kg/m²

TAS _____ mmHg TAD _____ mmHg TAM _____ mmHg FC _____ lpm

FR _____

LABORATORIO:

Glucosa _____ mg/dl Urea _____ mg/dl Creat _____ mg/dl

Dep. Creat. calculada _____ ml/min

ECG: Ritmo _____ Frecuencia _____ AQRS _____ Alteraciones del

ST _____ Otras alteraciones _____

Radiografía de tórax: ICT _____ CMG _____ DATOS DE IVCP

GRADO _____ Oras

alteraciones _____

Variables	MEDICIONES BASALES
Hb A1c%	
BNP pg/dl	
ANP pg/dl	
LEC L	
DDVI mm	
DSVI mm	
TDPP mm	
TSPP mm	
TDSIV mm	
TSSIV mm	
DVD mm	
RAo mm	
AI mm	
AD mm	
VDF ml	
VSF ml	
VL ml	
FEVI %	

FAC %	
ApAo mm	
ES mm	
TD ms	
Onda E ms	
Onda A ms	
Rel. E/A	
TRIVl ms	
VCl mm	
MV g	
GC ml/min	
RVP	
Valvulopatía	
Mitral	
Aórtica	
Tricúspidea	
Pulmonar	
HOLTER	
Baja Frecuencia	
Alta frecuencia	
SDNN	
SDANN	
pNN50	

BIBLIOGRAFÍA.

¹ Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001 Dec 13;414(6865):782-787

² Amos, A., McCarty, D. & Zimmet, P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. *Diabetic Med.* 14, S1–S85 (1997).

³ INEGI. Estadísticas demográficas, 2003. Base de datos.

⁴ SSA. Boletín de Información Estadística Núm. 22, Vol. II, Daños a la Salud, 2002.

⁵ División Técnica de Información Estadística en Salud. Principales causas de muerte en el grupo de edad general según sexo (total nacional 2002). México: Instituto Mexicano del Seguro Social; 2002.

⁶ Rascón-Pacheco RA, Santillana-Macedo MA, Romero-Arredondo ME, Rivera-Icedo BM, Romero-Cancio JA, Cota-Rembau AI. Sistema de vigilancia epidemiológica para el paciente diabético; el uso de tecnología computacional en la calidad de la atención médica. *Salud Pública Mex* 2000;42:324-332.

⁷. Goff DC Jr, Gerstein HC, Ginsberg HN, Cushman WC, Margolis KL, Byington RP, Buse JB, Genuth S, Probstfield JL, Simons- Morton DG, ACCORD Study Group: Prevention of cardiovascular disease in persons with type 2 diabetes mellitus: current

knowledge and rationale for the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Am J Cardiol* 18:4i–20i, 2007

⁸. Wingard DL, Barrett-Connor E. Heart disease and diabetes. In: Harris MI, Cowie CC, Stern MS, Boyko EJ, Reiber GE, Bennett PH, eds. *Diabetes in America*. 2nd ed. Washington, DC: National Institutes of Health, 1995: 429–448.

⁹. Aneja A, Tang WH, Bansilal S, Garcia MJ, Farkouh ME. Diabetic cardiomyopathy: insights into pathogenesis, diagnostic challenges, and therapeutic options. *Am J Med*. 2008 Sep;121(9):748-57.

¹⁰. Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, et al. New type of cardiomyopathy associated with diabetic Glomerulosclerosis. *Am J Cardiol*. 1972:595- 602.

¹¹. Boudina S and Dale A. Diabetic Cardiomyopathy Revisited. *Circulation* 2007;115;3213-3223

¹². Rodriguez B, Cam MC, McNeill JH. Metabolic disturbances in diabetic cardiomyopathy. *Mol Cell Biochem*. 1998;180:53-57.

¹³. Liedtke AJ, DeMaison L, Eggleston AM, et al. Changes in substrate metabolism and effects of excess fatty acids in reperfused myocardium. *Circ Res*. 1988;62:535-542.

¹⁴. Fiordaliso F, Leri A, Cesselli D, et al. Hyperglycemia activates p53 and p53-regulated genes leading to myocyte cell death. *Diabetes*. 2001;50:2363-2375.

¹⁵. Frustaci A, Kajstura J, Chimenti C, et al. Myocardial cell death in human diabetes. *Circ Res*. 2000;87:1123-1132

16. Berg TJ, Snorgaard O, Faber J, et al. Serum levels of advanced glycation end products are associated with left ventricular diastolic function in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 1999;22:118- 1190.
17. Poirier P, Bogaty P, Garneau C, et al. Diastolic dysfunction in normotensive men with well-controlled type 2 diabetes. Importance of maneuvers in echocardiographic screening for preclinical diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Care*. 2001;24:5-10.
18. Boyer JK, Thanigaraj S, Schechtman KB, Perez JE. Prevalence of ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic, normotensive diabetic mellitus. *Am J Cardiol*. 2004;93:870-875.
19. Aurigemma G and Gaasch W. Diastolic Heart Failure. *N Engl J Med* 2004;351:1097-105.
20. Dumesnil JG, Gaudreault G, Honos GN, Kingma JG Jr. Use of Valsalva maneuver to unmask left ventricular diastolic function: abnormalities by Doppler echocardiography in patients with coronary artery disease or systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1991;68:515-9.
21. Freire C, Moura A, Barbosa M, Machado L, Noguera A and Oliveira A. Left Ventricle Diastolic Dysfunction in Diabetes: an Update. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007;51/2:168-175.
22. García MJ, Ares MA, Asher C, Rodriguez L, Vandervoort P, Thomas JD. Color M-mode flow velocity propagation: an index of early left ventricular filling that combined

with pulsed Doppler peak E velocity may predict capillary wedge pressure. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:448-54.

^{23.} Khouri S, Maly C, Suh D and Walsh T. A Practical Approach to the Echocardiographic Evaluation of Diastolic Function. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:290-7.

^{24.} Appleton CP, Firstenberg MS, Garcia MJ, Thomas JD. The echo-Doppler evaluation of left ventricular diastolic function: a current perspective. *Cardiol Clin* 2000;18:513-46

^{25.} Nishimura R, Housmans PR, Hatle LK, Tajik AJ. Assessment of diastolic function of the heart: background and current applications of Doppler echocardiography; part I, physiologic and pathophysiologic features. *Mayo Clinic Proc* 1989;64:71- 81.

^{26.} Bisognano JD, Weinberger HD, Bohlmeyer TJ, et al. Myocardial directed overexpression of the human $\beta(1)$ -adrenergic receptor in transgenic mice. *J Mol Cell Cardiol.* 2000;32:817-830.

^{27.} Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology: Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 93:1043– 1065, 1996.

^{28.} Ziegler D: Cardiovascular autonomic neuropathy: clinical manifestations and measurement. *Diabetes Rev* 7:300–315, 1999

^{29.} Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, Freeman R: The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 26:1895–1901, 2003

- ³⁰. Veglio M, Borra M, Stevens LK, Fuller JH, Perin PC. The relation between QTc interval prolongation and diabetic complications: the EURODIAB IDDM Complications Study Group. *Diabetologia*. 1999; 42:68 –75.
- ³¹. Stevens M, Dayanikli F, Raffel D, Allman K, Stanford T, Feldman E, Wieland D, Corbett J, Schwaiger M. Scintigraphic assessment of regionalized defects in myocardial sympathetic innervation and blood flow regulation in diabetic patients with autonomic neuropathy. *J Am Coll Cardiol*. 1988;31:1575–1584
- ³². Didangelos TP, Arsos GA, Karamitsos DT, Athyros VG, Karatzas ND. Left ventricular systolic and diastolic function in normotensive type 1 diabetic patients with or without autonomic neuropathy: a radionuclide ventriculography study. *Diabetes Care*. 2003;26:1955–1960.
- ³³. Perin PC, Maule S, Quadri R. Sympathetic nervous system, diabetes, and hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 2001;23:45–55.
- ³⁴. Saul JP (1990) Beat-to-beat variations of heart rate reflect modulation of cardiac autonomic outflow. *News Physiol Sci*. 5:32–37.
- ³⁵. Acharya R, Joseph E, Kannathal N, Lim C and Suri. Heart rate variability: a review. *Med Bio Eng Comput* (2006) 44:1031–1051.
- ³⁶ Migliaro E & Contreras P. Bases Fisiológicas de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca. *Fisiología Cardiovascular Aplicada*. 2003. Pp 304-315.

- ³⁷. Malik M. - Heart rate variability. In: Zipes DJ, J., Editor. Cardiac Electrophysiology. From Cell to Bedside. Philadelphia: W.B. Saunders Company 1999; p. 753-762.
- ³⁸. Schönauer M, Thomas A, Morbach S, Niebauer J, Schönauer U & Thiele H. Cardiac autonomic diabetic neuropathy. *Diabetes Vasc Dis Res* 2008; 5:336–44
- ³⁹. Vinik A, Maser Raelene, Mitcheli B and Freeman Roy. Diabetic Autonomic Neuropathy. *Diabetes Care* 26:1553–1579, 2003.
- ⁴⁰. Schwartz PJ, La Rovere MT, Mortara A, Vanoli E. The autonomic nervous system and sudden cardiac death: a rational basis for post-myocardial infarction risk stratification in Sudden Cardiac. *Br Heart J* 1992;
41. Seung H, Shin A, Jae H, Ki-Ho S, Kun H, Bong Y et al. Progression of Cardiovascular Autonomic Dysfunction in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 31:1832–1836, 2008