

11227
9A
rey

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION
"FACULTAD DE MEDICINA"

I.S.S.S.T.E.

HOSPITAL REGIONAL "LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS"

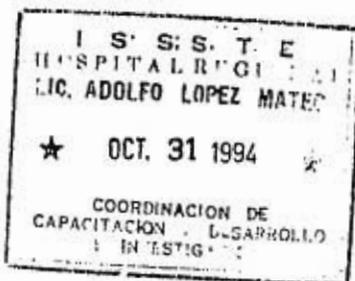
"CAMBIOS ELECTROCARDIOGRAFICOS EN PACIENTES DIABETICOS"

TRABAJO DE INVESTIGACION QUE PRESENTA EL

DR. CARLOS ROMERO APARICIO

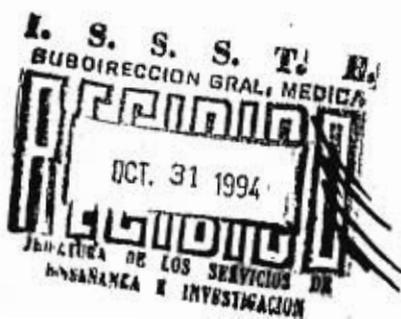
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN

MEDICINA INTERNA



DR. JERONIMO SIERRA GUERRERO
COORDINADOR DE CAPACITACION
Y DESARROLLO E INVESTIGACION

DR. ENRIQUE ELGUERO PINEDA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO



DR. J. ALFREDO CHAVEZ DEST
COORDINADOR DE MEDICINA INTERNA

1995

FALLA DE ORIGEN



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.

"TRASTORNOS ELECTROCARDIOGRAFICOS EN PACIENTES DIABETICOS"

AUTOR: DR CARLOS ROMERO APARICIO

DOMICILIO: ZARCO -NO. 33 INT 3 COL. GUERRERO
MEXICO D.F. 06300

ASESOR: DR ENRIQUE ELGUERO PINEDA



VOCAL DE INVESTIGACION: DR MARIO JAUREGUI CHIU



DR ENRIQUE ELGUERO PINEDA
JEFE DE INVESTIGACION

DR ENRIQUE MONTIEL TAMAYO
JEFE DE CAPACITACION Y
DESARROLLO

MEXICO D.F. OCTUBRE, 1994.

INDICE

RESUMEN	1
SUMMARY	2
INTRODUCCION	3
MATERIAL Y METODO	6
RESULTADOS.	7
DISCUSION	8
CONCLUSIONES	10
FIGURA 1 Y 2	11
CUADROS, TABLAS Y GRAFICA	12
REFERENCIAS	22

RESUMEN

La diabetes mellitus es una enfermedad sistémica que daña todo tipo de tejido en el organismo humano, por lo que el presente estudio tuvo como objetivo conocer los cambios electrocardiográficos asociados a esta enfermedad. Se estudiaron a 158 pacientes diabéticos (72 hombres y 86 mujeres), previa selección y se excluyeron a aquellos con antecedente de enfermedad vascular cerebral, cardiopatía traumática, trastornos hidroelectrolíticos, con ingesta de medicamentos antiarrítmicos, antidepresivos tricíclicos y cefalosporinas. Se les determinó glucosa, BUN, creatinina, Na, K, Cl, lípidos y biometría hemática así como un electrocardiograma de 12 derivaciones estándar.

Los cuatro diagnósticos más frecuentemente observados fueron: cardiopatía isquémica (25.94%), trazo normal (23.41%), sobrecarga diastólica (12.65%) y taquicardia sinusal (10.7%). 31 pacientes presentaron más de un diagnóstico electrocardiográfico.

Los factores de riesgo cardiovascular analizados se encontraron fuertemente asociados a la diabetes mellitus: hipertensión arterial sistémica (61.39%), tabaquismo (57.58%), obesidad (38.60%) y dislipidemia (44.29%). Sólo el 12.65% de los pacientes se conocían con cardiopatía isquémica previa.

Palabras clave: diabetes mellitus, cardiopatía isquémica, factor de riesgo cardiovascular, electrocardiograma.

SUMMARY

Diabetes mellitus is a systemic disease that harms every single organ throughout the human body, therefore we performed a 8-month prospective study to know the electrocardiographic changes associated to this disease. 158 subjects were studied, with a previous selection, and those with a background of cerebrovascular disease, traumatic heart disease, hydroelectrolytic disorders; anti-arrhythmic drugs, tricyclic antidepressants and cephalosporin ingestion were excluded. Blood samples were drawn from every patient to determine glucose, BUN, creatinine, Na, K, Cl, cholesterol, triglycerides, hemoglobin, hematocrit and the white cell count. A standard electrocardiogram was taken to each individual.

The four most frequent electrocardiographic diagnosis were: ischemic heart disease (25.94%), normal (23.41%), diastolic overload (12.65%) and sinus tachycardia (10.7%) 31 patients had more than one electrocardiographic diagnosis.

The analyzed cardiovascular risk factors were closely associated to diabetes mellitus: systemic hypertension (61.39%), smoking (57.56%), obesity (38.6%) and hyperlipidemia (44.29%). Just 12.65% of the patients referred themselves as ischemic heart disease carriers.

Key words: diabetes mellitus, ischemic heart disease, cardiovascular risk factor, electrocardiogram.

FALLA DE ORIGEN

INTRODUCCION

La diabetes mellitus es un trastorno crónico del metabolismo debido a una deficiencia absoluta o relativa de insulina. Se caracteriza por hiperglucemia en ayunas o posprandial, y en sus formas más intensas se asocia con cetoacidosis y desnutrición protéica. Cuando está presente por periodos prolongados la enfermedad se complica por la aparición de lesiones en los pequeños vasos (microangiopatía) que afectan principalmente a la retina y el glomérulo renal, así como neuropatía y aterosclerosis acelerada (1).

El número de diabéticos se desconoce en nuestro país, pero la mayoría de las encuestas realizadas indican una prevalencia alrededor del 8-10% en la población mexicana (1). Cuando menos para el desarrollo de la diabetes mellitus no insulino dependiente, es necesaria la resistencia a la insulina (2), y más del 90% de los casos conocidos de diabetes en México corresponden a este tipo (1). En vista de que varios estudios epidemiológicos prospectivos han indicado que la hiperinsulinemia (mecanismo compensador en la resistencia a la insulina), es un factor de riesgo para el desarrollo de la cardiopatía coronaria y que aquélla da origen a la hipertrigliceridemia debido a un aumento de la producción y secreción hepática de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) con la disminución asociada a niveles de HDL, y que en adición a hipertensión arterial, forman el síndrome X, así llamado por Reaven (2,3,4); cabe considerar a la DMNID como un tipo de variedad de este síndrome (2). Las investigaciones en animales de laboratorio han generado resultados que apoyan firmemente el concepto de que las complicaciones microvasculares y la neuropatía en la diabetes son una consecuencia directa de los trastornos metabólicos en general y de la hiperglucemia en particular (5,4).

En presencia de hiperglucemia, cobran importancia las siguientes vías metabólicas alternas de la glucosa que muy probablemente participan en la patogénesis de las complicaciones crónicas de la diabetes: la vía de los polioles, glucosilación de proteínas y glucosilación de proteínas (5).

VIA DE LOS POLIOLES. La vía de los polioles (fig 1) está constituida por la acción secuencial de dos enzimas. La primera: la aldosa reductasa, cataliza la conversión irreversible de la glucosa en sorbitol y la segunda: la deshidrogenasa de sorbitol, es responsable de la conversión reversible del sorbitol en fructosa. La enzima limitante de esta vía metabólica es la aldosa reductasa, que por tener una baja afinidad para sus sustratos, sólo se activa de manera importante en presencia de un nivel intracelular alto de glucosa.

La aldosa reductasa está presente en la mayoría de los tejidos, incluyendo aquéllos en donde se desarrollan las lesiones crónicas de la diabetes, tales como el cristalino, los nervios, la retina, el endotelio vascular y el glomérulo. Adi-

cionalmente, en estos tejidos el ingreso de la glucosa a las células es independiente de la insulina. La concentración intracelular de glucosa está directamente relacionada con el grado de hiperglucemia. Por lo tanto, en la diabetes, la hiperglucemia crónica va seguida de un aumento de la concentración intracelular de glucosa misma que induce la activación de la vía de los polioles. El resultado neto de un incremento de la activación de la aldosa reductasa es la acumulación intracelular de sorbitol en los tejidos mencionados.

Una consecuencia de la acumulación intracelular de sorbitol, es la disminución del contenido de mioinositol en la célula. Además, la hiperglucemia por sí misma contribuye a disminuir la concentración intracelular de mioinositol, al inhibir en forma competitiva su captación (fig 2). La carencia de mioinositol intracelular da por resultado una alteración del metabolismo de los fosfoinosítidos, misma que a su vez disminuye la actividad de la ATPasa de Na/K (5,6). Esto último, por un lado, empeora el defecto en la captación de mioinositol, cerrando un círculo vicioso autosostenido. Además, la disminución de la actividad de la ATPasa Na/K, se considera ahora una alteración fundamental, capaz de originar las lesiones microvasculares y neuropáticas de la diabetes.

La activación de la aldosa reductasa, como consecuencia del aumento de la concentración intracelular de glucosa, constituye el paso inicial en esta cascada de alteraciones bioquímicas (5).

GLUCACION Y GLUCOSILACION DE PROTEINAS. Se llama glucación a la unión covalente no enzimática de la glucosa con grupos amino de los aminoácidos que constituyen las proteínas (3,5). La glucosilación es la unión enzimática de la glucosa con los grupos hidroxilo de esos aminoácidos. En presencia de hiperglucemia ambos procesos son excesivos y pueden tener efectos negativos sobre las proteínas afectadas (3,5). Por otra parte, hay reportes que confirman que los diabéticos parecen ser particularmente susceptibles a la insuficiencia cardíaca, siendo una de las primeras causas de muerte en estos pacientes. Las alteraciones cardíacas son: una fracción de eyección y un índice cardíaco más bajos así como un volumen diastólico bajo y una presión diastólica final del ventrículo izquierdo más alta. Los factores involucrados son la aterosclerosis coronaria, la macroangiopatía y la neuropatía autonómica pero no en todos los pacientes, pues hay algunos sin aquellas complicaciones, que cursan con cardiomegalia, disfunción ventricular izquierda y clínicamente con insuficiencia cardíaca congestiva. Tal cardiomiopatía durante la diabetes puede ser la consecuencia del efecto directo de la deficiencia de la insulina sobre la función del miocito cardíaco (cardiomiopatía diabética) (6).

Dentro de los factores etiológicos se consideran a los siguientes: cambios microangiopáticos, anomalías en la sensibilidad y reactividad a varias ligandinas, función cardíaca autónoma alterada, rigidez de la pared ventricular así

ciada a engrosamiento de las membranas basales perivasculares y una acumulación intersticial de tejido conectivo y glicoproteínas así como cambios en los organelos celulares que controlan el movimiento de los iones, específicamente del calcio intracelular(6)

Conociendo el daño sistémico y los mecanismos fisiopatológicos por los cuales el miocardio se afecta por la diabetes mellitus, ahora podemos hacer las siguientes consideraciones: Hikita y cols. resumen que la neuropatía diabética que afecta las fibras autonómicas del dolor y que inervan al corazón pueden estar involucradas en el mecanismo de la isquemia silenciosa del miocardio(7,8), la cual tiene una incidencia muy alta entre los diabéticos(8) que predice un alto riesgo de eventos coronarios y muerte cardíaca(4,9,10,11,12) Varios autores coinciden en el siguiente criterio de isquemia: depresión del segmento ST de 1mm o más durante 40 seg o más de 40-60 mseg después del punto J (12,13,14,15). La diabetes mellitus per se es un factor de riesgo cardiovascular que apareció en un 47%(13) en el estudio de Kirwin en 1993 junto con otros como la hipertensión arterial, antecedentes de coronariopatía, tabaquismo (4,13,16), obesidad, falta de ejercicio, dieta(16), aumento en la agregación plaquetaria, hiperinsulinemia, aterosclerosis, resistencia a la insulina aumento de la síntesis de tromboxano A2, disminución de los niveles de lipasa de lipoproteínas, que aumenta a las VLDL en relación con las HDL e incrementa la lipólisis en el tejido adiposo, así como el flujo de ácidos grasos libres hacia el hígado, triglicéridos y secreción de VLDL(4). La isquemia transitoria del miocardio es más frecuente en los pacientes con diabetes mellitus no insulino dependiente que en los pacientes no diabéticos con coronariopatía (17).

En un estudio en una población china, la prevalencia electrocardiográfica de enfermedad coronaria fue de 9.5 veces más frecuente en pacientes con intolerancia a la glucosa que en normoglucémicos (18).

En 1990, al norte de la Ciudad de México, el Dr Moreno realizó un trabajo semejante al presente, y sus hallazgos fueron con n=91: isquemia 21, bloqueo de rama derecha del haz de His 15, necrosis antigua 13, arritmias auriculares 1, bloqueo de rama izquierda del haz de His 3, arritmia ventricular 1 y otros 13 diferentes diagnósticos (19). Y en el año de 1992 en San Luis Potosí, Mex. con n= 42 pacientes diabéticos, el Dr Ortiz vió a 12 pacientes con un EKG compatible con cardiopatía isquémica y en un 30.9% se encontró hemibloqueo del fascículo anterior (20). Bayés de Luna (12) menciona que el trastorno electrocardiográfico más frecuente es los trastornos difusos de la repolarización.

El presente estudio se realizó con el objetivo de conocer los cambios electrocardiográficos y su frecuencia, y los factores de riesgo cardiovascular que ocurren en los diabéticos del servicio de Medicina Interna del HRLALM, ISSSTE.

MATERIAL Y METODO

Se efectuó un estudio prospectivo en el servicio de Medicina Interna del Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos" del 1o de Enero al 31 de Agosto de 1974. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus, sin antecedente de enfermedad vascular cerebral o cardiopatía traumática; se excluyeron a los pacientes con trastornos hidroelectrolíticos, con ingesta de medicamentos antiarritmicos, antidepressivos triciclicos y cefalosporinas. Se eliminaron a aquellos que tenían estudios incompletos. A todos se les efectuó análisis para glucosa, BUN, creatinina, Na, K y Cl con aparato Synchron ASB Clinical System, colesterol y triglicéridos con aparato Hitachi 717 Lakeside y biometría hemática con aparato Coulter STKS; el trazo electrocardiográfico se tomó con un Burdick EK10.

Se analizó sexo, edad, tipo de diabetes mellitus y tiempo de evolución, factores de riesgo cardiovascular: tabaquismo, hipertensión arterial sistémica, obesidad, dislipidemia y diabetes mellitus y diagnóstico electrocardiográfico.

Se determinó frecuencia y porcentajes; se presentan tablas y gráficas.

RESULTADOS

Se estudió a una población de 158 pacientes diabéticos: 72 hombres y 86 mujeres, con un promedio de edad de 62.2 años. Solamente 1 hombre y 2 mujeres eran portadores de diabetes mellitus insulino dependiente, mientras que el resto eran portadores de diabetes mellitus no insulino dependiente. Sus antecedentes de riesgo cardiovascular fueron por frecuencia: diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, tabaquismo, obesidad y dislipidemia (gráfica 1).

Sólo 20 pacientes se conocían portadores de cardiopatía isquémica (gráfica 2).

La distribución de los pacientes en los grupos etáreos de estudio fue uniforme (gráfica 6). En cuanto al tabaquismo, más de la mitad de los pacientes tenían este hábito; de éstos, el 75% consumían de 1 a 10 cigarrillos/día. 67 pacientes no eran fumadores. (gráfica 3).

97 pacientes también eran portadores de hipertensión arterial sistémica (gráfica 7).

La mayoría de los pacientes con obesidad fue de grado I y II (gráfica 4).

La dislipidemia más frecuente en la población fue la elevación de colesterol y triglicéridos (gráfica 8).

Al analizar los electrocardiogramas, 31 pacientes tuvieron más de un diagnóstico (cuadro 1).

Los diagnósticos electrocardiográficos más frecuentes fueron cardiopatía isquémica (25.94%), trazo normal (23.41%), sobre carga diastólica (12.65%) y taquicardia sinusal (10.76%) (gráfica 5).

La cardiopatía isquémica fue el diagnóstico más frecuente en pacientes con diabetes mellitus, sin importar su tiempo de evolución (cuadro 2).

FALLA DE ORIGEN

DISCUSION

En los últimos años las enfermedades cardiovasculares ocupan el 1er lugar como causa de mortalidad en nuestro país siendo la cardiopatía isquémica una de las principales. Se han descrito factores de riesgo cardiovascular que son identificables como la hipertensión arterial sistémica, la diabetes mellitus, el tabaquismo, las dislipidemias, la hiperfibrinogenemia, la hipertrofia ventricular izquierda, la hiperuricemia, la obesidad > 20%, el sexo masculino, la herencia, el sedentarismo, la respuesta inadecuada al estrés, la edad > 55 años, etc.

En el servicio de Medicina Interna del HRLALM, la diabetes mellitus es uno de los 3 diagnósticos más frecuentes de ingreso hospitalario, por lo que es necesario identificar el riesgo cardiovascular en este grupo de pacientes.

En este estudio se analizó los cambios electrocardiográficos más frecuentes en pacientes diabéticos, observando que el diagnóstico electrocardiográfico más frecuente fue la cardiopatía isquémica (25.94%), sin importar el tiempo de evolución de la diabetes, lo que coincide con lo reportado por Ortiz y cols en 1992 (28.57%), es menor a lo reportado por Moreno y cols en 1990 (37.36%) así como a lo reportado por el Estudio de Diabetes e Intolerancia a Carbohidratos en Da Qing, China en 1993 (12%), y diferente a lo que describe Bayés de Luna en España donde el diagnóstico más frecuente son los trastornos difusos de la repolarización.

Se observó un trazo electrocardiográfico normal en el 23.41% de los casos, lo cual fue menor a lo que se consigna en la literatura nacional y podría explicarse debido a que en los últimos 18 meses, ingresaron al hospital pacientes con mayor estado de gravedad consecutivo al aumento de derechohabientes del mismo, obligando a hospitalizar prioritariamente a los pacientes más graves; lo anterior pudo sesgar los resultados y también podría explicar la alta frecuencia de taquicardia sinusal (10.76%). La sobrecarga diastólica (12.65%) fue similar a lo reportado en la bibliografía mundial.

Se encontró que 97 (61.39%) pacientes tenían hipertensión arterial sistémica, fenómeno observado en otros estudios en un 36.5%; la frecuencia de la hipertensión arterial sistémica fue prácticamente el doble en nuestra población probablemente por tratarse de un hospital de 3er nivel. El porcentaje de tabaquismo (57.58%) también superó al reportado previamente en nuestro país (38.46% y 23.8%)

Solamente el 19.6% de los pacientes presentó obesidad > 20% y el 18.9% < 20% de sobre peso: en total fue del 38.5% similar a estadísticas nacionales e inferior a lo reportado en el estudio realizado en China.

Un hallazgo importante se encontró al analizar las alteraciones de los lípidos. Únicamente el 2.53% (1 hombre y 3 mujeres) de la población estudio se refirió con dislipidemia al ser interrogados. Descubrimos que el 44.29% de la población estudio tenía algún tipo de dislipidemia. En estudios nacionales este factor de riesgo no se ha considerado y en el reporte chino es tan frecuente como en el presente trabajo.

CONCLUSIONES

- 1.- Los diagnósticos electrocardiográficos más frecuentemente observados en esta población fue la cardiopatía isquémica, trazo normal, sobrecarga diastólica y taquicardia sinusal.
- 2.- Existe una gran asociación entre la diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, dislipidemia, tabaquismo y obesidad que llevan al paciente a la cardiopatía isquémica.
- 3.- La mayoría de los pacientes diabéticos de este hospital ignoran o desconocen si tienen alteraciones de los lípidos.
- 4.- A todo paciente diabético se le debe de practicar un electrocardiograma periódicamente, ante la posibilidad de desarrollar alguna alteración cardiaca funcional y/o anatómica ya que se puede presentar de manera asintomática.

VIA DE LOS POLIOLES

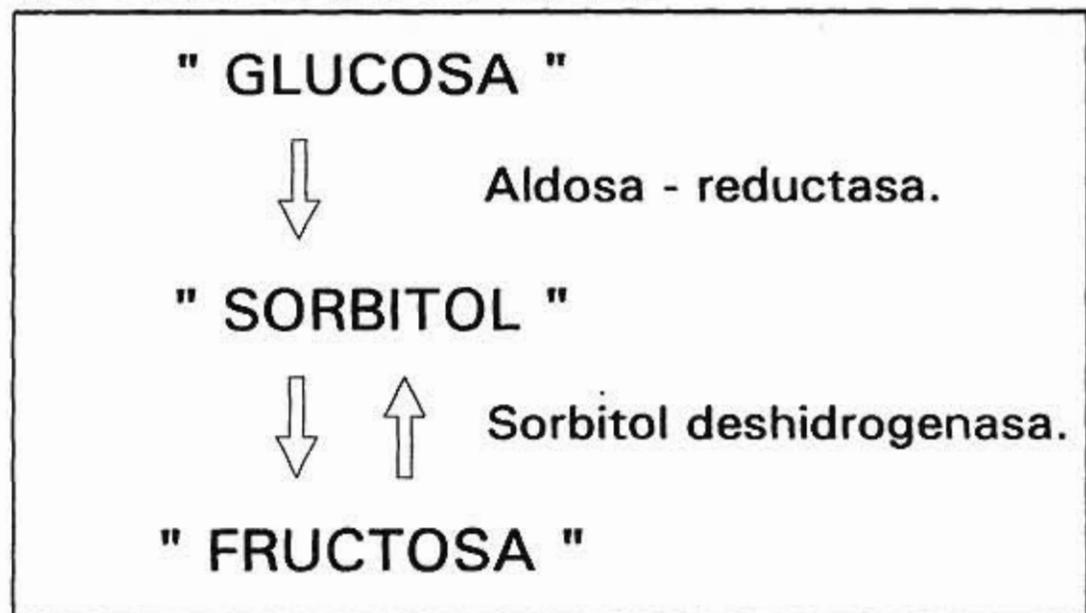
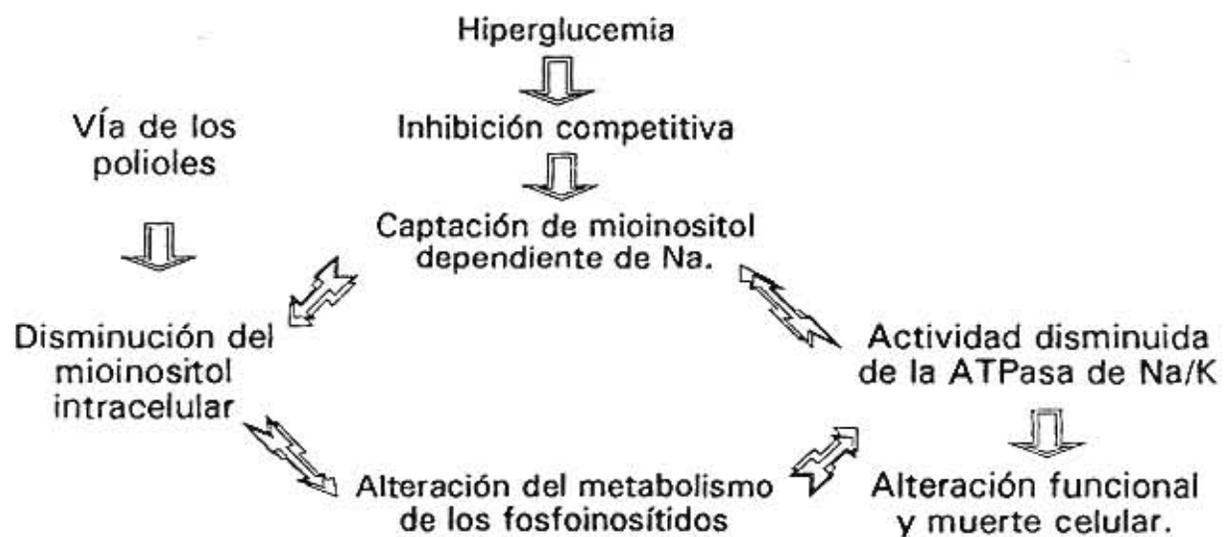


FIGURA 1

Zorrilla, E. 1993

CONSECUENCIAS DE LA ACUMULACION DE SORBITOL Y DISMINUCION DE MIOINOSITOL INTRACELULAR.

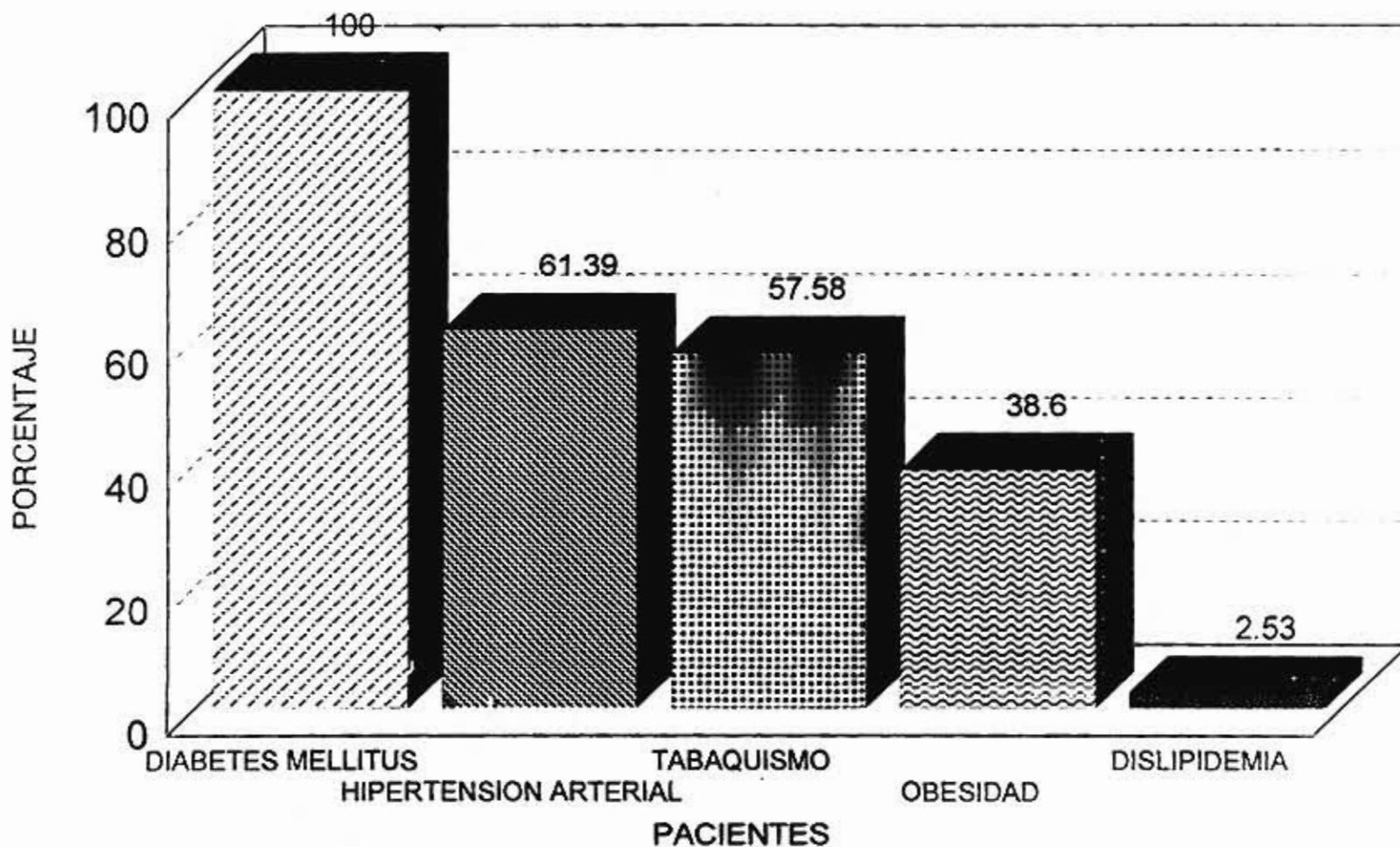


Zorrilla, E. 1993

FIGURA 2

FRECUENCIA DE ANTECEDENTES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN 158 PACIENTES DIABETICOS

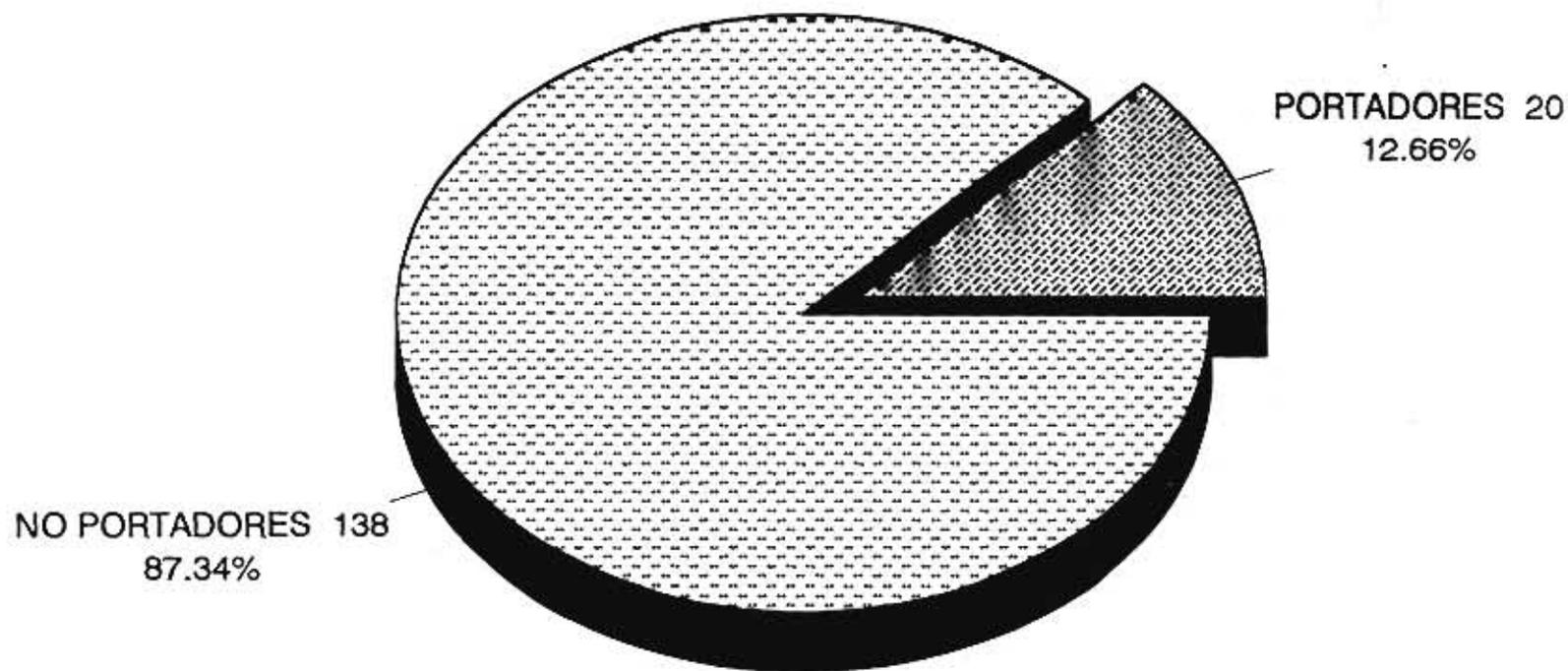
ENERO - AGOSTO 1994



FUENTE: HRLALM

GRAFICA 1

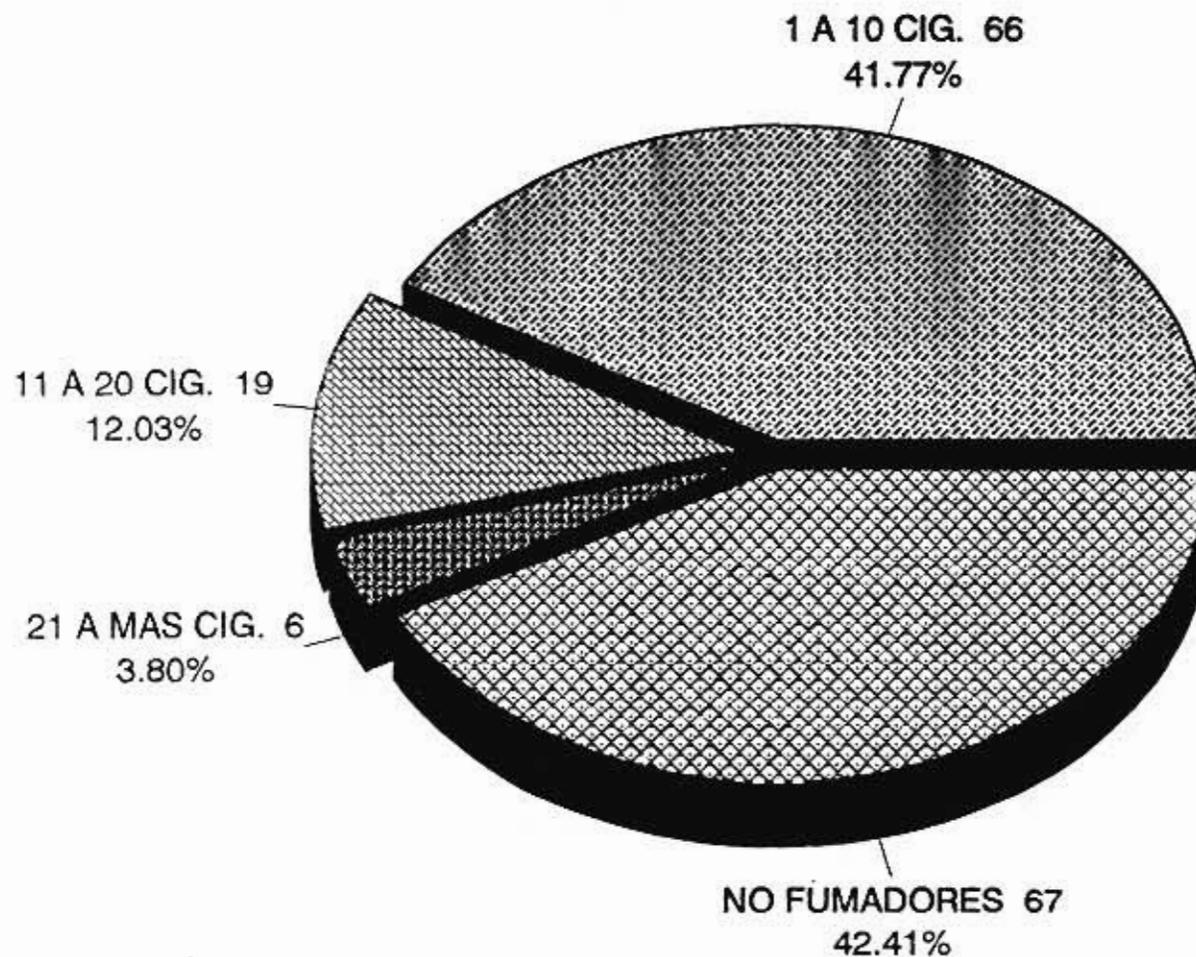
**FRECUENCIA DE CARDIOPATIA ISQUEMICA EN PACIENTES
DIABETICOS (N= 158)
ENERO - AGOSTO 1994**



FUENTE: HRLALM

GRAFICA 2

DIABETICOS FUMADORES CONSUMO DE CIGARRILLOS POR DIA (N= 158) ENERO - AGOSTO 1994

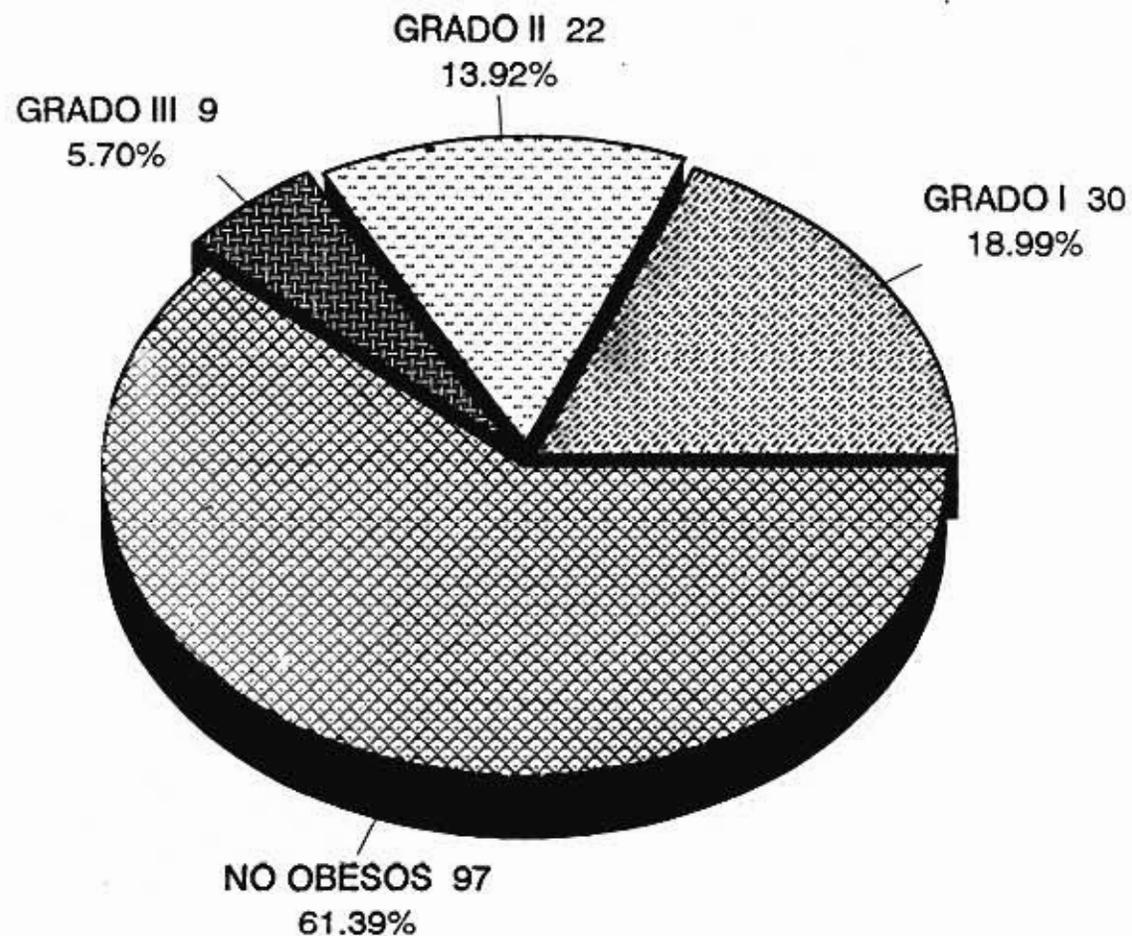


FUENTE: HRLALM

GRAFICA 3

FRECUENCIA DE OBESIDAD EN 158 PACIENTES DIABETICOS

ENERO - AGOSTO 1994



FUENTE: HRLALM

GRAFICA 4

**NUMERO DE DIAGNOSTICOS ELECTROCARDIOGRAFICOS
(E.K.G.) POR PACIENTE (N= 158)
ENERO - AGOSTO 1994**

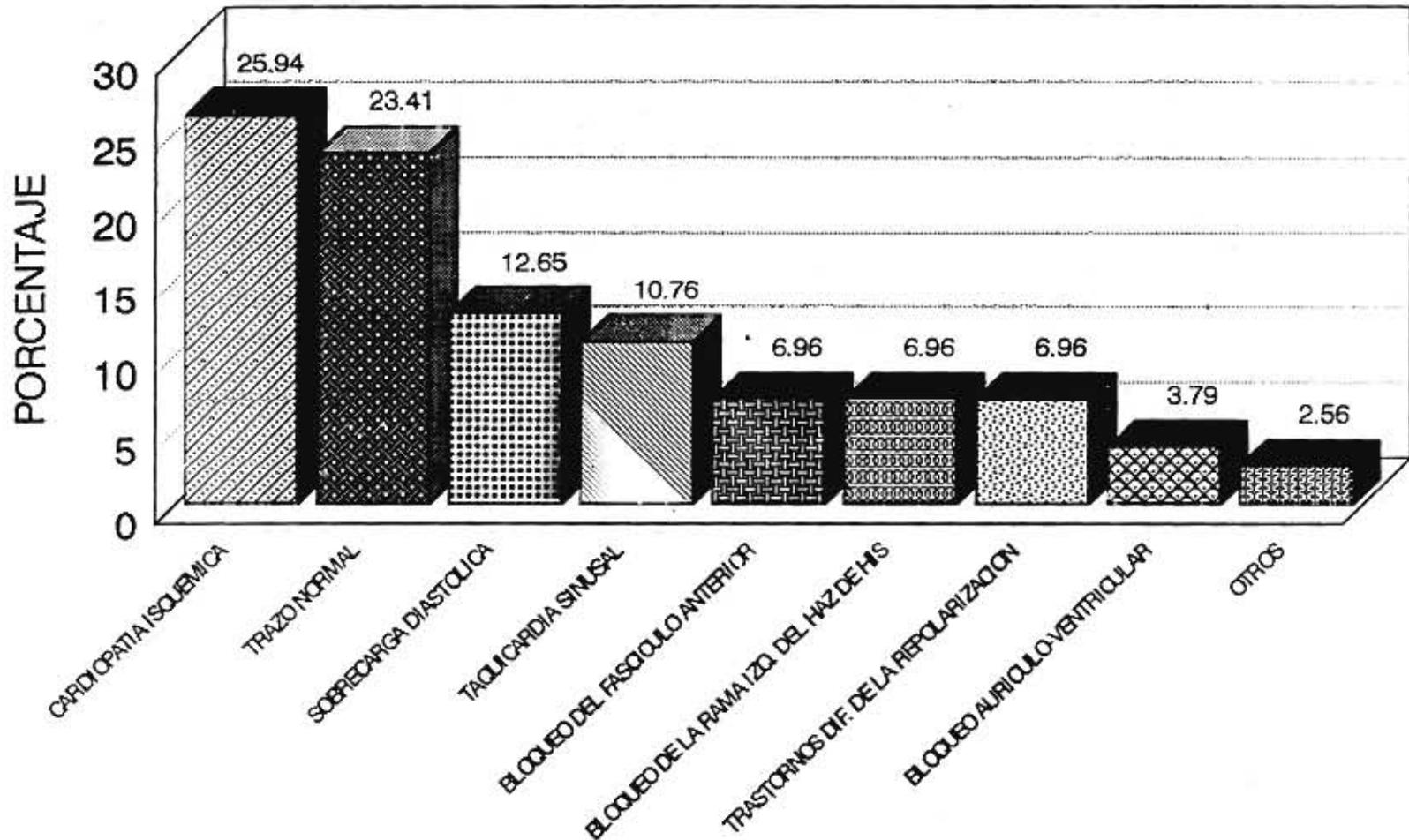
PACIENTES	DIAGNOSTICOS
127	1
24	2
7	3

FUENTE: HRLALM

CUADRO 1

DIAGNOSTICOS ELECTROCARDIOGRAFICOS POR FRECUENCIA (%) EN 158 PACIENTES DIABETICOS

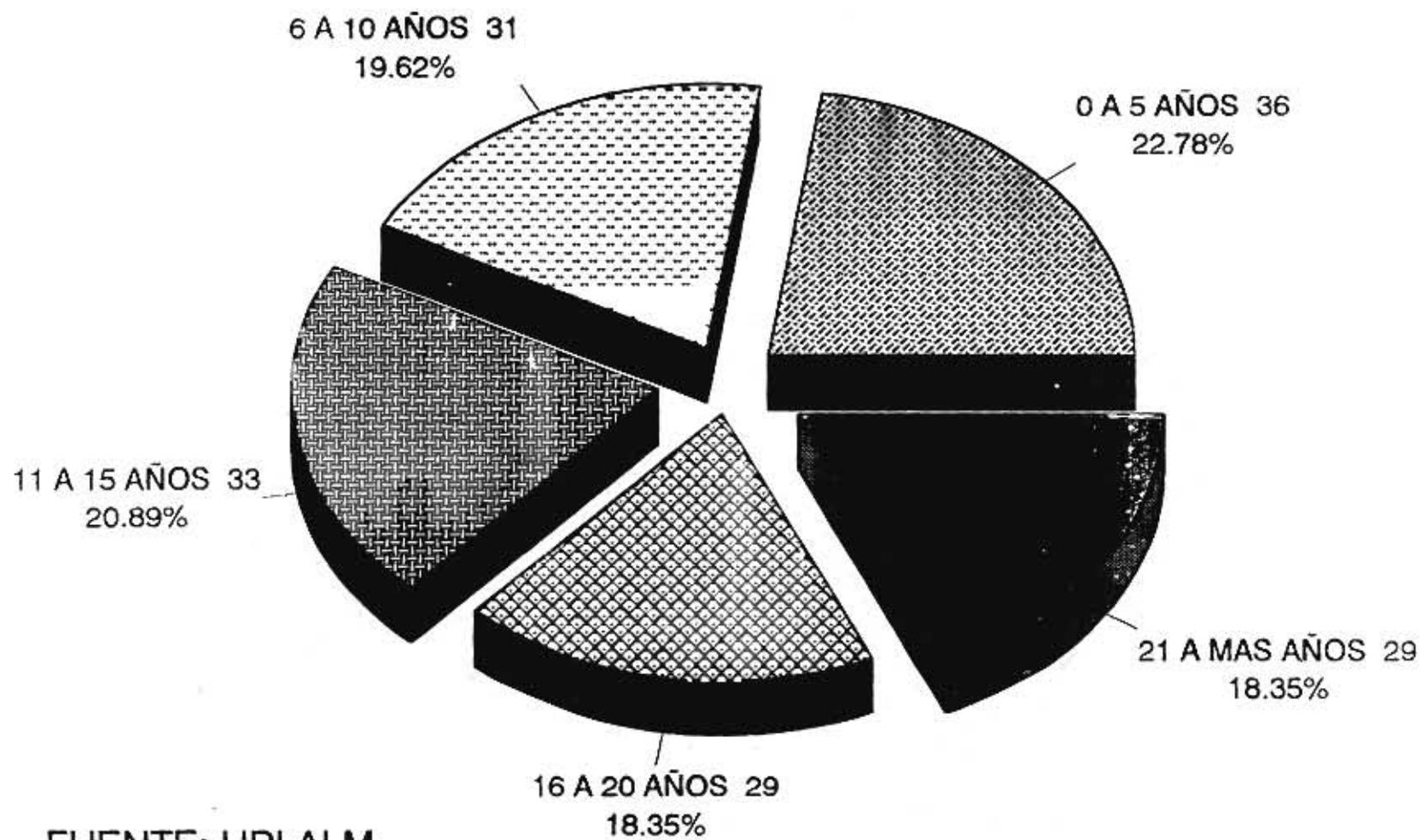
ENERO - AGOSTO 1994



FUENTE: HRLALM

GRAFICA 5

TIEMPO DE EVOLUCION EN AÑOS DE DIABETES MELLITUS POR CADA PACIENTE ENERO - AGOSTO 1994

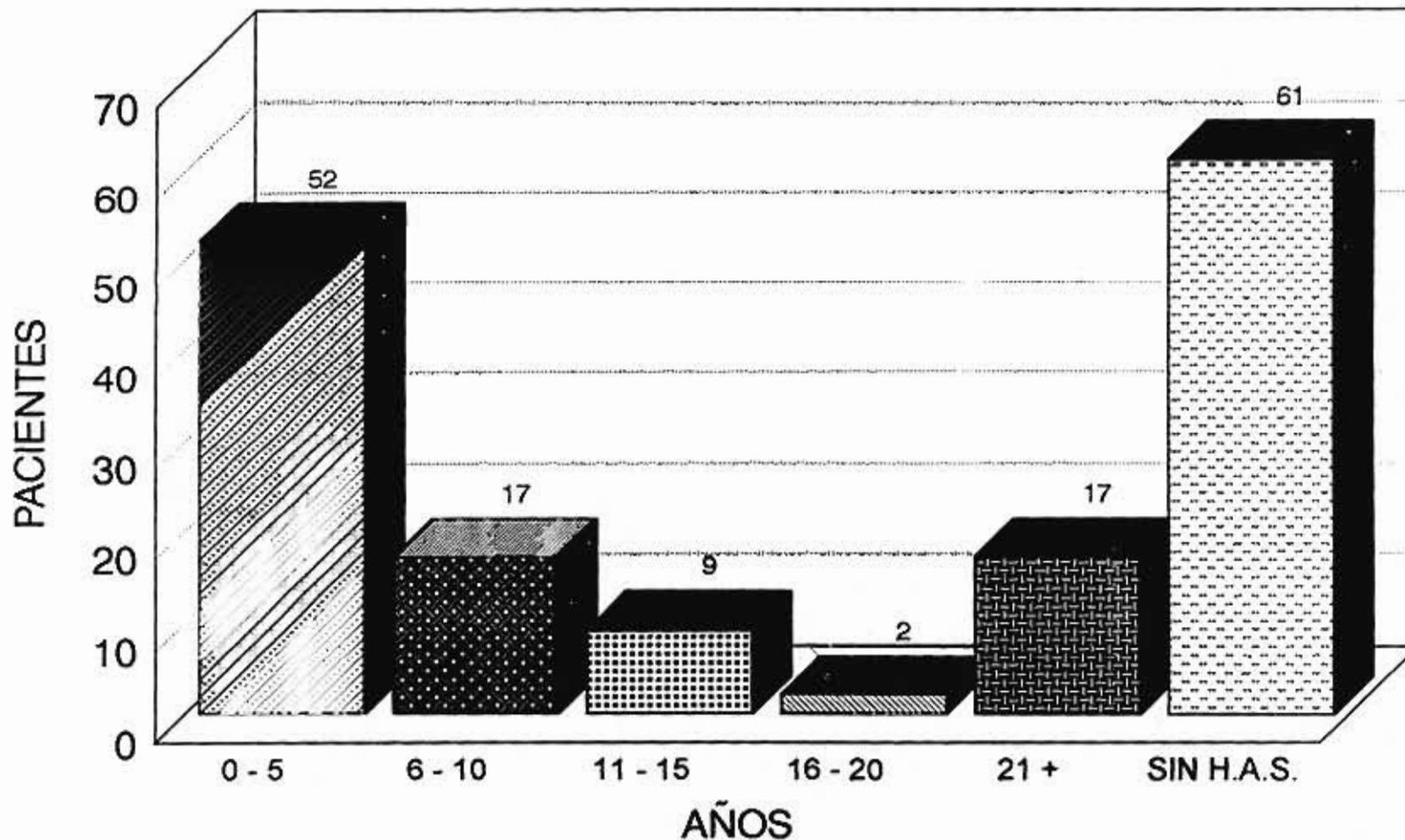


FUENTE: HRLALM

GRAFICA 6

TIEMPO DE EVOLUCION DE LA HIPERTENSION ARTERIAL SISTEMICA EN AÑOS POR PACIENTE (N= 158)

ENERO - AGOSTO 1994



FUENTE: HRLALM

GRAFICA 7

DIAGNOSTICOS ELECTROCARDIOGRAFICOS MAS FRECUENTES SEGUN EL TIEMPO DE EVOLUCION DEL DX DE DIABETES MELLITUS

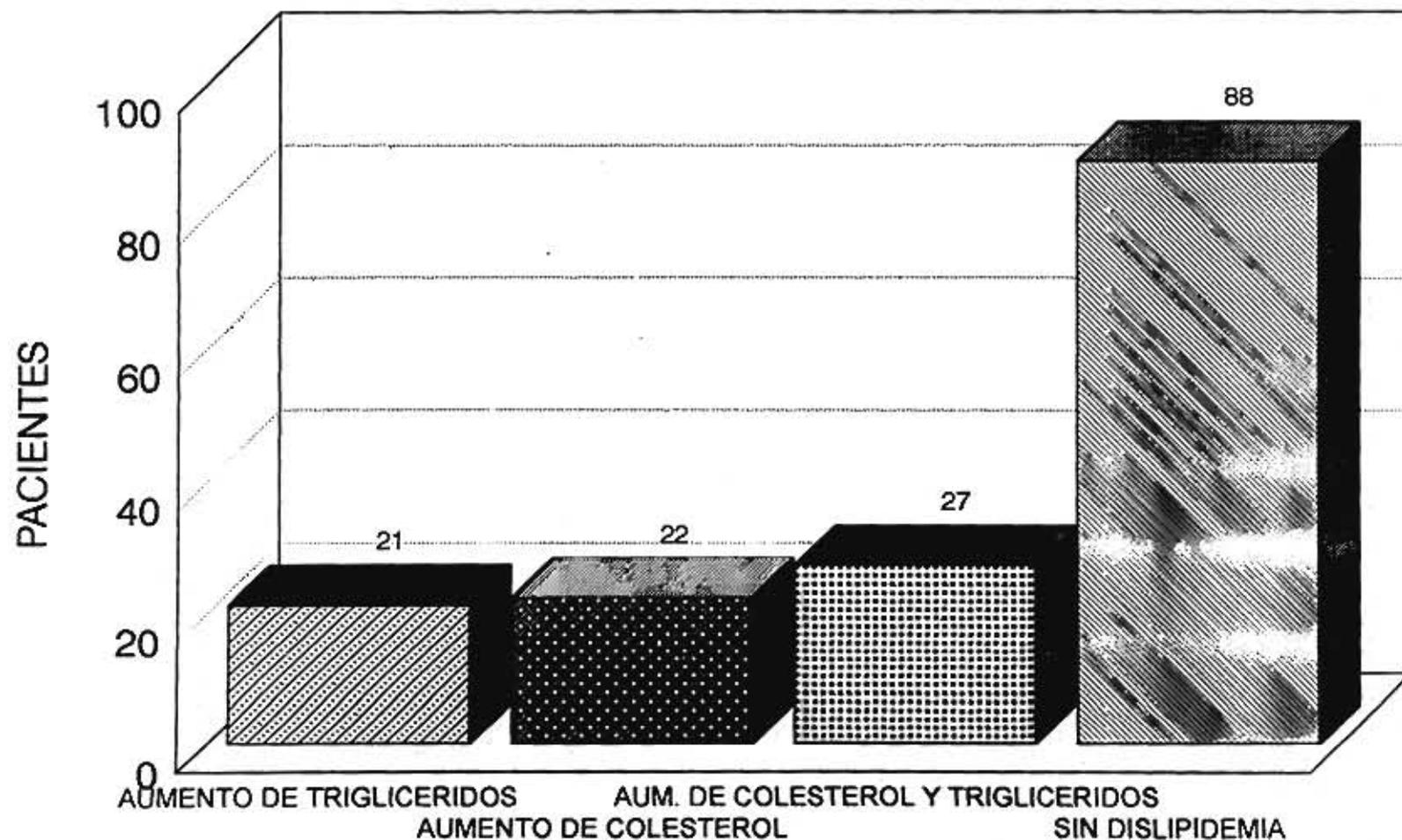
AÑOS	DIAGNOSTICOS	FRECUENCIA
0 - 10	CARDIOPATIA ISQUEMICA TRAZO NORMAL TAQUICARDIA SINUSAL	10 8 6
11 - 20	TRAZO NORMAL CARDIOPATIA ISQUEMICA BLOQUEO DEL FASCICULO ANTERIOR	11 8 5
21 +	CARDIOPATIA ISQUEMICA TRAZO NORMAL SOBRECARGA DIASTOLICA	5 3 2

FUENTE: HRLALM

CUADRO 2

ALTERACIONES DE LOS LIPIDOS EN 158 PACIENTES DIABETICOS

ENERO - AGOSTO 1994



FUENTE: HRLALM

GRAFICA 8

REFERENCIAS

1. Clasificación y diagnóstico de la diabetes mellitus, en CURSO: ACTUALIZACIÓN EN DIABETES. Zorrilla, E. 1993. Fascículo 1:1,3.
2. Patogénesis de la diabetes mellitus, en CURSO: ACTUALIZACIÓN EN DIABETES. Zorrilla, E. 1993. Fascículo 2:7.
3. Pathogenesis of the atherosclerotic lesion. Implications for diabetes mellitus. Schwartz et al. Diabetes Care 1992 Sept; 15(9):1156-1167.
4. Risk factors for coronary artery disease. Farmer JA and Gotto AM in "Heart Disease" Ed. Braunwald. 4th ed. USA 1992. p:1151-1152.
5. Complicaciones crónicas de la diabetes mellitus: prevención y tratamiento, en CURSO: ACTUALIZACIÓN EN DIABETES. Zorrilla, E. 1993. Fascículo 5:1,2,3.
6. The diabetic heart: metabolic causes for the development of a cardiomyopathy. Rodrigues, McNeill. Cardiovascular Research 1992; 26:915-922.
7. Usefulness of plasma beta-endorphin level, pain threshold and autonomic function in assessing silent myocardial in patients with and without diabetes mellitus. Hikita H et al. Am J Cardiol. 1993 Jul 15;72(2):140-3.
8. Silent myocardial ischemia and cardiac autonomic neuropathy in diabetics. Gupta SB and Pandit RB. Indian Heart J. 1992 Jul-Aug;44(4):227-9.
9. Silent myocardial ischemia. A clinical perspective. Deedwania PC, Carbajal EV. Arch Intern Med. 1991 Dec; 151(12):2373-82.
10. Silent ischemia and beta-blockade. Egstrup K. Circulation. 1991 Dec; 84(6 suppl):VI 84-92.
11. Is silent ischemia on the routine admission ECG an important finding? Bridges SL, et al. J. Electrocardiol. 1993 Apr; 26(2):131-6.
12. Electrocardiografía clínica. A. Bayés de Luna. 2a. ed. Editorial Doyma, España 1992. pp:89,283.
13. Silent myocardial ischemia is not predictive of myocardial infarction in peripheral vascular surgery patients. Kirwin JD, Ascer E et al. Ann. Vasc. Surg. 1993 Jan;7(1):27-32.
14. Prevalence of silent ST segment depression during long-term ambulatory electrocardiographic monitoring in asymptomatic diabetic patients with essential hypertension. Melina D, et al. Minerva Med. 1993 Jun;84(6):301-5.
15. Variability of the heart rate and silent ischemia after myocardial infarction. Solimene, MC. et al. Arq. Bras. Cardiol. 1991 Nov; 57(5):363-70.
16. Long-term epidemiologic prediction of coronary disease. The Framingham experience. Kannel WB and Larson M. Cardiology 1993;82(2-3):137-52.

17. Asymptomatic transient ST changes during ambulatory ECG monitoring in diabetic patients. Chiariello M, Indolfi C et al. Am. Heart J. 1985 Sep;110(3):529-34.
18. Impaired glucose tolerance and its relationship to ECG-induced coronary heart disease and risk factors among Chinese. Da Qing IGT and diabetes study. Pan XR et al. Diabetes Care. 1993 Jan; 16(1):150-6.
19. Cambios en el electrocardiograma en pacientes con diabetes mellitus no insulino dependiente con y sin complicaciones crónicas propias de la enfermedad. Moreno D, S. Fac de Med, UNAM & "1o de Octubre" ISSSTE. Tesis de posgrado. Diciembre 1990.
20. Cambios electrocardiográficos en pacientes con diabetes mellitus. Ortiz S. Fac de Med, UNAM & Centro Médico Nacional S. XXI, IMSS. Tesis de posgrado. Febrero 1992.