



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MEXICO**

---

---

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA

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

**“PÉPTIDO NATRIURÉTICO CEREBRAL EN  
PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y  
DISFUNCIÓN DIASTÓLICA”**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO EN  
LA ESPECIALIDAD DE:

**MEDICINA INTERNA**

P R E S E N T A:

**DRA. TERESA ARACELI TELLO MENDOZA**



ASESOR: DR. OSCAR ORIHUELA RODRIGUEZ  
DR. RAMON PANIAGUA SIERRA

México, D. F.

FEBRERO 2008



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis 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.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MEXICO**

---

---

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
"DR. BERNARDO SEPÚLVEDA"  
CENTRO MEDICO NACIONAL "SIGLO XXI"

**"PÉPTIDO NATRIURÉTICO CEREBRAL EN  
PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y  
DISFUNCIÓN DIASTÓLICA"**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO EN  
LA ESPECIALIDAD DE:

**MEDICINA INTERNA**

P R E S E N T A:

**DRA. TERESA ARACELI TELLO MENDOZA**



ASESOR: DR. OSCAR ORIHUELA RODRIGUEZ  
DR. RAMON PANIAGUA SIERRA

México, D. F.

FEBRERO 2008

**“PÉPTIDO NATRIURETICO CEREBRAL 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**

**JOSÉ HALABE CHEREM**

**Profesor Titular del Curso de Medicina Interna  
UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI**

---

**DOCTOR**

**OSCAR ORIHUELA RODRIGUEZ**

**Asesor de Tesis**

**Médico Adscrito al Servicio de Cardiología  
UMAE Hospital de Especialidades CMN SIGLO XXI**

---

**DOCTOR**

**RAMON PANIAGUA SIERRA**

**Asesor de Tesis**

**Jefe de la Unidad de Investigación Clínica en Enfermedades Nefrológicas  
UMAE Hospital de Especialidades CMN SIGLO XXI**



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

---

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS  
UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA  
COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIZACIÓN  
U.M.A.E. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA G. "  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI  
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

Junio 25, 2007

**PTR 050/2007 PÉPTIDO NATRIURETICO CEREBRAL EN PACIENTES CON  
DIABETES MELLITUS Y DISFUNCIÓN DIASTOLICA**

DICTAMEN: **APROBADO**

**DR. JUAN A. MIER Y DIAZ**  
DIRECTOR GENERAL

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios, por todas las bendiciones que me da en todo momento y enseñarme cada día que no hay voluntad más perfecta que la suya.

A mis padres por que me llenaron de su amor y confianza, por haberme enseñado a luchar por lo que quiero hasta el último momento.

A mis hermanas; Clara, Cris, Betty un sueño mas logrado, gracias por su apoyo y por su amor. La ausencia ha valido la pena nenas.

A mis maestros por sus enseñanzas, Dr. Orihuela, gracias por su apoyo, ayuda y por su voto de confianza.

Al Dr. Paniagua, Mary, Lupita, gracias por el tiempo que dedicaron en este proyecto. Sara quien me ayudo en todo momento incondicionalmente solo por la dicha de hacerlo.

A los pacientes y trabajadores que participaron en el estudio, por la confianza depositada y su cooperación desinteresada.

Erik, tu formaste parte importante de esto también, todo el tiempo apoyándome, escuchándome, llenándome de fuerza y alegría. Gracias.

## **DEDICATORIA**

**A mis padres.**

**Sin ustedes esto no sería posible.**

**Toda la vida enseñándome que debo luchar por**

**lo que quiero, hasta el último momento tal y**

**como ambos lo hicieron.**

**Saben que los amo, que aunque no estén físicamente**

**no se han ido, viven y vivirían siempre en mí.**

**Mami, es cierto, tal como lo dijiste te viniste conmigo...**

**GRACIAS.**

## INDICE

RESUMEN.....	10
INTRODUCCION.....	11
JUSTIFICACION.....	20
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	21
OBJETIVO.....	21
MATERIAL Y METODOS.....	22
RESULTADOS.....	31
DISCUSION.....	40
CONCLUSIONES.....	43
ANEXOS.....	44
BIBLIOGRAFÍA.....	48



## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** El factor natriurético cerebral (BNP) se ha empleado como marcador de masa ventricular. Sin embargo, esta hormona también responde al incremento en el volumen extracelular. En el paciente con Diabetes mellitus 2 (DM 2) pueden coincidir las dos condiciones, hipertrofia ventricular y expansión extracelular. Por esta razón, al evaluar la concentración de BNP conviene discriminar el efecto del volumen extracelular que es un estado potencialmente modificable a corto plazo.

**OBJETIVO:** Demostrar que los niveles de BNP disminuyen en el 10% de los valores basales en pacientes con DM 2 con disfunción diastólica tratados en forma intensiva con furosemide.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Se realizó un ensayo clínico con evaluaciones pre y post prescripción de furosemide (40mg/24 h) por 7 días en 31 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, con un grupo control de 38 sanos. Después de obtener por escrito el consentimiento informado, se registraron de cada paciente sus datos demográficos y de comorbilidad, la somatometría, el volumen de agua corporal (ACT) y el volumen extracelular (VEC) por bioimpedancia eléctrica (BIA) y se realizó un ecocardiograma de acuerdo a los lineamientos de la Sociedad Americana de Ecocardiografía. En suero se midieron glucosa, urea, creatinina y pro-BNP. Al término del periodo de observación se repitieron las mediciones.

**RESULTADOS:** Se realizó estadística descriptiva e inferencial obteniéndose disminución de ACT de 35.95 lt a 34.58 lt, ( $p= NS$ ), masa ventricular izquierda (MVI) de 199.9 a 187gr ( $p NS$ ), pro-BNP de 136.18 a 112.88pg/ml ( $p=NS$ ), los cambios en la función diastólica fueron disminución del tiempo de relajación isovolumétrica (TRIVI) de 142ms a 120ms ( $p=0.000$ ), onda A (81.5ms a 71.1ms,  $p=0.005$ ), onda E (73.3 a 66 ms.  $p 0.017$ ). con una correlación de la MVI y pro-BNP ( $r=0.59$ ;  $p=0.000$ ), MVI y ACT ( $r=0.57$ ,  $p=0.001$ ), ACT y pro-BNP ( $r=0.39$ ,  $p=0.030$ ), los niveles de BNP disminuyen en 18% de los niveles basales después de un tratamiento con furosemide 40 mg durante una semana

**CONCLUSIONES:** los niveles de BNP disminuyen en 18% de los niveles basales. Existe una asociación positiva entre el pro-BNP, MVI, ACT y modificaciones de la función diastólica. El pro-BNP es un indicador de expansión del VEC y de la MVI.

## INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es una enfermedad cuya prevalencia incrementa en el mundo. En la población adulta en todo el mundo la prevalencia promedio de diabetes es del 4.0% (1) y el número de adultos diabéticos incrementará de 135 millones a 300 millones en el año 2025, siendo mayor en los países desarrollados que en los países en vías de desarrollo. (2) En México, de acuerdo a la Encuesta Nacional de Salud realizada en el año 2000, la prevalencia de diabetes mellitus en individuos de 20 años o más fue de 7.5% con predominio en las mujeres (mujeres 7.8% y hombres 7.2%). En el IMSS la prevalencia de diabetes es de 8.9%. (3)

La diabetes mellitus es un factor de riesgo para el desarrollo de insuficiencia cardíaca y un factor de riesgo para la mortalidad en individuos con falla cardíaca. (1) El estudio Framingham demostró que la insuficiencia cardíaca (IC) es cinco veces más común en mujeres comparado con los hombres que es dos veces, con edades entre 45 a 74 años. La asociación de IC es ocho veces mayor en mujeres y cuatro veces mayor en hombres diabéticos comparados con los no diabéticos en individuos menores de 65 años. (4) La enfermedad cardiovascular como manifestación de la macroangiopatía representa una mayor causa de morbilidad y mortalidad en estos pacientes (5).

El síndrome clínico de la IC representa la suma de múltiples alteraciones anatómicas, funcionales y biológicas que actúan en forma recíproca y

sumamente compleja en un variable y constante periodo de tiempo. De ahí que muchos investigadores hayan utilizado diferentes modelos para describir este síndrome; inicialmente el modelo cardiorrenal, debido a que se observó que existe una excesiva retención de agua y sodio en este síndrome lo cual es causado por anormalidades en el flujo sanguíneo renal; posteriormente se realizaron mediciones hemodinámicas y también se encontró que la IC esta asociada a una disminución del gasto cardiaco y vasoconstricción periférica a lo cual se denominó modelo hemodinámico. Recientemente se ha aunado a éstos modelos el neurohormonal, en el cual se asume que la progresión de la IC es resultado de la sobre expresión de moléculas biológicamente activas capaces de ejercer efectos tóxicos en el corazón y en la circulación (6, 7). Esta variedad de sustancias incluyen a la norepinefrina, angiotensina II, aldosterona, endotelina y factor de necrosis tumoral. La evidencia que apoya este modelo ha surgido de dos líneas de investigación; la primera modelos experimentales en animales en los cuales se demuestra que fisiopatológicamente concentraciones relevantes de neurohormonas son suficientes para imitar algunos aspectos fenotípicos de la falla cardiaca, y segundo; los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo neurohormonal farmacológico conduce a una mejoría clínica en los pacientes con IC (8, 9).

En los pacientes diabéticos Rubler et al. describió hace 30 años en cuatro pacientes diabéticos IC congestiva con arterias coronarias normales sin otras etiologías, mostrando en el estudio postmortem hipertrofia y fibrosis miocárdica proponiendo el término de miocardiopatía diabética concluyendo que se trataba de una entidad caracterizada por disfunción diastólica, cuya etiología es

claramente debida a hiperglucemia contribuyendo también el síndrome de resistencia a la insulina que causa hipertrofia ventricular izquierda (10).

Los mecanismos que conducen a un deterioro de la función ventricular izquierda en los pacientes diabéticos son multifactoriales, potenciados por la presencia de hipertensión (11). La diabetes inducida experimentalmente en animales ocasiona cambios en el transporte celular del calcio lo cual resulta en disfunción sistólica y diastólica subclínica, la cual se encuentra incrementada por el aumento del contenido de colágeno miocárdico (12).

La hiperglucemia ha mostrado activar un mecanismo intracelular al igual que la distensión mecánica o el incremento de tensión en la pared ventricular, el miocardio dañado requerirá de la activación de sistemas neurohormonales compensatorios, incluyendo el sistema renina -angiotensina aldosterona y el sistema nervioso simpático para evitar la hipoperfusión. La acción incrementada de la angiotensina II en pacientes diabéticos induce aumento en la fibrosis miocárdica en el tejido intersticial así como necrosis y apoptosis de los miocitos y células endoteliales además de incremento en el número de fibroblastos e hipertrofia concéntrica ventricular izquierda (11,12).

La hiperglucemia también incrementa el contenido de radicales libres y oxidantes en el miocardio lo cual disminuye los niveles de óxido nítrico empeorando la función endotelial e induciendo inflamación miocárdica a través de la estimulación de la polimerasa 1. Así mismo, la hiperglucemia crónica puede contribuir a las complicaciones vasculares a través de la formación de productos finales de la glicación avanzada, los cuales juegan un papel importante en el desarrollo de la cardiomiopatía al inducir cambios estructurales en la pared miocárdica como resultado de las alteraciones en el colágeno y la

reducción de la  $Ca^{++}$  ATPasa en el retículo endoplásmico. (11) La lipotoxicidad debida a la elevación de ácidos grasos libres asociada a hiperglucemia o insulino-resistencia a través de sus productos de degradación o por si mismos ejercen también efectos tóxicos directos sobre el miocardio (13).

Las anormalidades en la función diastólica del ventrículo izquierdo son muy comunes en los pacientes diabéticos, sin datos clínicos de IC congestiva, considerándose que dichas alteraciones en la función diastólica corresponden a una manifestación inicial de enfermedad cardiaca diabética (14,15). La prevalencia de esta entidad en pacientes diabéticos de acuerdo a la serie es variable, mencionándose prevalencias del 30 al 47% en sujetos normotensos con diabetes mellitus tipo 2 bien controlada, sin embargo esta prevalencia se basa en ecocardiografía estándar en la cual la disfunción diastólica temprana puede pasar inadvertida hasta en una tercera parte (16). La prevalencia se incrementa utilizando maniobras como la de Valsalva hasta el 63% según el estudio realizado por Boyer et al. en el cual se analizaron 61 pacientes diabéticos asintomáticos, encontrando inicialmente una prevalencia de 46% mediante Doppler convencional, incrementando a 63% mediante el uso de maniobra de Valsalva, lo cual demuestra que existe un porcentaje significativo de pacientes con disfunción diastólica no diagnosticada a pesar de los estudios y maniobras mencionadas(17).

Dado que la miocardiopatía diabética tiene una alta prevalencia en pacientes asintomáticos diabéticos tipo 2, la búsqueda de esta entidad en sus etapas

iniciales es indispensable para prevenir su progresión a IC congestiva (10). El método más sensible para evaluar su presencia es la ecocardiografía con Doppler pulsado y aplicación de maniobra de Valsalva (17).

Mediante el estudio ecocardiográfico la a disfunción diastólica del ventrículo izquierdo se caracteriza por la presencia de el deterioro del llenado diastólico temprano, prolongación de la relajación isovolumétrica, incremento del llenado auricular, características que han sido documentadas en individuos jóvenes con diabetes mellitus tipo 1 (15).

Desde mediados de 1950 se estableció que el corazón es un órgano endocrino, al descubrir gránulos secretorios en el corazón de cerdos de guinea, y es en 1981 cuando se identifica la estructura del péptido natriurético auricular (ANP), cuando Bold y colegas observan que la infusión de extracto de tejido atrial provoca natriuresis en ratas (18) estudios subsecuentes identificaron dos péptidos mas: el péptido natriurético cerebral (BNP) y el péptido natriurético tipo C (CNP) el cual es mas potente venodilatador que los otros dos. (19)

El BNP es un péptido de 32 aminoácidos el cual es liberado por los miocitos ventriculares como una gran molécula de 76 aminoácidos, que se divide para producir la hormona activa de 32 aminoácidos y el biológicamente inactivo fragmento no terminal (NT-proBNP). Tanto el BNP como el ANP promueven la excreción renal de sodio (natriuresis) y agua (diuresis) causan vasodilatación por relajación del músculo liso vascular, mejoran la relajación diastólica (lusitropismo) y disminuyen la fibrosis del miocardio, la diferencia entre ambas hormonas estriba en que el ANP actúa bajo condiciones normales, y el BNP es

liberado principalmente como resultado de el incremento del estrés de la pared ventricular. Estudios en pacientes han demostrado que la secreción del BNP se incrementa en relación a la severidad de la insuficiencia cardiaca, ya que es liberado principalmente por el exceso de volumen y sobrecarga de presión del ventrículo izquierdo, (20) lo cual ha llevado a que se realicen diversos estudios para evaluar la utilidad del mismo para falla cardiaca La vida media del BNP es de 23 minutos, siendo la del NT-proBNP de 60 a 120 minutos, lo cual ocupa relevancia como una prueba diagnóstica (21).

En la última década se ha investigado la utilidad del BNP en relación a la insuficiencia cardiaca, la evidencia mas fuerte que se ha obtenido es su uso y aplicación en la evaluación de la insuficiencia cardiaca como causa de disnea en los departamentos de urgencias. En un metanálisis realizado en 2005 por Wang y colaboradores se evaluaron estudios publicados desde 1990 hasta 2005, en total fueron 11 estudios los valorados en relación a la utilidad del BNP, en los cuales se emplearon rangos de positividad del BNP desde 50-250 pg/ml, sin embargo se concluye que valores de 100 pg/ml son útiles para el diagnóstico de insuficiencia cardiaca en este grupo de pacientes con una sensibilidad de 90% y especificidad de 76 % teniendo una efectividad del 83% para diferenciar la insuficiencia cardiaca de otras causas de disnea (22, 23).

Se ha estudiado también la utilidad de medir el BNP en pacientes de atención primaria inicialmente fue Cowie y colaboradores quienes en 1997 realizaron esta evaluación en 122 pacientes enviados por médicos de atención primaria encontrando que en aquellos pacientes con sospecha de insuficiencia cardiaca

los niveles de BNP fueron mas altos que en pacientes con otra enfermedad, lo que demuestra la utilidad del BNP en estos pacientes los valores fueron de 76 pg/ml o mayores tienen una sensibilidad de 97% con una especificidad de 84% (24).

El uso del BNP como método de escrutinio de disfunción sistólica, también ha sido estudiado, reportando resultados no concluyentes ya que tenían la limitación de ser estudios con muestras pequeñas y con algunos sesgos (25,26), Vasan y colaboradores realizan un estudio de cohorte de 1995-1998 en el cual se incluyeron 3177 pacientes con el objetivo de valorar la utilidad del BNP en la detección de hipertrofia ventricular y de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, encontrando que existen limitaciones en la utilidad de la medición de BNP como una herramienta de escrutinio (21,27). Lo cual concuerda con lo publicado por Redfield y colaboradores en el año 2004 después de evaluar a 2042 pacientes con disfunción preclínica del ventrículo izquierdo (28).

En relación a la disfunción diastólica de acuerdo a lo publicado por Lubien y colaboradores al estudiar 294 pacientes mediante ecocardiografía para detección de anomalías diastólicas, se dividió al grupo en pacientes sin disfunción diastólica y aquellos con disfunción diastólica, encontrando que los niveles de BNP son mayores en aquellos con disfunción diastólica demostrada por ecocardiografía, y que valores de 62 pg/ml tuvieron una sensibilidad de 85% con especificidad de 83% y una exactitud de 84% para detectar disfunción diastólica cuando la función sistólica es normal (29).



En pacientes diabéticos se ha evaluado también la utilidad de la medición de BNP para escrutinio de disfunción ventricular izquierda en pacientes sintomáticos y asintomáticos (30), con alta probabilidad de insuficiencia cardiaca y con baja probabilidad para la misma, con disfunción sistólica o diastólica, encontrando un valor predictivo negativo para aquellos que no tenían síntomas de insuficiencia cardiaca de 91% con valores de BNP < 39 pg/ml y un valor predictivo positivo para los pacientes con alta probabilidad de insuficiencia cardiaca para su detección de 96% con niveles de BNP > 90 pg/ml (30). La disfunción diastólica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 a menudo se encuentra a pesar del adecuado control metabólico, en este estudio se demuestra que 21 de 31 pacientes asintomáticos con ecocardiograma anormal presentaron disfunción diastólica, con niveles de BNP de  $190 \pm 60$  pg/ml (31). Así mismo el incremento los niveles plasmáticos de BNP pueden relacionarse con un significativo deterioro de la relajación diastólica en pacientes con diabetes mellitus e hipertensión (32).

El problema fundamental de la disfunción diastólica radica en la incapacidad que tiene el ventrículo izquierdo para acomodar el volumen sanguíneo durante la diástole con bajas presiones de llenado (33) de ahí que una parte del tratamiento de la disfunción diastólica se base en la reducción del agua corporal mediante el uso de diuréticos; la estimación del agua corporal puede ser realizada mediante un método llamado bioimpedancia eléctrica.

La bioimpedancia se basa en el principio de que los tejidos tienen diferentes propiedades de conducción y resistencia cuando pequeñas corrientes

eléctricas son aplicadas en diferentes frecuencias. La impedancia del cuerpo consiste en dos componentes: 1) la resistencia de los tejidos (proporcional al volumen del líquido) y 2) a la reactancia (el recíproco de la capacitancia de las membranas celulares, interfaces tisulares, y los tejidos no iónicos). La impedancia con baja frecuencia (5Hz) refleja el líquido extracelular (LEC) y la impedancia con alta frecuencia (10Hz) refleja ambos: líquido extracelular e intracelular (34).

## JUSTIFICACIÓN

La diabetes mellitus tiene una prevalencia en México de 7.2% y es un significativo factor de riesgo para falla cardíaca, se estima que el riesgo de IC por diabético es de 3.3% por año. (35). Esta complicación se asocia a mayor número de hospitalizaciones al año y morbimortalidad. La disfunción diastólica en este grupo de pacientes se encuentra presente aun a pesar de un adecuado control metabólico y es una importante causa de IC con fracción de eyección normal. El BNP es una hormona producida por el ventrículo izquierdo en respuesta a la hipertrofia del ventrículo izquierdo e incremento en la presión, que se ha utilizado ampliamente en el diagnóstico de la IC, poco hay escrito en la literatura sobre su uso y aplicación en el seguimiento de los pacientes que se encuentran recibiendo terapia para la insuficiencia cardíaca. Existen antecedentes en la literatura de el manejo que debe establecerse en los pacientes con disfunción diastólica dentro del cual se menciona el uso de diuréticos, sin embargo no existen antecedentes sobre la respuesta del BNP y los cambios que puedan existir a nivel ecocardiográfico posterior al manejo con diuréticos en estos pacientes.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Existirá modificación en los niveles de BNP en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y disfunción diastólica después de la administración de furosemide?

## **OBJETIVO**

Demostrar que los niveles de BNP disminuyen en el 10% de los valores basales en pacientes con DM 2 con disfunción diastólica que se administró furosemide.

## MATERIAL Y METODOS

1. **Diseño del estudio**: Antes y después.
2. **Universo del estudio**: El estudio se llevó a cabo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 del Hospital de Especialidades CMN “ Siglo XXI”
3. **Variables**:

### VARIABLE INDEPENDIENTE:

- Administración de furosemide

Definición conceptual: Administración oral de 40 mg de furosemide

Tipo de variable: cualitativa nominal

Nivel de medición: ausente o presente

-Tiempo de evolución de la Diabetes mellitus tipo 2

Definición conceptual: Tiempo transcurrido desde la fecha de diagnóstico de la diabetes hasta el momento del estudio.

Definición operacional: El tiempo transcurrido en años de acuerdo a lo referido por el paciente durante el interrogatorio

Tipo de variable: Cuantitativa

## **VARIABLE DEPENDIENTE**

-Péptido natriurético cerebral (BNP)

Definición conceptual: El BNP es un péptido de 32 aminoácidos el cual es liberado por los miocitos ventriculares como una gran molécula de 76 aminoácidos, que se divide para producir la hormona activa de 32 aminoácidos y el biológicamente inactivo fragmento no terminal (NT-proBNP). Promueve la excreción renal de sodio (natriuresis) y agua, causa vasodilatación por relajación del músculo liso vascular, mejora la relajación diastólica (lusitropismo) y disminuye la fibrosis del miocardio, es liberado principalmente por el exceso de volumen y sobrecarga de presión del ventrículo izquierdo. El método utilizado para la medición del péptido natriurético cerebral N terminal (pro-BNP) es el inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (ECLIA), ésta medición se realiza en suero contenido en tubos estándar o tubos con gel de separación.

Tipo de variable: Cuantitativa continua de razón.

Nivel de medición: pg/ml

-Disfunción diastólica:

Definición conceptual: se refiere a la inhabilidad de las miofibrillas de volver rápida y completamente a su longitud de reposo, el ventrículo izquierdo es

incapaz de recibir la sangre a presiones normales y el llenado ventricular es lento e incompleto a menos que se eleve la presión de la AI.

Definición operacional: Se considera que existe disfunción diastólica cuando se demuestre por ecocardiografía la presencia de: 1) función sistólica conservada; 2) alteraciones del llenado ventricular, la cual se clasificará como las siguientes variables (36):

1. Relación E/A  $< 1$  o  $> 2$
2. Tiempo de desaceleración (ms)  $< 150$  o  $> 250$
3. Tiempo de relajación isovolumétrica (ms)  $< 70$  o  $> 100$

Tipo de variable: Cualitativa nominal

Nivel de medición: Presente o ausente

## **VARIABLES DEMOGRAFICAS:**

-Edad.

Definición conceptual: es el tiempo transcurrido desde el nacimiento del paciente hasta el inicio del estudio

Definición operacional: tiempo transcurrido en años desde el nacimiento del paciente, obtenido mediante interrogatorio

Tipo de variable: Cuantitativa continua

Nivel de medición: años

-Sexo:

Definición conceptual: género femenino o masculino

Definición operacional: se considera femenino o masculino de acuerdo a las características fenotípicas del paciente.

Tipo de variable: Cualitativa nominal

Nivel de medición: Masculino o Femenino

-Índice de masa corporal.

Definición conceptual: es un número que pretende determinar, a partir de la estatura y el peso, el rango más saludable de masa que puede tener una persona. Se utiliza como indicador nutricional desde principios de 1980

Definición operacional: El IMC es igual al valor numérico resultante de la división de la masa en kilogramos y el cuadrado de la estatura en metros.  $IMC = \text{peso (Kg)} / \text{Talla}^2 \text{ (m)}$

Tipo de variable: Cuantitativa continua

Nivel de Medición:  $\text{Kg/m}^2$

- Hipertensión arterial sistémica

Definición conceptual: incremento en la presión arterial ya sea sistólica o diastólica de acuerdo al JNC7 con cifras mayores de 140 y/o 90 mmHg

Definición operacional: antecedente por interrogatorio de hipertensión arterial o uso de medicamentos antihipertensivos.

Tipo de variable: cualitativa nominal

Nivel de medición: presente o ausente



#### 4. Selección de la muestra:

##### a) **Tamaño de la muestra:**

Se realizó cálculo del tamaño de la muestra por diferencia de medias entre el BNP de sujetos sanos 2.5 pmol/L y el de pacientes diabéticos 5.2 pmol/L con un valor de  $\Delta$  de 2.7 con un poder de la prueba del 96% conteniendo un total de 30 pacientes.

##### b) **criterios de inclusión:**

1. pacientes con diagnóstico de Diabetes mellitus tipo 2 y diagnóstico ecocardiográfico de disfunción diastólica adscritos al CMN Siglo XXI
2. Pacientes con DM tipo 2 con depuración calculada de creatinina igual o mayor de 30ml/min
3. No encontrarse en tratamiento con diuréticos antes del estudio
4. Pacientes con vigencia de derechos institucionales
5. Que aceptaran participar en el estudio con firma del consentimiento informado

##### c) **Criterios de no inclusión:**

1. Presencia de enfermedad renal crónica con tratamiento sustitutivo (diálisis o hemodiálisis)

2. Presencia de enfermedad maligna.
3. Pacientes con enfermedad psiquiátrica, discapacidad mental que pudiera interferir con la habilidad del paciente para apegarse a los procedimientos del protocolo

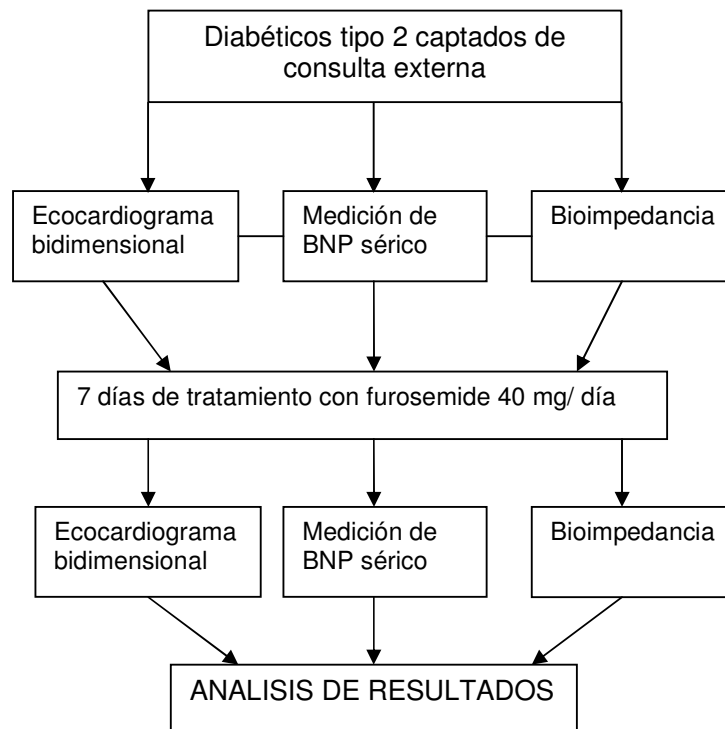
d) Criterios de exclusión:

1. Pacientes que decidieran no continuar participando en el estudio
2. Pacientes que interrumpieran o no concluyeran el estudio.

5. Procedimientos:

Se captaron pacientes de la consulta externa con diagnóstico de Diabetes mellitus tipo 2, a los cuales se les realizó un ecocardiograma bidimensional para documentar la presencia de disfunción diastólica. Una vez captados se les realizó una valoración basal que consistió en toma de tensión arterial, peso y talla, cálculo de IMC, cálculo de depuración de creatinina mediante la fórmula de Cockcroft, medición de agua corporal extracelular mediante la técnica de bioimpedancia y se recolectaron los datos estadísticos, posteriormente se tomó en ayuno una muestra de sangre 5 ml que se depositó en un tubo estándar de muestra o en tubos que contuvieran gel de separación para la medición basal de niveles séricos de pro-BNP y se inició tratamiento con furosemide a dosis de 40 mg/ día, al cabo de 1 semana de tratamiento se realizó nuevamente determinación de agua corporal extracelular mediante

bioimpedancia así como determinación de niveles séricos de pro-BNP y se analizaron los resultados (Esquema 1) . Para la medición del BNP se utilizó el inmunoanalizador Roche Elecsys que emplea inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (ECLIA), realizado en suero. Durante la realización del estudio se consideró de utilidad un grupo de controles sanos por lo cual se incluyeron controles sanos del grupo de edad de los pacientes, y a quienes se les realizó también ecocardiograma bidimensional y medición sérica de pro-BNP.



Esquema 1.

## 6. Análisis estadístico:

Se utilizó para el análisis el paquete estadístico SPSS en su versión 10.0. Se realizó estadística descriptiva calculando media y desviación estándar así como proporciones para variables demográficas. Como prueba de hipótesis se realizó una prueba T pareada y para el análisis de correlación se utilizó una prueba de  $r$  de Pearson.

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

El presente estudio cumple con los principios básicos de investigación en humanos de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud y Reglamentos Generales de Salud en materia de investigación para la salud y con la declaración de Helsinki de 1975 enmendada en 1989.

Se solicitó a cada paciente su autorización de manera verbal y por escrito, obtenido mediante carta de consentimiento informado previa explicación extensa de los procedimientos y los objetivos de los mismos.

## **RECURSOS PARA EL ESTUDIO**

Recursos humanos.- Médico residente de cuarto año de medicina interna, médico cardiólogo adscrito a la consulta externa de cardiología, equipo de enfermería de la unidad de investigación en nefrología.

Recursos materiales.- Los habituales con los cuales se cuenta en el Hospital de Especialidades CMN siglo XXI para la atención de estos pacientes.

Equipo de ecocardiografía: PHILIPS iE33 No. serie 02RBCR

Equipo de bioimpedancia: Bodystat Quadscan 4000

Analizador de inmunoensayos de electroquimioluminiscencia para determinación de péptido natriurético cerebral N terminal.

## **RESULTADOS**

### **Características de la población de estudio**

Se incluyeron un total de 31 pacientes diabéticos tipo 2 y 38 pacientes sanos al estudio. Los pacientes diabéticos fueron 14 hombres (45%) y 17 mujeres (55%). La edad de los diabéticos fue de  $54.2 \pm 8.8$  y los controles de  $52.8 \pm 9.9$ . El tiempo de evolución de la diabetes fue de  $11.9$  años  $\pm 6.7$ . Siete diabéticos presentaron como comorbilidad HAS, con evolución en años de  $1.1 \pm 2.5$ . Catorce (45%) cursaban con complicaciones crónicas de la enfermedad; todos ellos tenían retinopatía diabética; 3 (21.4%) presentaba neuropatía diabética y solo 6 (42.8%) nefropatía diabética en estadio inicial. Se encontró con descontrol metabólico (glucosa mayor de 110mg/dl) a 25 pacientes diabéticos, no se encontraban presentes complicaciones agudas. (Tabla 1)

**Tabla 1. Características demográficas, clínicas y bioquímicas de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 antes y después del tratamiento y el grupo control**

Variable	Controles (n= 38)	Pre-tratamiento (n= 31)	Post-tratamiento (n= 31)
<b>Edad</b>	52.8 ± 9.9	54.2 ± 8.8	54.2 ± 8.8
<b>Hombres</b>	22 (58)	14 (45)	14 (45)
<b>Mujeres</b>	16 (42)	17(55)	17(55)
<b>TAS (mmHg)</b>	114.52 ± 12.9	125.41 ± 20.87	123.41 ± 21.47
<b>TAD (mmHg)</b>	72.1 ± 10.6	75.51 ± 10.6	74.77 ± 10.67
<b>TAM (mmHg)</b>	85.9 ± 7.4	92 ± 12.9	91.57 ± 11.7
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	23.74 ± 2.57	27.43 ± 4.22	27.08 ± 4.21
<b>Cint/Cad (cm)</b>	0.94 ± 0	0.92 ± 0	0.93 ± 0
<b>TEDM (años)</b>	-	11.9 ± 6.7	11.9 ± 6.7
<b>Hipertensión</b>	-	7(22.5)	7(22.5)
<b>TEHAS (años)</b>	-	1.1 ± 2.5	1.1 ± 2.5
<b>Complic. DM</b>	-	14 (45)	14 (45)
<b>Retinopatía</b>	-	14 (45)	14 (45)
<b>Neuropatía</b>	-	3 (9.6)	3 (9.6)
<b>Nefropatía</b>	-	6 (19.4)	6 (19.4)
<b>Bioquímica</b>			
<b>Glucosa</b>	-	175.8 ± 54.7	-
<b>Urea</b>	-	39.16 ± 10	-
<b>Creatinina</b>	-	0.93 ± 0.48	-
<b>DCr</b>	-	87.1 ± 32.18	-
<b>BNP (pg/ml)</b>	47.86 ± 34.4	136.18 ± 162.66	112.88 ± 145.4

Los datos están expresados como media ± DE o como número (porcentaje). TAS (tensión arterial sistólica) TAD (tensión arterial diastólica) TAM (tensión arterial media) IMC (índice de masa corporal) Cint/Cad (relación cintura cadera), TEDM (tiempo de evolución diabetes Mellitus en años), HAS (hipertensión arterial sistémica) TEHAS (tiempo de evolución HAS en años) DCr (depuración calculada de creatinina).

### **Características ecocardiográficas de los grupos**

La función sistólica de ambos grupos se encontró dentro de lo normal, las valvulopatías detectadas fueron insuficiencias mínimas en ambos grupos. Se detectaron al inicio del estudio 5 diabéticos (16.1%) con insuficiencia mitral mínima la cual posterior al tratamiento no fue nuevamente detectada en dos pacientes. En dos pacientes se encontraron presentes insuficiencia mitral,

aórtica y tricúspidea mínimas. El resto de los hallazgos ecocardiográficos están resumidos en la tabla 2.

**Tabla 2. Características ecocardiográficas de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 antes y después del tratamiento y el grupo control**

Variable	Controles (n=38)	Pac. Pre-tratamiento (n=31)	Pac. Post-tratamiento (n=31)
FEVI %	64.9 ± 7.2	66.4 ± 8.3	68.9 ± 7.8
FAC %	35.6 ± 5.4	37.2 ± 6.7	38.6 ± 6.3
TD ms	211.1 ± 46.7	211.6 ± 54.5	218 ± 50
Vel.onda E cm/s	75.3 ± 23	73.3 ± 14.2	66 ± 17.8
Vel.onda A cm/s	55 ± 15.4	81.5 ± 19.7	71.18 ± 19.14
E' Dop tisular cm/s	12 ± 2.39	9.8 ± 3.1	9.4 ± 2.7
Relación E/A	1.4 ± 0.51	0.96 ± 0.3	0.96 ± 0.2
TRIVI ms	102.5 ± 12.2	142.1 ± 20.8	120.8 ± 18.1
VCI mm	15.2 ± 5	18 ± 4.2	14.3 ± 3.94
MVI g	164.2 ± 84.1	199.9 ± 77.9	187.8 ± 81.6
GC L/min	4.2 ± 1.3	4.9 ± 1.9	4.8 ± 1.6
Valvulop. Mitral	4(10.5)	5 (16.1)	3 (9.6)
Valvulop. Tricusp	7 (18.4)	4 (12.9)	4 (12.9)
Valvulop. Aórtica	2 (5.2)	3 (9.6)	3 (9.6)
Valvulop. Pulmonar	0	0	0

Los datos están expresados como media ± DE o como número (porcentaje). FEVI (Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo), FAC (Fracción de acortamiento), TRIVI (Tiempo de relajación isovolumétrica), VCI (Vena cava inferior), MVI (masa ventricular izquierda), GC (Gasto Cardíaco).

### Características de volumen corporal por bioimpedancia

Mediante bioimpedancia se determinó el agua corporal total, extracelular e intracelular a los grupos control y diabéticos antes y después de una semana de tratamiento con diurético. No se encontró diferencia estadísticamente significativa en cuanto a los litros de agua corporal total, extracelular e intracelular entre los grupos; si embargo cuando se analizaron los porcentajes la p 0.008. (Tabla 3).



**Tabla 3. Determinación de agua corporal total mediante bioimpedancia**

Variable	Controles (n=38)	Pac.Pretratamiento (n=31)	Pac.Post-tratamiento (n=31)	t- pareada Valor de p
ACT%	57.27 ± 5.41	53.11 ± 7.74	52.56 ± 7.36	0.008
ACTL	35.1 ± 5.7	35.95 ± 6.58	34.58 ± 6.34	NS
AEC%	25.23 ± 1.85	23.90 ± 2.5	23.7 ± 2.49	0.012
AECL	15.42 ± 2.29	16.15 ± 2.29	15.56 ± 2.27	NS
AIC%	31.50 ± 3.74	29.12 ± 4.16	28.9 ± 4	0.012
CAECACT	44.2 ± 2.4	45.2 ± 2.5	45.3 ± 2.5	NS

Los datos están expresados como media ± DE. NS no significativo. ACT% (porcentaje de agua corporal total), ACTL (agua corporal total en litros), AEC% (porcentaje de agua extracelular), AECL (agua extracelular en litros) AIC% (porcentaje de agua intracelular), AICL (agua intracelular en litros)

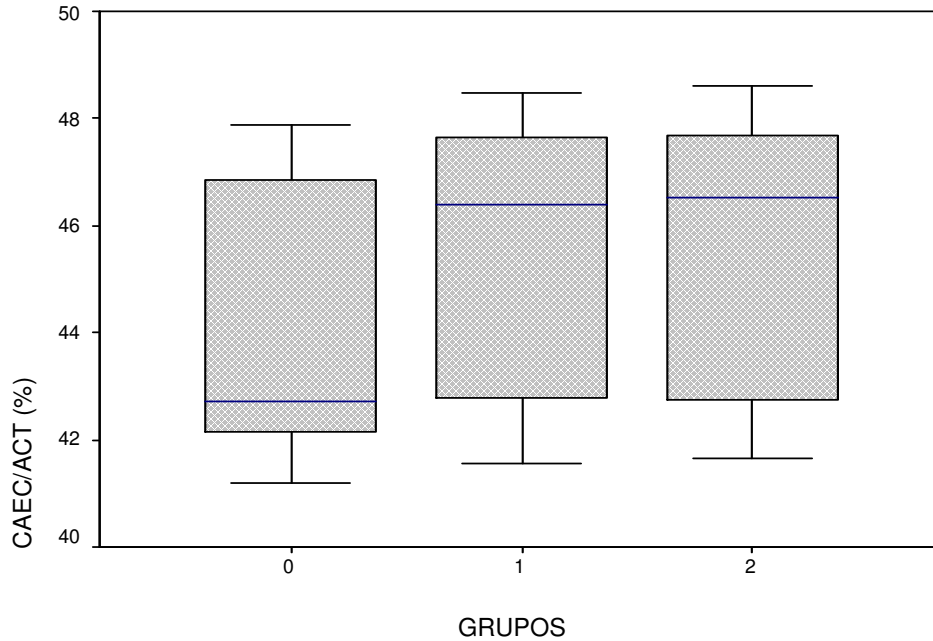


Gráfico 1 Cociente agua extracelular / agua corporal total (CAEC/ACT). Grupo 0= control, Grupo 1= Pre-tratamiento Grupo 2= Post-tratamiento.

### **Función diastólica mediante ecocardiografía antes y después del tratamiento**

Los parámetros de función diastólica se midieron en forma basal en el grupo de diabéticos y una semana después de administrar diurético.

Hubo diferencia estadísticamente significativa en los siguientes parámetros: tiempo de relajación isovolumétrica ( $142.1 \pm 20.8$  a  $120.8 \pm 18.1$ ;  $p=0.000$ ), velocidad de la onda A ( $81.5 \pm 19$  a  $71.18 \pm 19.14$ ;  $p=0.005$ ); la velocidad de la onda E ( $73.3 \pm 14.27$  a  $66 \pm 17.8$ ;  $p= 0.17$ ), la relación E/A ( $0.96 \pm 0.3$  a  $0.96 \pm 0.2$ ;  $p= 0.051$ ); la vena cava inferior ( $18 \pm 4.2$  a  $14.3 \pm 3.94$ ;  $p= 0.000$ ), no hubo diferencia estadísticamente significativa en tiempo de desaceleración y la masa ventricular.(Tabla 4.)

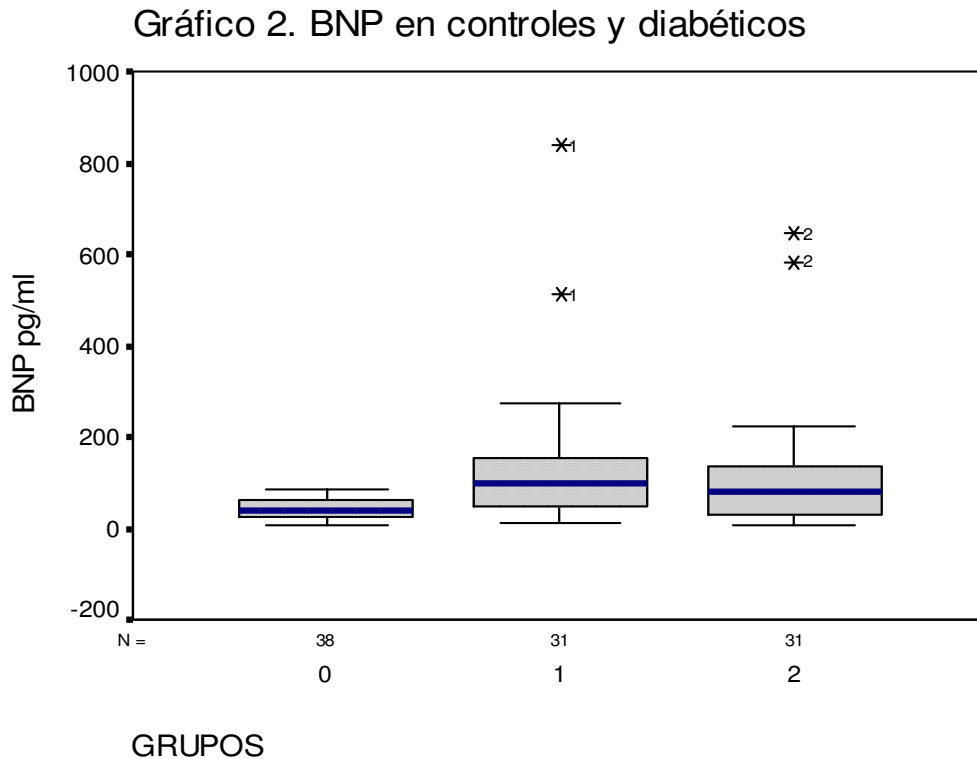
**Tabla 4. Función diastólica por ecocardiografía.**

Variable	Pre-tratamiento (n=31)	Post-tratamiento (n=31)	t-pareada Valor de p
TRIVI ms	$142.1 \pm 20.8$	$120.8 \pm 18.1$	0.000
Vel. Onda E cm/s	$73.3 \pm 14.2$	$66 \pm 17.8$	0.017
Vel. Onda A cm/s	$81.5 \pm 19.7$	$71.18 \pm 19.14$	0.005
Rel. E/A	$0.96 \pm 0.3$	$0.96 \pm 0.2$	0.051
TD	$211.6 \pm 54.5$	$218 \pm 50$	NS
MVI g	$199.9 \pm 77.9$	$187.8 \pm 81.6$	NS
VCI mm	$18 \pm 4.2$	$14.3 \pm 3.94$	0.000

Los datos están expresados como media  $\pm$  DE. NS no significativo

### Niveles de pro- BNP en sujetos sanos y en diabéticos antes y después de una semana de tratamiento con diurético

Los valores de pro-BNP en sujetos sanos fue de  $47.86 \pm 34.4$ , y en los diabéticos las concentraciones basales fueron de  $136.18 \pm 162.66$  (0.002) en éstos últimos disminuyó con una semana de tratamiento con diurético a  $112.88 \pm 145.4$  ( $p= NS$ ). (Gráfico 2). Al realizar el análisis del pro-BNP por género en los controles se encontró que las mujeres tienen valores séricos de  $55.44 \pm 36.84$  y los hombres y  $42.35 \pm 32.32$ . Siendo en los hombres diabéticos de  $181.82 \pm 227.38$  y mujeres diabéticas de  $98.6 \pm 65.4$  antes del tratamiento. Existió un descenso de 18% del valor basal posterior al uso de diurético durante una semana.



Grupo 0= control, Grupo 1= pre-tratamiento Grupo 2= post-tratamiento

### Masa ventricular, agua corporal total y péptido natriurético cerebral

Se encontró la asociación de que entre mayor masa ventricular izquierda mayor nivel de BNP, ( $r = 0.38$ ;  $p = 0.000$ ), al momento de administrar el diurético en diabéticos esta asociación se incrementa de  $r = 0.33$  ( $p = 0.068$ ) a  $r = 0.598$  ( $p = 0.000$ ). (Gráfico 3)

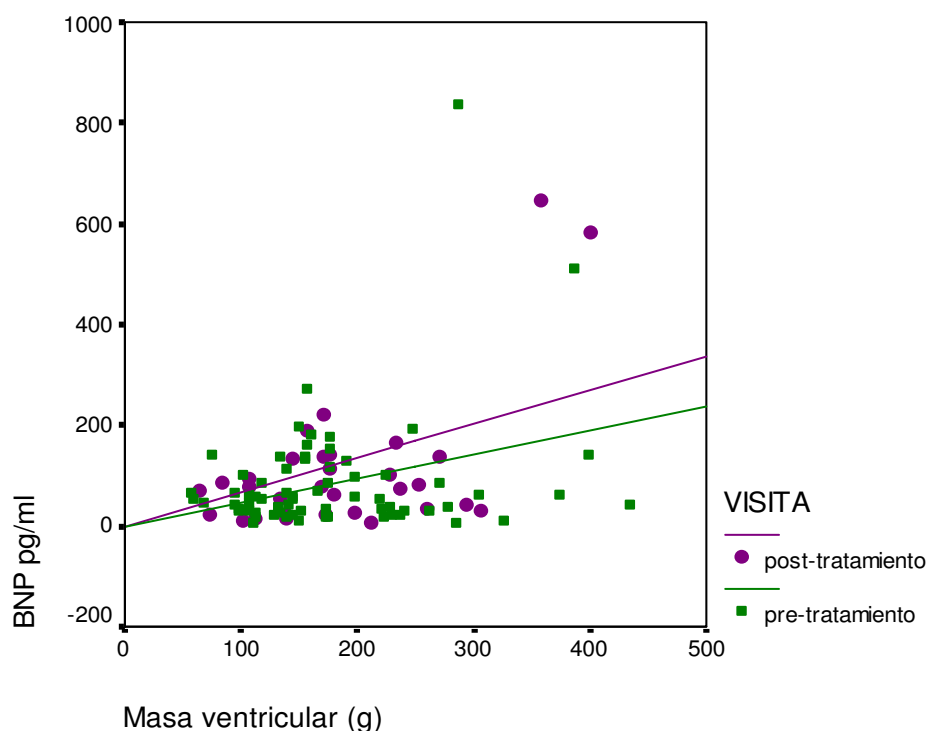


Gráfico 3. Correlación BNP y masa ventricular  $r = 0.589$

La asociación entre agua corporal total con el BNP también es positiva ( $r = 0.451$ ;  $p = 0.012$ ) antes del tratamiento siendo esta posterior al tratamiento con diurético mas débil ( $r = 0.391$ ;  $p = 0.03$ ). Se encontró también asociación entre el BNP y el agua extracelular en litros ( $r = 0.398$ ,  $p = 0.000$ ), siendo posterior al tratamiento mas fuerte la asociación ( $r = 0.435$ ,  $p = 0.014$ ) (Gráfico 4 y 5)

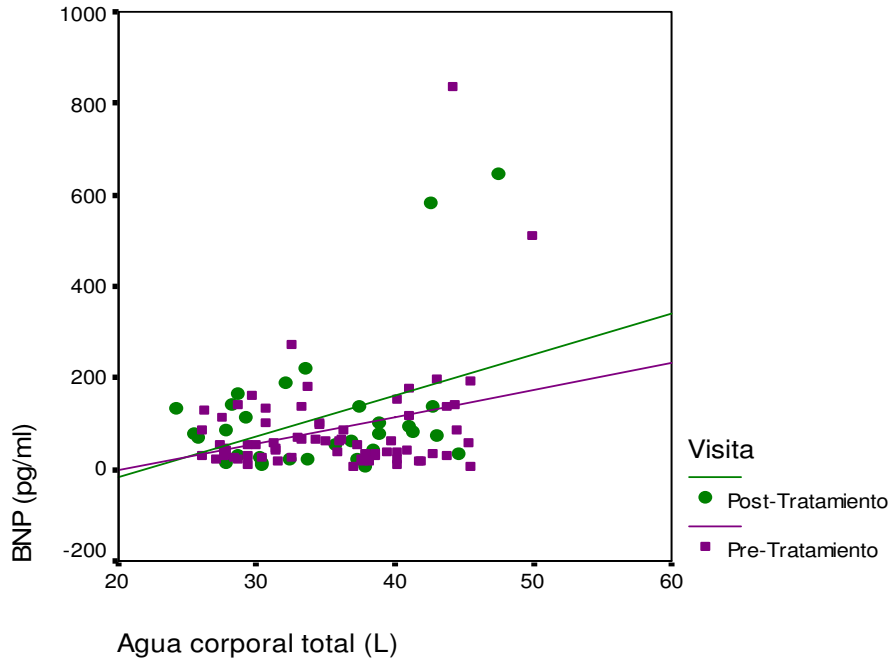


Gráfico 4. Correlación agua corporal total y BNP antes y después del tratamiento

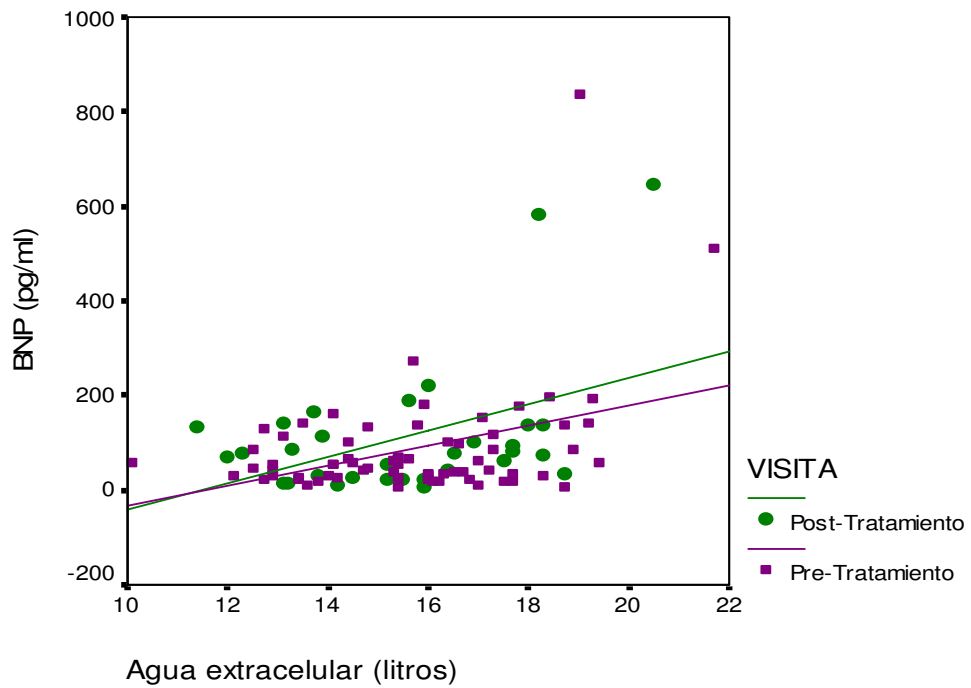


Gráfico 5. Correlación agua extracelular y BNP antes y después del tratamiento

Existe también asociación entre masa ventricular y agua corporal total ( $r= 0.59$ ;  $p= 0.001$ ) antes del tratamiento con diurético y posterior al tratamiento se mantiene la asociación ( $r= 0.579$ ;  $p= 0.001$ ). (Gráfico 5)

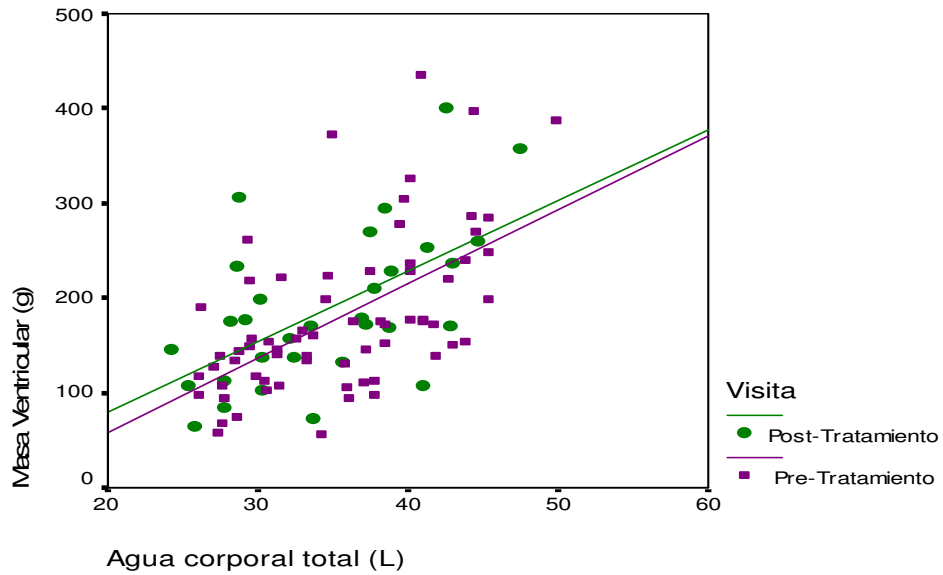


Gráfico 5. Correlación agua corporal total y masa ventricular izquierda antes y después del tratamiento

## DISCUSION

El péptido natriurético cerebral es una hormona liberada por el ventrículo izquierdo en respuesta al incremento en el estrés miocárdico y tensión de su pared, el fragmento NT pro- BNP es una molécula que forma parte del BNP activo que es liberado a la circulación por el miocardio, y representa adecuadamente el estado patológico del corazón ya que en dichas condiciones se eleva a concentraciones mayores que la molécula activa y su vida media es mas larga. Se conoce que fisiológicamente es dependiente de edad y género, siendo mayor en sujetos de edad avanzada y en mujeres. En nuestro estudio el comportamiento de los niveles séricos de acuerdo al género de pro-BNP fue similar al reportado por Galasko y cols. (37) siendo mayor la concentración sérica en mujeres que en varones, sin embargo en los diabéticos fueron mas altos en los hombres, antes y después del tratamiento, sin embargo un paciente diabético presentó niveles séricos de pro-BNP de 837.7 pg/ml, el cual disminuyó en semana de tratamiento a 583.5 pg/ml, en este paciente se encontraban presentes otras variables como son hipertensión arterial sistémica, edad avanzada y mostró importante expansión de volumen corporal con presencia de liquido en tercer espacio mostrado por bioimpedancia y clínicamente manifestado por edema de extremidades inferiores, lo cual podría sesgar estos resultados.

El BNP es útil como método de detección de disfunción diastólica; según lo publicado por Lubien y cols. los niveles de BNP son mayores en aquellos con

disfunción diastólica demostrada por ecocardiografía, y valores de 62 pg/ml tienen una sensibilidad de 85% con especificidad de 83% y una exactitud de 84% para detectar disfunción diastólica cuando la función sistólica es normal (29). Los hallazgos encontrados en nuestro estudio, confirman lo publicado en otros estudios al encontrar niveles de pro-BNP mayores en diabéticos que en sujetos sanos (29,30). Estos resultados en nuestra población son debidos en parte a la presencia de alteraciones en la función diastólica de los diabéticos estudiados, ya que los pacientes diabéticos cursan hipertrofia cardiaca y fibrosis, desarrollan miocardiopatía diabética y como consecuencia alteraciones en la relajación del ventrículo izquierdo, y por otro lado este incremento en el BNP puede ser explicado por la expansión del volumen corporal de los diabéticos ya que al estudiar mediante bioimpedancia la composición corporal se demostró que los diabéticos cursan con incremento en la cantidad de agua corporal total en comparación a los sujetos sanos a pesar de tener función renal normal. Esto contribuye al mayor incremento del BNP en nuestra población de diabéticos ya que en numerosos estudios se ha visto que en todas las patologías en las que existe sobrecarga o aumento de la presión o del volumen sanguíneo los miocitos del ventrículo izquierdo aumentan la expresión de numerosos genes, entre los que se encuentran los de los péptidos natriuréticos, produciendo también un aumento de su concentración.

Existen pocos estudios en los cuales se haya analizado la asociación entre BNP y volumen extracelular, y en los que existen hasta ahora hay controversia en esta asociación.(38,39) En nuestra población encontramos una que existe una asociación entre el BNP y el agua corporal total ( $r= 0.451$ ;  $p= 0.012$ ), así



como con agua extracelular ( $r=0.435$ ,  $p= 0.014$ ) sin embargo la asociación mas fuerte es con la masa ventricular, magnificándose incluso esta asociación una semana después del tratamiento con diurético esto como consecuencia de la eliminación de la distensión y estrés excesivo provocado por la sobrecarga de volumen.

No hubo modificación de la masa ventricular en el presente estudio, sin embargo seria necesario realizar un estudio a largo plazo para valorar si con el mismo tratamiento pueden reducirse también la masa ventricular y como consecuencia lograr una mejoría mas marcada en la función ventricular izquierda y en los niveles de BNP para de esta forma intentar disminuir la morbimortalidad cardiaca en pacientes diabéticos. Ya que se ha demostrado que el BNP también tiene valor pronóstico y que niveles  $>230$  pg/ml suponen un 60% de muertes en los siguientes 3 años.

## **CONCLUSIONES**

El presente estudio demuestra que el péptido natriurético cerebral depende de la masa ventricular y el estrés de la pared miocárdica producido por la distensión de la misma relacionado al incremento en el volumen extracelular. Así mismo, los niveles de BNP disminuyeron en 18% de su valor basal al disminuir el agua corporal total, esto puede ser explicado ya que al disminuir la precarga disminuye la distensión y el estrés del ventrículo izquierdo aun con solo una semana de tratamiento con diurético, y se corrobora que este péptido depende de la masa ventricular ya que al eliminar la variable volumen posterior al diurético se magnifica esta asociación.

## 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 "**Péptido natriurético cerebral en pacientes con diabetes mellitus 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 los cambios que existen en el péptido natriurético cerebral al administrar furosemide a pacientes diabéticos con disfunción diastólica

Se me ha explicado que mi participación consistirá en responder a las preguntas que se me hagan en relación mis antecedentes personales patológicos, tomar 40 mg de furosemide durante 1 semana, permitir la realización de estudios como ecocardiograma y bioimpedancia para determinación de agua corporal extracelular y la obtención de dos muestra de 4-5 mL de sangre en la que se realizarán medición de BNP y ANP sérico, HbA1c.

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 sensación de calambres debido al uso del furosemide, así mismo se me ha indicado que durante el tratamiento deberé ingerir alimentos ricos en potasio.

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  
Testigo

Nombre, matrícula IMSS y firma  
Testigo

Nombre y firma

Nombre y firma

**ANEXO II.**

**HOJA DE RECOLECCION DE DATOS  
PROTOCOLO BNP EN DISFUNCIÓN DIASTOLICA Y DIABETES MELLITUS**

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/m<sup>2</sup>

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	MEDICION FUROSEMIDE	POST
Hb A1c%			
BNP pg/dl			
ANP pg/dl			
LEC L			
DDVI mm			
DSVI mm			
TDPP mm			
TSPV 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		
TRIVI ms		
VCI mm		
MV g		
GC ml/min		
RVP		
Valvulopatía		
Mitral		
Aórtica		
Tricúspidea		
pulmonar		

## BIBLIOGRAFIA

1. Ryden L, Malemberg K: Reducing the impact of the diabetics heart's increased vulnerability to cardiovascular disease. *Diab Cardiovasc Med* 5:5-20,2000
2. King H , Aubert RE, Herman WH: Global Burden of Diabetes, 1995–2025: Prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 21:1414-1431, 1998
3. Olaiz G, Rojas R, Barquera S, Shamah T, Aguilar C, Cravioto P, López P, Hernández M, Tapia R, Sepúlveda J. Encuesta Nacional de Salud 2000. Tomo 2. La salud de los adultos. Cuernavaca, Morelos, México. Instituto Nacional de Salud Pública, 2003.
4. Kannel WB, McGee DL: Diabetes and cardiovascular disease: The Framingham study. *JAMA* 241:2035-2038, 1979
5. Steiner G: Diabetes and atherosclerosis: an overview. *Diabetes* 30:1-7, 1981
6. Van Hoeven KH, Factor SM: A comparison of the pathological spectrum of hypertensive, diabetic, and hypertensive-diabetic heart disease. *Circulation* 82:848-55, 1990
7. Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *NEJM* 341:577-584, 1999
8. Douglas L. Mechanisms and models in heart failure. A combinatorial approach. *Circulation* 100:999-1008, 1999

9. The SOLVD investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fraction. *N Engl J Med.* 327:685– 691, 1992
10. Bell DS. Diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Care* 26: 2949-2951, 2003
11. Andersen NH, Poulsen PL, Knudsen ST, Helleberg K, et al. Left ventricular dysfunction in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. *Diab Med* 22:1218-1225, 2005
12. Bell DS. Heart Failure. The frequent, forgotten , and often fatal complication of diabetes. *Diabetes Care* 26:2433-2441, 2003
13. Young ME, McNulty P, Taegtmeyer H. Adaptation and maladaptation of the heart in diabetes. Part II. Potential mechanisms. *Circulation* 105: 1861-1870, 2002
14. Di Bonito P, Cuomo S, Moio N, Sibilio G, Sabatini D, Quattrin S. et al. Diastolic dysfunction in patients with Type 2 diabetes of short duration. *Diabet Med*; 13: 321–324, 1996
15. Schannwell CM, Schneppenheim M, Perings S, Plehn G, Strauer BE: Left ventricular diastolic dysfunction as an early manifestation of diabetic cardiomyopathy. *Cardiology* 98:33–39, 2002
16. Zabalgoitia M, Ismaeil MF, Anderson L, Maklady FA. Prevalence of diastolic dysfunction in normotensive, asymptomatic patients with well-controlled type-2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 87:320–323, 2001
17. Boyer JK, Thanigaraj S, Schechtman K, Pérez J. Prevalence of ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic , normotensive patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 93: 871-875, 2004



18. De Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, et al. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. (abstract). *Life Sci* 128:89-94, 1981
19. Epstein F, Gardner DG, Samson WK: Natriuretic peptides. *NEJM* 339:321-328, 1998
20. Maeda K, Tsutamota T, Wada A, Hisanaga T, Kinoshita M. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 135:825-32, 1998
21. Felker GM, Petersen JW, Mark DB: Natriuretic peptides in the diagnosis and management of heart failure. *CMAJ* 175:611-617, 2006
22. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 347:161-7, 2002
23. Wang CS, FitzGerald JM, Schulzer M, et al. Does this dyspneic patient in the emergency department have congestive heart failure? *JAMA* 294:1944-56, 2005
24. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care: *Lancet* 350:1349-53, 1997
25. Smith H, Pickering RM, Struthers A, Simpson I, Mant D: Biochemical diagnosis of ventricular dysfunction in elderly patients in general practice: observational study. *BMJ* 320:906-908, 2000
26. Yamamoto K, Burnett JC, Jougasaki M, Nishimura RA, Bailey K, Saito Y et al. Superiority of Brain Natriuretic Peptide as a Hormonal Marker of

- Ventricular Systolic and Diastolic Dysfunction and Ventricular Hypertrophy. *Hypertension* 28:988-994, 1996
27. Vasan RS, Benjamin EJ, Larson MG, et al. Plasma natriuretic peptides for community screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction. The Framingham Heart Study. *JAMA* 288: 1952-1959, 2002
28. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobson SJ, et al: Plasma brain natriuretic peptide to detect preclinical ventricular systolic or diastolic dysfunction. A community-based study. *Circulation* 109: 3176-3181, 2004
29. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, et al: Utility of B- type natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction. Comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation* 105: 595-601, 2002
30. Magnusson M, Melander O, Israelsson B, Grubb A, Groop L, Jovinge S: Elevated plasma levels of Nt- proBNP in patients with type 2 diabetes without overt cardiovascular disease. *Diabetes Care* 27:1929-1935, 2004
31. Epshteyn V, Morrison K, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, et al: Utility of B type natriuretic peptide (BNP) as screen for left ventricular dysfunction in patients with diabetes. *Diabetes Care* 26:2081-2087, 2003
32. Lim HS, Patel JV, Nadar S, Hughes EA, Lip GY: Comparison of Brain Natriuretic peptide and left ventricular diastolic function determined by tissue Doppler in patients with diabetes mellitus, patients with hypertension without diabetes and in healthy subjects. *Am Cardiol* 95:905-908, 2005
33. Grossman W. Diastolic dysfunction and congestive heart failure. *Circulation* 81:lil1-7, 1990

34. O'Brien C, Young AJ, Sawka MN. Bioelectrical impedance to estimate changes in hydration status. *Int J Sports Med* 23:361-366, 2002
35. Nichols GA, Hillier TA, Erbey JR, Brown JB. Congestive Heart Failure in type 2 diabetes. Prevalence, incidence and risk factors. *Diabetes Care* 24:1614-1619, 2001
36. Quiñones M. Assessment of diastolic dysfunction. *Prog in Card Dis* 47: 340-355 , 2005
37. Galasko G, Lahiri A, Barnes S, Collison P, Senior R. What is the normal range for N-terminal pro-brain natriuretic peptide? How well does this normal range screen for cardiovascular disease? *Eur Heart J* 26: 2269–2276, 2005
38. Fagugli R, Palumbo B, Ricciardi D, Pasini P, et al. Association between Brain Natriuretic Peptide and Extracellular Water in Hemodialysis Patients. *Nephron Clinical Practic* 95: 60-66, 2003
39. Jung-Ahn L, Do-Hyoung K, Soo-Jeong Y, Dong-Jin O, Suk-Hee Y, Eung-Tack K. Association between serum n-terminal pro-brain natriuretic peptide concentration and left ventricular dysfunction and extracellular water in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 26(3): 360-365, 2006