



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACION**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE
LOS TRABAJADORES DEL ESTADO**

HOSPITAL REGIONAL 1^o DE OCTUBRE

**FUNCION DIASTOLICA DEL VENTRICULO IZQUIERDO
CON FEVI CONSERVADA POR ECOCARDIOGRAFIA
TRANSTORACICA EN PACIENTES CON DIABETES
MELLITUS TIPO 2. ESTUDIO PILOTO.**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGIA CLINICA**

**PRESENTA:
DRA. ITZEL CALIXTO GUIZAR**

**TUTORES DE TESIS:
DR. ELIUD SAMUEL MONTES CRUZ
DR. HUGO VELAZQUEZ MORENO**

**CIUDAD DE MEXICO, JUNIO DE 2018
RPI 171.2018**



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.

FIRMAS

Dr. Ricardo Juárez Ocaña
Coordinador de Enseñanza e Investigación

Dr. José Vicente Rosas Barrientos
Jefe de investigación

Dr. Antonio Torres Fonseca
Jefe de Enseñanza

Dr. Juan Miguel Rivera Capello
Profesor titular del Curso de Especialización en Cardiología Clínica

Dr. Eliud Samuel Montes Cruz
Tutor de Tesis
Profesor Adjunto del Curso de Especialización en Cardiología Clínica del Hospital
1° de Octubre

Dr. Hugo Velázquez Moreno
Tutor de Tesis
Jefe del Servicio de Ecocardiografía del Hospital 1° de Octubre

DEDICATORIAS Y AGRADECIMIENTOS

A mi consideración, esta es la parte más importante de la tesis, es muy cierto que esta tesis fue un gran reto y éxito personal; sin embargo, a lo largo de este largo camino llamado residencia, han sido múltiples personas que han confiado en mí y han puesto cada uno de ellos un granito de arena para hacer realidad este gran sueño.

Para empezar, quiero agradecer a mis padres, en primer lugar, a mi mamá, a quien considero una guerrera y es mi heroína, quien siempre me impulsó y nunca dejó de creer en mí; quien cada vez que tropecé estuvo ahí para levantarme y decirme que me debía levantar y continuar. Quien desde mi niñez me ha enseñado que la dedicación, esfuerzo y disciplina son el motivo del éxito. Sin dejar a un lado todo el amor y el cariño, que me permitieron soportar hasta el peor día.

A mi padre, quien siempre estuvo ahí, dándome su apoyo, aconsejándome cada vez que estaba a punto de desistir, quien siempre me dijo que debía ser fuerte y seguir adelante hasta conseguir mis metas.

A mi hermana, Laydel quien por ser mi hermana mayor; siempre ha sido mi ejemplo a seguir, quien todo el tiempo se daba el tiempo para escucharme y motivarme para continuar. Que hasta en los días oscuros, me dio un consejo para salir a flote.

Ellos 3 son mi familia, con quienes siempre estaré infinitamente agradecida.

A mi esposo Álvaro, quien es mi compañero de vida, mi mejor amigo, y el amor de mi vida, quien desde el principio de este sueño llamado residencia, me apoyo de forma incondicional, siempre estuvo pendiente de mí, quien me alimentó en las peores guardias, quien me dio un beso y un abrazo cuando más lo necesitaba. Sin olvidar que fue quien me ayudo a definir, que mi mejor opción en la vida era ser cardióloga.

A mis compañeros y amigos de cardiología, a mis maestros el Dr. Samuel Montes Cruz, gracias por sus grandes enseñanzas y siempre ser un apoyo en este largo camino.

INDICE

ABREVIATURAS	2
RESUMEN	4
SUMMARY	5
INTRODUCCION	6
ANTECEDENTES.....	7
OBJETIVOS.....	18
MATERIALES Y METODOS.....	19
RESULTADOS	22
DISCUSION.....	32
CONCLUSIONES	33
BIBLIOGRAFIA.....	34
ANEXOS	37

ABREVIATURAS

Ácido desoxirribonucleico (ADN)

Asociación Americana de la Diabetes (ADA)

Aurícula izquierda (AI)

Cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2)

Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2)

Diámetro diastólico del ventrículo izquierdo (LVDD)

Enfermedad coronaria epicárdica (CAD)

Especies reactivas de oxígeno (EOR)

Factor de crecimiento del tejido conjuntivo (CTGF)

Factor de crecimiento transformante β (TGF- β)

Factor nuclear de transcripción kappa B (TNF- κ B)

Factor potenciador específico de miocito 2 (MEF2)

Hemoglobina glucosilada fracción A1c (HbA1c)

Histona desacetilasa 5 (HDAC5)

Intolerancia a la glucosa de ayuno (IFG)

Inositol trifosfato (IP3)

Insuficiencia cardíaca (IC)

ISSSTE (Instituto de Seguridad Social al Servicio de los Trabajadores del Estado)

Matriz extracelular (MEC)

Metaloproteinasas (MMP)

Micro ácido ribonucleico (miRNA)

Miocardopatía diabética (MCD)

Norma Oficial Mexicana (NOM)

Organización Mundial de la Salud (OMS)

Péptido similar al glucagon tipo 1 (GLP 1)

Presión de la aurícula izquierda (LAP)

Presión diastólica final del ventrículo izquierdo (PFDVI)

Productos finales de la glucosilación avanzada (PFGA)

Proteína cinasa activadora de mitógenos (MAPK)

Proteína transportadora de glucosa tipo 4 (GLUT 4)

Sociedad Americana de Ecocardiografía (ASE)

Sustrato del receptor de la insulina (IRS)

Ventrículo izquierdo (VI)

RESUMEN

Introducción: La prevalencia de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) continúa creciendo rápidamente en todo el mundo. Hay evidencia de que profundas alteraciones metabólicas asociadas con la DM2 también actúan directamente en el corazón que afecta tanto a la estructura como la función del miocardio, el resultado de lo cual se denomina 'miocardiopatía diabética'. Por lo que se considera a la DM2, un factor de riesgo independiente para falla cardíaca.

Objetivo: Reportar la función diastólica del ventrículo izquierdo por ecocardiografía transtorácica en reposo de los pacientes con DM2, de la consulta externa de Endocrinología del Hospital Regional 1° de Octubre del ISSSTE.

MATERIALES Y METODOS: Estudio analítico, observacional, transversal, unicéntrico y prospectivo. Se realizó en el periodo comprendido del 01 marzo del 2018 al 31 de mayo del 2018. Se incluyeron pacientes derechohabientes del ISSSTE con diagnóstico de DM2, de la consulta externa de endocrinología, del Hospital Regional 1° de Octubre a quienes se realizó un ecocardiograma transtorácico, la muestra fue a conveniencia con 19 pacientes. Se realizó un análisis de estadística descriptiva

RESULTADOS: Se realizó ecocardiograma transtorácico estándar. La prevalencia de disfunción diastólica fue de 47.3%. Se demostró que la obesidad y el sobrepeso son factores que contribuyen a la disfunción diastólica, con un valor de ($p=0.001$). La primera manifestación que se documenta en la miocardiopatía diabética es la disfunción diastólica, antes que las alteraciones en geometría ventricular.

CONCLUSIONES: La diabetes mellitus tipo 2 es un factor independiente para presentar falla cardíaca, siendo la disfunción diastólica la primera manifestación documentada.

Palabras clave: función diastólica del ventrículo izquierdo, miocardiopatía diabética, falla cardíaca y diabetes.

SUMMARY

Introduction: The prevalence of type 2 diabetes mellitus (DM2) continues to grow rapidly throughout the world. There is evidence that profound metabolic alterations associated with DM2 also act directly on the heart that affects both the structure and function of the myocardium, the result of which is called 'diabetic cardiomyopathy'. For what is considered to DM2, an independent risk factor for heart failure. Objective: To report the diastolic function of the left ventricle by transthoracic echocardiography at rest of patients with DM2, from the outpatient clinic of Endocrinology of the Hospital Regional 1 de Octubre of the ISSSTE.

MATERIALS AND METHODS: Analytical, observational, transversal, unicentric and prospective study. It was carried out in the period from March 01, 2018 to May 31, 2018. We included right-holders of the ISSSTE with diagnosis of DM2, from the endocrinology outpatient clinic, from the Regional Hospital October 1 to whom a transthoracic echocardiogram was performed , the sample was at convenience with 19 patients. An analysis of descriptive statistics was carried out

RESULTS: A standard transthoracic echocardiogram was performed. The prevalence of diastolic dysfunction was 47.3%. It was shown that obesity and overweight are factors that contribute to diastolic dysfunction, with a value of ($p = 0.001$). The first manifestation documented in diabetic cardiomyopathy is diastolic dysfunction, before alterations in ventricular geometry.

CONCLUSIONS: Type 2 diabetes mellitus is an independent factor for presenting heart failure, with diastolic dysfunction being the first documented manifestation.

Key words: diastolic function of the left ventricle, diabetic cardiomyopathy, heart failure and diabetes.

INTRODUCCION

En pacientes con diabetes mellitus tipo 2, los estudios epidemiológicos informan constantemente mayor riesgo de insuficiencia cardíaca, el cual es aproximadamente de 2 a 4 veces más que en personas sin diabetes. La prevalencia de la diabetes mellitus tipo 2 continúa creciendo rápidamente en todo el mundo y se estima que llegará a 592 millones de personas en 2035. Por lo tanto, en el mundo la carga de pacientes con DM2 e insuficiencia cardíaca alcanzará niveles sin precedentes en los años venideros. (1) Aunque la hipertensión y la enfermedad cardíaca coronaria son las causas más comunes de insuficiencia cardíaca en estos pacientes, hay evidencia de que profundas alteraciones metabólicas asociadas con la DM2 también actúan directamente en el corazón que afecta tanto a la estructura como la función del miocardio, el resultado de lo cual se denomina 'miocardiopatía diabética'.

Los estudios realizados en las últimas décadas han identificado características ecocardiográficas de esta miocardiopatía, demostrando que la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo es la alteración más tempranamente documentada. (2)

El presente estudio, pretende reportar la frecuencia de disfunción diastólica en pacientes con diagnóstico de miocardiopatía diabética y describir las características ecocardiográficas de la función diastólica del ventrículo izquierdo, las cuales serán evaluadas a través de un método no invasivo, accesible y de bajo costo, como lo es el ecocardiograma transtorácico; así mismo, se aplicarán los algoritmos diagnósticos de las últimas guías publicadas por la Sociedad Americana de Ecocardiografía de abril del 2016, en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 , de la consulta externa del servicio de endocrinología del Hospital Regional 1° de Octubre del ISSSTE.

ANTECEDENTES

La incidencia mundial de la diabetes mellitus tipo 2 llegará a 642 millones para la población adulta para el 2040 (2). La enfermedad cardiovascular es la causa principal de muerte en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y es responsable de hasta el 80% de la mortalidad asociada. Varios estudios han establecido una fuerte asociación entre la diabetes e insuficiencia cardíaca; ya que la diabetes confiere de 2 a 3 veces mayor riesgo de insuficiencia cardíaca (3). El estudio de Framingham demostró que la frecuencia de insuficiencia cardíaca es cinco veces mayor en mujeres diabéticas y dos veces mayor en hombres diabéticos en comparación con sujetos control de la misma edad (4). Se han publicado varios estudios epidemiológicos, los cuales han confirmado la relación directa entre intolerancia a la glucosa de ayuno, niveles elevados de glucosa sérica y niveles de hemoglobina glucosilada con la incidencia de insuficiencia cardíaca sistólica, pero también con la prevalencia de disfunción diastólica. (5)

La diabetes mellitus tipo 2 de acuerdo con la ADA (American Diabetes Association), es debido a una pérdida progresiva de secreción de insulina por parte de las células beta del páncreas, y que con frecuencia se acompaña de resistencia a la insulina. Los criterios diagnósticos en base a las recomendaciones de las guías del Diabetes Care del 2017 son: hemoglobina glucosilada fracción A1c (HbA1c) ≥ 6.5 % (prueba estandarizada y realizada en el laboratorio), glucosa en ayunas ≥ 126 mg/dL (con ayuno de por lo menos ocho horas), glucosa en plasma a las dos horas ≥ 200 mg/dL luego de que se le haya realizado al paciente una prueba de tolerancia oral a la glucosa (según la técnica descrita por la OMS), por medio de la administración previa de una carga de glucosa anhidra de 75 g disuelta en agua (6).

La relación entre diabetes y enfermedad cardíaca se conoce desde hace muchos años, la primera descripción fue hecha por Leyden et al. en 1881, quien declaró que la insuficiencia cardíaca (IC) era "una complicación frecuente y notable de la

diabetes mellitus " (7). En 1954, Lundbaek hizo la observación inicial de que la disfunción miocárdica era común en pacientes de edad avanzada con diabetes mellitus tipo 2, fenómeno que denominó "cardiomiopatía diabética" (8).

Más tarde en 1972, Rubler describió los hallazgos de autopsia en cuatro diabéticos adultos con insuficiencia cardíaca congestiva en ausencia de cardiopatía coronaria, valvular, congénita e hipertensiva (9). En 1977, Regan et al. proporcionaron mayor evidencia para esta condición recientemente reconocida, después de descartar enfermedad de vasos grandes y pequeños por angiografía coronaria, encontró en cuatro pacientes adultos diabéticos disfunción del ventrículo izquierdo, aumento de la presión telediastólica del ventrículo izquierdo, volumen diastólico final disminuido, y en tres de ellos, fracción de expulsión baja, así como hipocinesia difusa.

La diabetes mellitus tiene múltiples efectos perjudiciales sobre el tejido del miocardio, algunos datos clínicos, epidemiológicos e histopatológicos apoyan la ocurrencia de una miocardiopatía específica relacionada con la diabetes, independiente de otros factores de riesgo cardiovascular, es una condición conocida como miocardiopatía diabética.

La miocardiopatía diabética se ha definido como "una entidad caracterizada por la presencia de anomalías funcionales y/o estructurales del miocardio en ausencia de enfermedad coronaria epicárdica, hipertensión arterial sistémica y enfermedad valvular significativa ". Por lo tanto, el concepto de la miocardiopatía diabética se basa en la noción de que la diabetes en sí mismo es el factor clave que provoca cambios a nivel molecular y celular del miocito, que culminan en anormalidades en la función y estructura del corazón (10)

Para entender la fisiopatología de la miocardiopatía diabética, se han propuesto diferentes alteraciones metabólicas en el miocardio, fibrosis miocárdica, neuropatía autonómica cardíaca, resistencia a la insulina y enfermedad de pequeños vasos como mecanismos para desarrollar miocardiopatía diabética (8). Funcionalmente, la DCM se caracteriza por hipertrofia cardíaca, pérdida de cardiomiocitos, fibrosis intersticial, y disfunción diastólica seguidas por disfunción sistólica. En el examen anatomopatológico, se revela una fibrosis miocárdica

marcada con aumento de la deposición de colágeno tipo I y tipo III en las regiones intersticiales y perivasculares de ambos ventrículos (11). Se ha demostrado en modelos animales, en el contexto de la diabetes, que la disfunción diastólica se asocia con un aumento de la fibrosis intersticial y sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento transformante de los cardiomiocitos, al cual se le atribuyen todas las aberraciones en la estructura del tejido del miocardio. La fibrosis cardíaca y las alteraciones de la relajación cardíaca que se observan en la miocardiopatía diabética, se consideran una consecuencia de las anomalías en la señalización de MEC (matriz extracelular), ya que se ha observado un aumento en la expresión y actividad de moléculas de señalización pro-fibróticas, incluido el TGF- β y el factor de crecimiento del tejido conjuntivo (CTGF), los cuales conducen a un aumento deposición de proteínas en la MEC. En el entorno diabético, la glucosa y los metabolitos derivados de la glucosa interactúan con el colágeno que conduce a la formación de productos finales de glicación avanzada (PFGA), que se encuentran elevados en el suero de pacientes con DM2, mediando así varios procesos de remodelación perjudiciales. Los PFGA son producto de reacciones no enzimáticas de glucosa y otros compuestos glicantes con restos lipídicos y proteicos, causando modificaciones estructurales y funcionales (2). La deposición de productos finales de glicación avanzada (PFGA) constituye un factor determinante para el daño microvascular en la diabetes y se ha asociado con la rigidez de los cardiomiocitos y deposición de colágeno miocárdico. La activación del receptor PFGA para la vía final de la glicación, impulsa la remodelación de la MEC y la fibrosis miocárdica al aumentar los niveles de estrés oxidativo, CTGF y de TNF- $\kappa\beta$, un importante factor de transcripción proinflamatorio. Uno de los compuestos derivados del metabolismo de la glucosa es el metilglioxal, el cual contiene dicarbonilo, una sustancia altamente reactiva e importante precursor en la formación de PFGA. Es importante destacar que los niveles excesivos de metilglioxal causan la activación de las células endoteliales desde un estado inactivo a un estado vasoconstrictivo, proinflamatorio y proapoptótico, que conduce a disfunción endotelial y daño vascular, y traen como consecuencia disfunción endotelial, y comprometen la viabilidad y la función de los

miocardiomiocitos, este proceso puede acelerar el desarrollo de la disfunción ventricular, lo que en última instancia conduce a la insuficiencia cardíaca. (12).

Otro mecanismo fisiopatológico que se ha estudiado para explicar la hipertrofia en el corazón diabético es la consecuencia de la deposición de triglicéridos en el miocardio y/o aumento del volumen extracelular como indicador de deposición de fibrosis, el cual es un factor predictivo de mortalidad e insuficiencia cardíaca en esta población. Está bien establecido que la miocardiopatía diabética se asocia con la acumulación de lípidos dentro de los miocitos, aunque las deficiencias en la absorción y utilización de lípidos también pueden contribuir a la lipotoxicidad. La lipofuscina fue el primer residuo que se encontró en biopsias del VI de pacientes diabéticos, aunque los triglicéridos y el colesterol están también elevados en corazones de pacientes diabéticos y se ha correlacionado significativamente con la disfunción diastólica. Además, la hiperinsulinemia debido a la resistencia a la insulina, también se ha considerado como promotor directo de la hipertrofia del miocardio. Varias vías de señalización han sido implicadas en la patogénesis de la hipertrofia miocárdica inducida por la diabetes, la hiperinsulinemia se ha relacionado con una mayor masa del VI, dicha asociación sugiere que la señalización hiperactiva de la insulina puede contribuir a esta manifestación patológica. De hecho, el sustrato del receptor de insulina (IRS) mediado por el (PI3-K) -1 fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato 3-quinasa, incrementó la activación del receptor de insulina en biopsias cardíacas de pacientes DM2, estos hallazgos fueron corroborados en modelos animales.

Se cree que la comprensión del papel de los mecanismos epigenéticos en la miocardiopatía diabética puede proporcionar importantes avances en el diagnóstico y la identificación de nuevos biomarcadores y vías que pueden ser aprovechadas en el tratamiento. En particular, la metilación del ADN, modificaciones de histonas y microRNAs (miRNA) que pueden jugar un papel importante en la patogénesis de las complicaciones cardiovasculares asociadas a la diabetes y, por lo tanto, representan objetivos terapéuticos potenciales. El corazón expresa muchos miRNAs, incluidos miRNAs sensibles al estrés, los miRNA se han implicado en varias patologías cardíacas, incluyendo arritmias,

hipertrofia de cardiomiocitos, fibrosis del miocardio e insuficiencia cardíaca. Los miRNAs: miR-103, miR-143 y miR-802 desempeña un papel en el metabolismo de la glucosa y la sensibilidad a la insulina, y se ha demostrado alteración en su función y expresión en pacientes con DM2 (13). Además, tanto la metilación como la regulación de histonas pueden controlar la degradación de la MEC por las MMP (Metaloproteinasas). Dentro de este contexto, numerosas vías de transducción de señales han sido implicadas en la alteración de la expresión génica cardíaca, incluida la activación dependiente de MAPK p38 del factor de transcripción MEF2. Notablemente en los cardiomiocitos, la inhibición de la enzima histona acetiltransferasa dio como resultado una reducción de la acetilación de histonas y aumento de la expresión de genes cardíacos específicos, incluido MEF2, que son importantes en la progresión de la hipertrofia de los cardiomiocitos, lo que sugiere que las modificaciones de histonas también pueden desempeñar un papel clave en el corazón diabético. En efecto, la sobreexpresión de miotubos de HDAC5 reprimen la expresión de la proteína transportadora de glucosa tipo 4 (GLUT4), mientras que la inhibición de HDAC aumenta la expresión endógena de GLUT4, que disminuye significativamente en la diabetes.

Por otro lado, el daño oxidativo inducido por EOR (especies reactivas de oxígeno) en la diabetes contribuye al desarrollo de miocardiopatía a través de la activación dependiente del citocromo p53, que conlleva a muerte celular cardíaca, una vía que incluye la metilación de novo del gen p21WAF1 / CIP1 inducible por el citocromo p53, que codifica una proteína que se une e inhibe un amplio rango de los complejos de cinasa dependientes de ciclina-ciclina.

Algunos autores, han sugerido alteraciones en la perfusión del tejido miocárdico, el suministro de oxígeno, la disponibilidad de sustrato energético, como causa de daño microcirculatorio a nivel miocárdico, por lo cual lo consideran como una posible causa del deterioro de la función del miocardio en pacientes con miocardiopatía diabética.

El curso de la enfermedad consiste en un silencio subclínico asintomático, y de manera general largo, período durante el cual el daño estructural celular

inicialmente conduce a la disfunción diastólica, a partir de entonces a la disfunción sistólica, y eventualmente a falla cardíaca (14).

Por otra parte, el vínculo epidemiológico entre los niveles de glucosa en plasma y los eventos cardiovasculares adversos está bien establecido. Se dice que por cada 1% de aumento en los niveles de hemoglobina glucosilada, se confieren un 8% más de riesgo para desarrollar insuficiencia cardíaca, por lo que una estrategia terapéutica para prevenir o desacelerar la progresión de la miocardiopatía diabética es optimizar el control glucémico. (3). Leung en su estudio de 105 pacientes con DM2 con pobre control glucémico, se les optimizó el tratamiento durante 12 meses, y se observó mejoría en la función diastólica y sistólica, además los pacientes con niveles más bajos de hemoglobina glicada, se asociaron con mejoría de la función diastólica y sistólica. En otro estudio que se realizó se observó que en pacientes con sobrepeso y diabetes tipo 2, la pérdida de peso y el control glucémico óptimo, tuvo un efecto aditivo benéfico sobre la función ventricular izquierda sistólica y diastólica.(15) El control estricto de la glucemia podría reducir la incidencia de la insuficiencia cardíaca, siendo fundamental el control de HbA1c, la cual debe encontrarse por debajo del límite inferior. Jorgensen en su estudio de 770 pacientes con DM2, después de realizarles un ecocardiograma convencional, encontró alteraciones estructurales y funcionales del VI que persisten y se acentúan al aumentar duración de la diabetes. Estudios recientes en pacientes con DM con alto riesgo cardiovascular no han demostrado un efecto positivo del control intensivo de la glucosa sobre los resultados macrovasculares o la mortalidad. En el grupo de estudio Actionto Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD), se utilizó una meta de HbA1c <7% , mostró un aumento en la mortalidad global en un 21%, las posibles explicaciones para los resultados adversos incluyen tasas crecientes de hipoglucemia, aumento del uso de insulina y aumento de peso. Por lo tanto, para pacientes con enfermedad cardiovascular y DM, se recomienda el control glucémico de HbA1c ≤ 7% para la reducción del riesgo cardiovascular, en lugar de un control más intensivo de la glucosa. (16).

Existen varios agentes farmacológicos que están actualmente en uso clínico o en ensayos clínicos avanzados, principalmente para optimizar el control glucémico, que también puede afectar beneficiosamente a la remodelación cardiovascular. Estas opciones son extremadamente deseables ya que podrían conferir doble efecto, la reducción de la hiperglucemia subyacente y la remodelación cardíaca adversa de forma simultánea. En este sentido, las terapias dirigidas a la vía de las incretinas han demostrado que ejerce efectos favorecedores a nivel cardiovascular, más allá de su capacidad para mejorar la optimización de la glucosa. Sin embargo, el mecanismo de acción preciso, aún no se han establecido. Los efectos de los agonistas de GLP-1 en el sistema cardiovascular se han revisado ampliamente, y ya se demostró que tienen efectos benéficos en todo el espectro de las enfermedades cardiovasculares y la insuficiencia cardíaca. Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) son una nueva clase de agente hipoglucemiante que mejora la hiperglucemia en pacientes con DM2, principalmente al aumentar la excreción urinaria de glucosa. Los resultados del ensayo clínico EMPA-REG OUTCOME, en pacientes diabéticos con empagliflozina, un inhibidor selectivo del cotransportador sodio-glucosa del túbulo proximal (SGLT2) mostraron en diabéticos con enfermedad cardiovascular una reducción del 32% de la mortalidad cardiovascular y del 35% de ingresos por IC a 2 años. (17)

La disfunción diastólica del VI es generalmente el resultado de problemas de la relajación del ventrículo izquierdo, disminución de las fuerzas de restauración, aumento de la rigidez de la cámara del ventrículo izquierdo que aumentan presiones de llenado del ventrículo izquierdo. La evaluación de la función diastólica y de las presiones de llenado del VI es de suma importancia clínica, ya que permite distinguir este síndrome de otras enfermedades, permite evaluar el pronóstico, e identificar la enfermedad cardíaca subyacente y su tratamiento óptimo. Las presiones de llenado del VI, medidas en forma invasiva, incluyen la presión de enclavamiento de la arteria pulmonar o presión media de la aurícula izquierda (AI), la presión de fin de diástole del VI (PFDVI), y la presión diastólica del VI. Aunque estas presiones son diferentes en términos absolutos, se

encuentran estrechamente relacionadas, y se modifican en forma progresivamente predecible con las enfermedades miocárdicas, de tal manera que la PFDVI se incrementa antes que la presión media de la AI. La ecocardiografía ha desempeñado un papel central en la evaluación de la función diastólica del VI en las últimas dos décadas, así mismo es útil por ser un método no invasivo. La disfunción diastólica con alteraciones de densidad ecográfica en presencia de un grosor normal de la pared ventricular, observadas en DM sugieren depósito de colágeno. Las numerosas perturbaciones observadas en la DM explicarían el daño miocárdico. Estas alteraciones producen dilatación ventricular, disfunción diastólica con función sistólica conservada o disminuida, aumentando la morbimortalidad (7). La diabetes induce la remodelación del ventrículo izquierdo (VI) independientemente de otros factores de riesgo y comorbilidades, por ejemplo en el estudio Strong Heart, se mostró aumento de masa y grosor de pared en el ventrículo izquierdo, y en el estudio de Framingham se mostró que las personas con diabetes tenían un mayor riesgo de desarrollar HF que las personas sin diabetes.(18) Mishra et al. en su estudio de casos y controles de 71 sujetos con DM tipo 2 encontró que los pacientes diabéticos asintomáticos tienen una función sistólica y diastólica reducida del ventrículo izquierdo en comparación con sujetos sanos (19). Patil, et al, en su estudio de casos y controles, reportó que un 54.33% de la población con DM2 tenía disfunción diastólica (20).

En la miocardiopatía diabética, se reporta a la disfunción diastólica, como alteración más temprana de la función ventricular izquierda, en aproximadamente de un 23% hasta un 75% de los pacientes, incluso en ausencia de cualquier comorbilidad subyacente (21). En cohortes poblacionales, la disfunción diastólica se ha asociado con el desarrollo de IC después de un período de seguimiento de 6 años (22).

Hoy en día, la ecocardiografía proporciona una identificación confiable de las anomalías estructurales observadas en las primeras etapas de MCD, como lo son la alteración del llenado diastólico e hipertrofia del ventrículo izquierdo, por lo que se le considera estándar de oro, ya que es un método no invasivo y una herramienta de diagnóstico para identificar trastornos cardíacos estructurales (6).

La ecocardiografía es un método diagnóstico relativamente económico para evaluar anomalías de la función y estructura cardíaca. La ecocardiografía constituye la técnica de elección para la identificación de la disfunción ventricular asintomática en el momento actual. El flujo transmitral por Doppler es la técnica más común para evaluar la función diastólica del VI. La imagen por Doppler tisular (TDI) mide las velocidades del tejido cardíaco y se puede utilizar para estimar cuantitativamente la función diastólica y sistólica del miocardio. El TDI es la herramienta de diagnóstico más sensible y específica para detectar MCD comparado con el Doppler transmitral. Usando imágenes de ultrasonido convencionales e imágenes Doppler, la disfunción diastólica es detectada en 25-60% de los sujetos con diabetes.

De acuerdo con las recomendaciones de las Directrices ESC 2016 para el diagnóstico y tratamiento de insuficiencia cardíaca aguda y crónica, en individuos en riesgo de insuficiencia cardíaca, el protocolo de ecocardiografía transtorácica con evaluación de las velocidades con Doppler tisular e índices de deformación deben considerarse para identificar la disfunción miocárdica en el contexto de un escenario preclínico. La evidencia disponible indica que en sujetos diabéticos la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo (VI) podría preceder a la disfunción sistólica del VI. Estudios que han usado imágenes de Doppler tisular en pacientes con DM2 han demostrado deterioro de la función diastólica, incluso en pacientes con corta duración de la enfermedad (23). En estos pacientes, la duración de la DM de más de 4 años se correlaciona con una disfunción diastólica significativa. Los hallazgos actuales del estudio ECHO-SOL proporcionan la primera evaluación de la disfunción diastólica entre los hispanos y latinos con diabetes y revelan varias anomalías notables. Las medidas de las relaciones E/e' lateral y septal, y las velocidades pico lateral y septal fueron peores en pacientes con prediabetes y diabetes. En consecuencia, las probabilidades de disfunción diastólica aumentaron en prediabetes y diabetes. De manera similar, las personas con diabetes no controlada (frente a diabetes controlada) tuvieron valores menos favorables para varias medidas de LVDD (diámetro diastólico del ventrículo izquierdo). (24). Park et al, en su estudio de 1.817 participantes no diabéticos, sin

enfermedad cardiovascular, evaluó la estructura y la función del VI por ecocardiografía convencional y Doppler tisular, encontró que, durante el período de seguimiento de 6 años, 273 participantes (15%) desarrollaron DM2. Los participantes con diagnóstico incidental de DM2 presentaron un mayor índice de masa del ventrículo izquierdo y disfunción diastólica, reflejada por una menor velocidad de E septal, y una mayor relación E/Em y una mayor prevalencia de disfunción diastólica del VI en comparación con aquellos que no desarrollaron DM2 (25).

Las variables recomendadas para la evaluación de la función diastólica del ventrículo izquierdo, incluye velocidades de flujo mitral, velocidad E anular mitral, Relación E/e', velocidad máxima de jet del reflujo tricúspideo y el volumen de aurícula izquierda indexado. En base a las últimas actualizaciones de las guías de la Sociedad Americana de Ecocardiografía de abril del 2016, se concluyó que las cuatro variables que deben ser evaluadas para determinar si la función diastólica del VI es normal o anormal son: la velocidad e' septal <7 cm /seg, velocidad de e' lateral <10 cm / seg, promedio de la relación E /e' > 14 , volumen máximo de aurícula izquierda indexado > 34 mL / m² y velocidad del reflujo tricuspideo > 2.8 m/seg. Estos valores tienen alta especificidad para la enfermedad del miocardio, por lo que se recomiendan para disminuir los diagnósticos falsos positivos de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo. La función diastólica del VI es normal si más de la mitad de las variables no cumplen los valores de corte para identificar disfunción diastólica, sin embargo, si más de la mitad de los parámetros disponibles cumplen con estos valores de corte, la disfunción diastólica del VI está presente. Por otra parte, el estudio es no concluyente si la mitad de los parámetros no cumplen con los valores de corte (26).

La disfunción diastólica es un resultado de la enfermedad miocárdica subyacente en pacientes con FEVI conservada. Cuando el patrón de flujo transmitral muestra una relación E/A menor o igual a 0.8, junto con una velocidad pico E menor o igual a 50 cm/seg, el volumen auricular es normal o bajo, el grado correspondiente es de disfunción diastólica es grado I. Cuando el patrón de flujo transmitral muestra una relación E/A ≥ 2 , presión media de la aurícula izquierda

elevada se concluye disfunción diastólica grado III. Cuando el flujo mitral muestra un E / A mayor de 0.8 y el pico de velocidad E es > 50 cm / seg, o si la relación E / A es > 0.8 pero < 2 , otros hallazgos son necesarios para una evaluación precisa. En la actualización de las guías de las ASC del 2016, recomiendan los siguientes parámetros: velocidad máxima del jet de reflujo tricúspideo por Doppler continuo, obtenido a partir de vistas múltiples, relación E / e' y el volumen máximo de la aurícula izquierda indexado. Una velocidad de regurgitación tricúspidea > 2.8 m/seg, la relación E/e' elevada apoya la presencia de presiones elevadas de llenado del VI. Si los tres parámetros están disponibles para interpretación y solo uno de tres cumple con el valor de corte, y la LAP es normal, es una disfunción diastólica de grado I. Si dos de tres o los tres parámetros disponibles cumplen los valores de corte correspondientes, y la LAP es elevada, se concluye una disfunción diastólica de grado II. Si solo un parámetro está disponible, el grado de disfunción diastólica no debe ser reportado, del mismo modo si hay discrepancia entre los únicos dos parámetros disponibles (26).

En resumen, a través del presente protocolo de investigación, se pretende realizar un estudio de gabinete accesible, inocuo y de bajo costo como lo es el ecocardiograma transtorácico en reposo, para determinar la frecuencia de disfunción diastólica en los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 pura, de la consulta externa de endocrinología del Hospital Regional 1° de Octubre, aplicando el algoritmo de la Sociedad Americana de Ecocardiografía de abril del 2016, ya que se ha demostrado en los diferentes estudios realizados, que desde etapas tempranas de diagnóstico de la enfermedad se han evidenciado alteraciones en la función diastólica del ventrículo izquierdo.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Reportar la función diastólica del ventrículo izquierdo por ecocardiografía transtorácica en reposo de los pacientes con DM2, de la consulta externa de Endocrinología del Hospital Regional 1° de Octubre.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Reportar los patrones de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.
- Reportar la FEVI medida por método de Simpson de los pacientes con DM2.
- Reportar los valores de hemoglobina glucosilada en pacientes con DM2.
- Reportar el valor de IMC de pacientes con diabetes tipo 2 pura.
- Describir las características sociodemográficas de los pacientes con diagnóstico de DM2 pura.

MATERIALES Y METODOS

Diseño y tipo de estudio

Descriptivo, Observacional, Transversal, Unicéntrico, Prospectivo.

Población de estudio

Pacientes derechohabientes del ISSSTE, de la consulta externa del servicio de Endocrinología, con diagnóstico de diabetes tipo 2, en el Hospital Regional 1° de octubre del ISSSTE.

Universo de trabajo

Pacientes derechohabientes del ISSSTE con diabetes tipo 2 pura, de la consulta externa de Endocrinología del Hospital Regional 1° de Octubre del ISSSTE, quienes aceptan la realización de un ecocardiograma transtorácico en el periodo comprendido del 1° de marzo de 2018 al 31 de mayo de 2018.

Criterios de inclusión.

Pacientes con las siguientes características:

- Diagnóstico de diabetes tipo 2 de un año o más de diagnóstico.
- Grupo etario de 18 a 65 años.
- Sin distinción de sexo
- Reporte de valores bioquímicos de 3 meses previos a efectuarse el ecocardiograma.
- Se encuentren completos de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012, del expediente clínico.
- Firma del consentimiento informado

Criterios de exclusión.

Pacientes con las siguientes características:

- Diagnóstico de hipertensión arterial sistémica.
- Diabetes gestacional
- Diabetes mellitus tipo 1
- Cardiopatía isquémica o enfermedad coronaria.
- Enfermedad valvular.
- Portadores de fibrilación auricular.
- Diagnóstico de enfermedad renal crónica.
- Que hayan recibido quimioterapia o radioterapia.
- Con choque séptico.
- Con enfermedades autoinmunes.
- Con endocrinopatías.
- Con enfermedades hepáticas.
- Con enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- Con cardiopatías congénitas.

Criterios de eliminación

Pacientes con las siguientes características:

- Que cuenten con un expediente clínico que se encuentren mal conformado de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012, del expediente clínico
- Que por alguna situación no se hayan realizado el ecocardiograma transtorácico.
- Que se les documenten alteraciones en la contractilidad global y/o segmentaria por ecocardiografía transtorácica en reposo.
- Que se les documenten valvulopatías significativas a través de la ecocardiografía transtorácica en reposo.
- Pacientes que se les documente alteraciones anatómicas por ecocardiograma en reposo (CIA, CIV o coartación aórtica).

Tipo de muestreo:

Muestreo no probabilístico

Metodología para el cálculo del tamaño de la muestra y tamaño de la muestra.

Tamaño de la muestra: Se obtendrá una muestra a conveniencia.

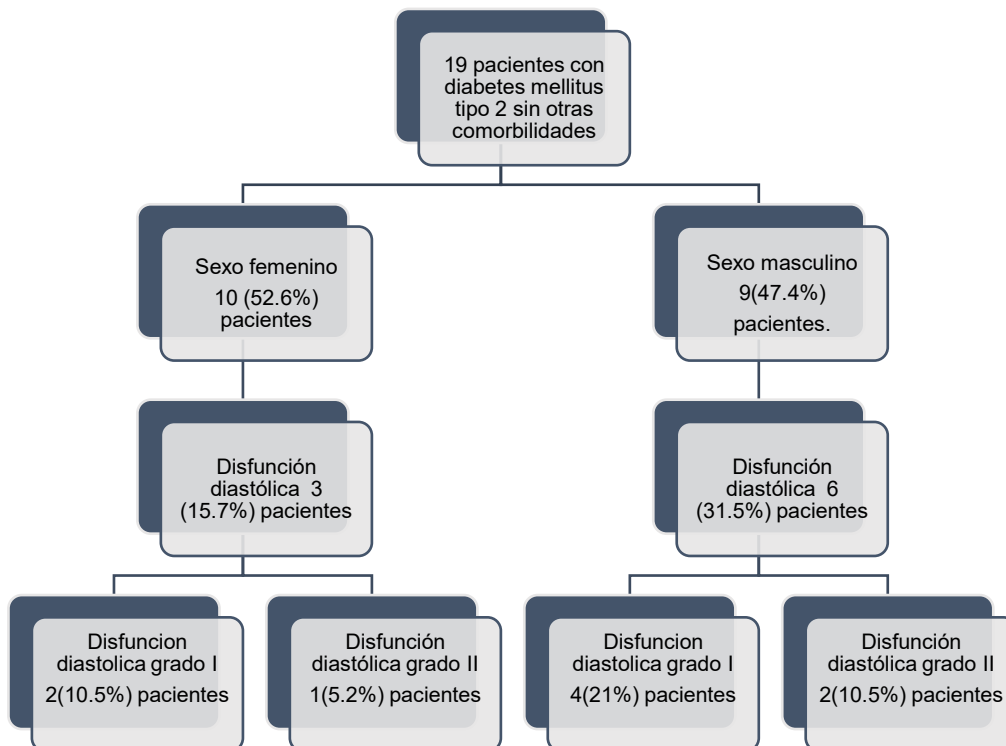
Al tratarse de un estudio piloto se incluirán todos los casos que se integren en un lapso de 3 meses.

El presente estudio fue aprobado tanto por el comité de ética y de investigación de este centro hospitalario

RESULTADOS

Durante el periodo comprendido entre 01 de marzo del 2018 al 31 de mayo del 2018 se incluyeron 19 pacientes, no se excluyó a ningún paciente. Se ingresaron 19 pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2.

Cuadro 1. Diagrama de flujo de selección de pacientes



Las características sociodemográficas de la muestra poblacional fueron: edad promedio de 52 ± 7.5 años, la edad mínima fue de 40 años y la edad máxima de 65 años; se incluyeron 10 (52.6%) pacientes del sexo femenino y 9 (47.4%) pacientes del sexo masculino. El IMC promedio fue de 27 ± 3.6 kg/m² SC, con un mínimo de 23 kg/m² SC y un máximo de 36 kg/m² SC. Clínicamente todos se encontraban en clase funcional NYHA I. El tiempo de evolución de la diabetes mellitus tipo 2 con una media de 15 ± 8.1 años, con un mínimo de 1 año y un máximo de 28 años. Los valores de hemoglobina glicada, con una media de $9 \pm 2.6\%$, con un mínimo de 6% y un máximo de 15%. (Cuadro 1). Se reportó a 9

(52.6%) pacientes con tabaquismo positivo. Se reportaron 7 (36.8%) pacientes con diagnóstico de dislipidemia (Cuadro 3).

Cuadro 1. Características basales de la población en estudio*

Característica	Frecuencia (n=19)
Edad (años)	65 ± 1.5
Sexo	
Masculino	9(48)
Femenino	10(52)
Índice de masa corporal (kg/m ²)	27 ±3.6
Tiempo de evolución de la diabetes mellitus tipo 2 (años)	15.4±8.1
Valores de hemoglobina glicada (g/Dl)	9.1±2.6

*Se reportan frecuencias y porcentajes

Cuadro 2. Características ecocardiográficas de la población en estudio*

Características ecocardiográficas	Frecuencia (n=19)
Diámetro diastólico VI (mm)	47 ± 3.62
Diámetro sistólico VI (mm)	29±4.85
Grosor parietal relativo	0.36±0.06
Índice de masa del VI (g/m ²)	75±17.9
Onda E (cm/seg)	71.5±20.3
Onda A (cm/seg)	75.6±16.8
Relación E/A	0.96±0.34
Onda e medial (cm/seg)	7.4±2.76
Onda e lateral (cm/seg)	9.3±2.08
Relación Ee'	10±3.7
Vmax IT (cm/seg)	235±58.8
Volumen AI indexado (ml/m ² SC)	27±9.7
FEVI (%)	62±4.37

Abrev.: VI: ventrículo izquierdo, Vmax IT: velocidad máxima de la insuficiencia tricúspidea. AI: aurícula izquierda. FEVI: fracción de expulsión del ventrículo izquierdo.

*Se reportan frecuencias y porcentajes

Cuadro 3. Comorbilidades asociadas de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2*

Comorbilidades asociadas	Sexo		Total (n=19)
	Femenino (n=10)	Masculino (n=9)	
Sobrepeso	6 (60)	5(55.5)	11(57.9)
Tabaquismo	3(30)	6(66.6)	9(47.4)
Dislipidemia	4(40)	3(33.3)	7 (36.8)
Obesidad grado 1	1(10)	1(11.1)	2(10.5)
Obesidad grado 2	0 (0)	2 (22.2)	2(10.5)

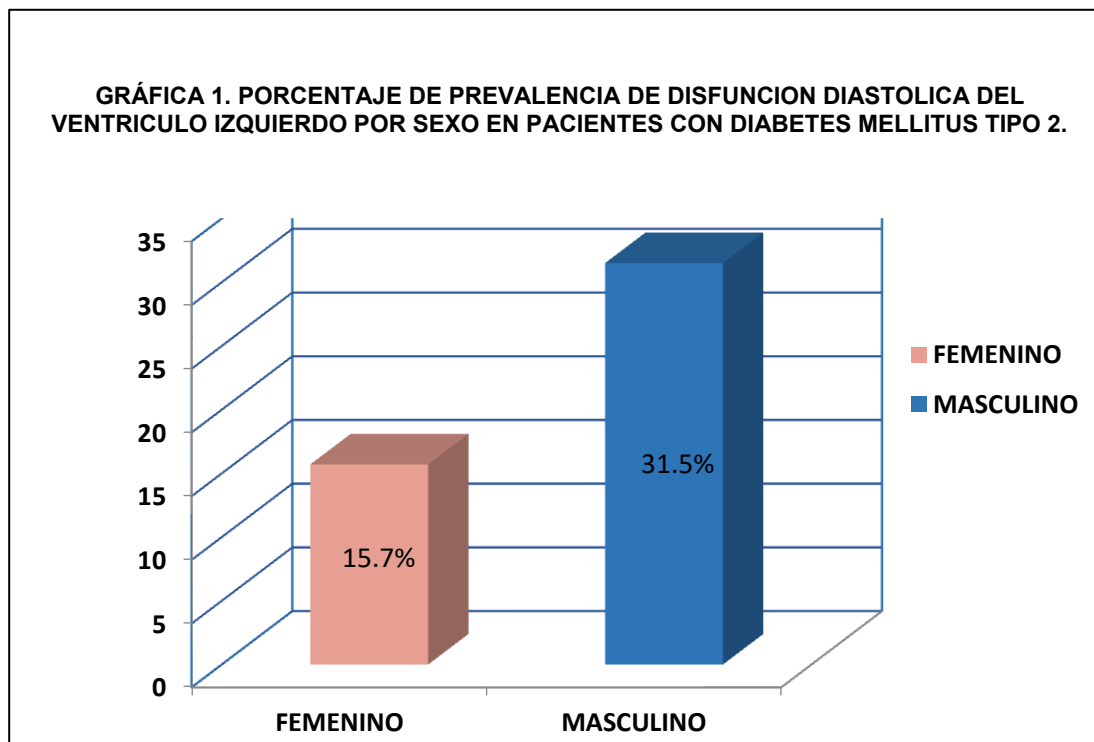
*Se reportan frecuencias y porcentajes

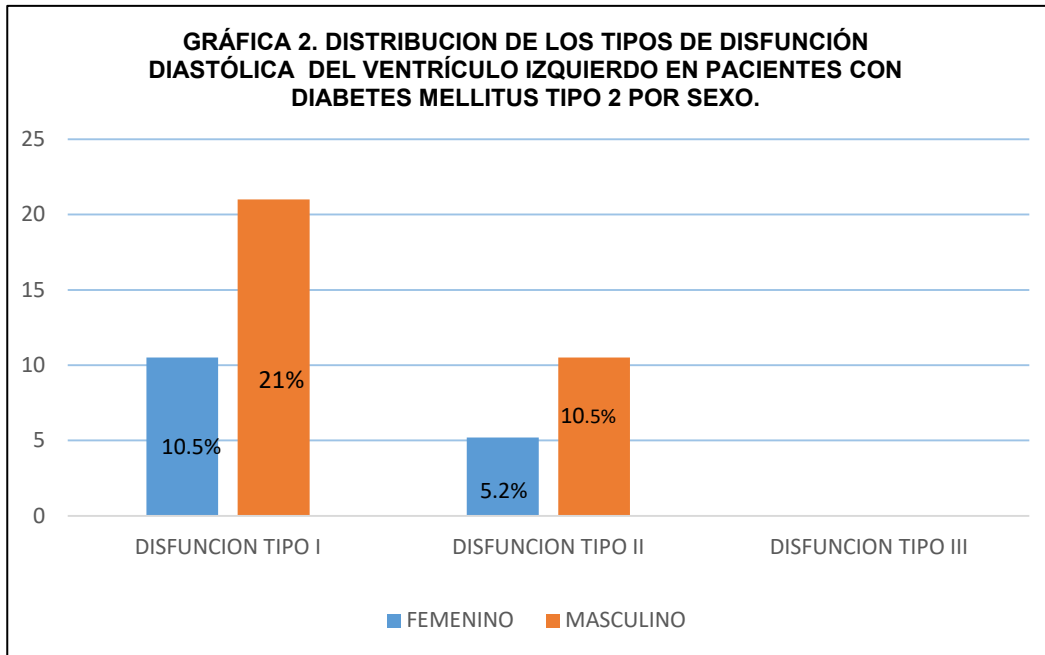
En cuanto a los valores ecocardiográficos, se reportó la relación E/A con una media de 0.9 ± 0.34 , con un mínimo de 0.5 y un máximo de 1.7. El valor de onda E con media de 71.5 ± 20.38 cm/seg, con un mínimo de 40 cm/seg y máximo de 115 cm/seg. El valor de onda A con media de 75.6 ± 16.82 cm/seg, con un mínimo de 55 cm/seg y máximo de 115 cm/seg. El valor de la relación Ee' con una media de 10 ± 3.2 , con un mínimo de 5 y máximo de 16. El valor de E septal con media de 7.4 ± 2.76 cm/seg, con un mínimo de 4 cm/seg y máximo de 13 cm/seg. El valor de E lateral con media de 9.3 ± 2.08 cm/seg, con mínimo de 6 cm/seg y máximo de 13 cm/seg. El valor del volumen auricular con media de 27.1 ± 9.7 ml, mínimo de 18 ml y máximo de 53 ml. El valor de la insuficiencia tricúspide con media de 235 ± 58.8 cm/seg, con un mínimo de 115 cm/seg y máximo de 297 cm/seg. El valor del diámetro diastólico del ventrículo izquierdo, con una media de 47 ± 3.62 mm, con un mínimo de 40 mm y máximo de 55mm. El valor del diámetro sistólico del ventrículo izquierdo, con una media de 29 ± 4.85 mm, con un mínimo de 20 mm y máximo de 38mm. El índice de masa del ventrículo izquierdo con una media de 75 ± 17.9 g/m²SC, con un mínimo de 45 g/m²SC y un máximo de 118 g/m²SC.

El grosor parietal relativo del ventrículo izquierdo se reportó con una media de 0.36 ± 0.06 , con un mínimo de 0.26 y un máximo de 0.48. La fracción de eyección promediada, calculada por método de Simpson fue de $62 \pm 4.27\%$. Con una máxima de 57% y una mínima de 57%. (Cuadro 2).

La prevalencia general de disfunción diastólica en la población de estudio fue de 47.3%. En la distribución por sexo, se observó la presencia de disfunción diastólica en 3(15.7%) pacientes de sexo femenino; encontrando disfunción diastólica tipo I en 2 (10.5%) pacientes y disfunción diastólica tipo II en 1 (5.2%) paciente. No se reportó a ningún paciente con disfunción diastólica tipo III. En el sexo masculino se observó la presencia de disfunción diastólica en 6 (31.5%) pacientes; encontrando disfunción diastólica grado I en 4 (21%) pacientes, y disfunción diastólica grado II en 2 (10.5%) pacientes, en este grupo tampoco se reportó disfunción diastólica tipo III. (Gráfica 1 y 2).

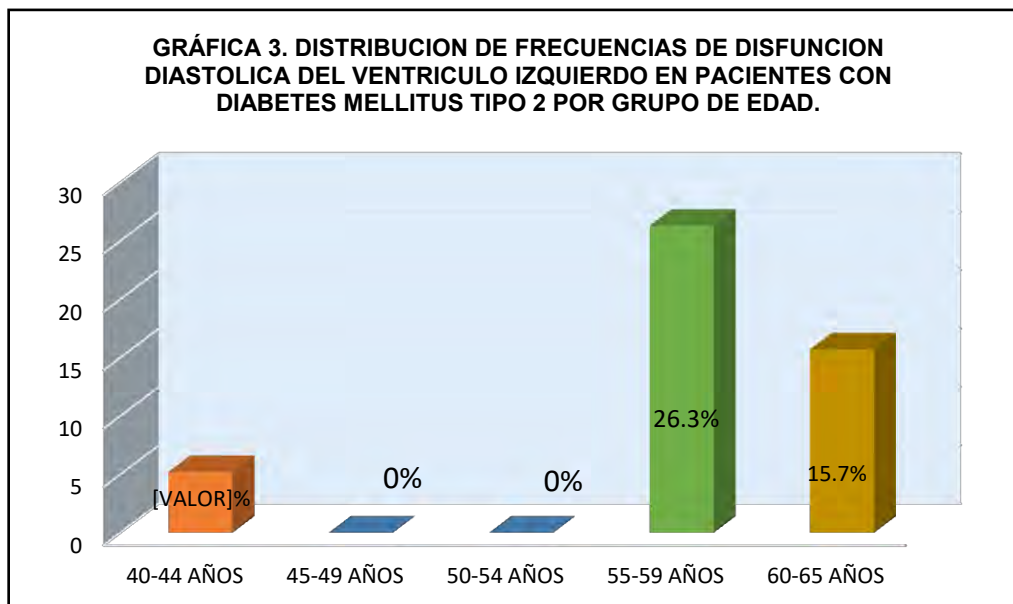
Concluyendo que fue más prevalente en el sexo masculino.





Se estratifico por grupos etarios en 5 grupos: grupo 1 (40-44 años), grupo 2 (45-49 años), grupo 3 (50-54 años), grupo 4 (55-59 años) y grupo 5 (60-65 años).

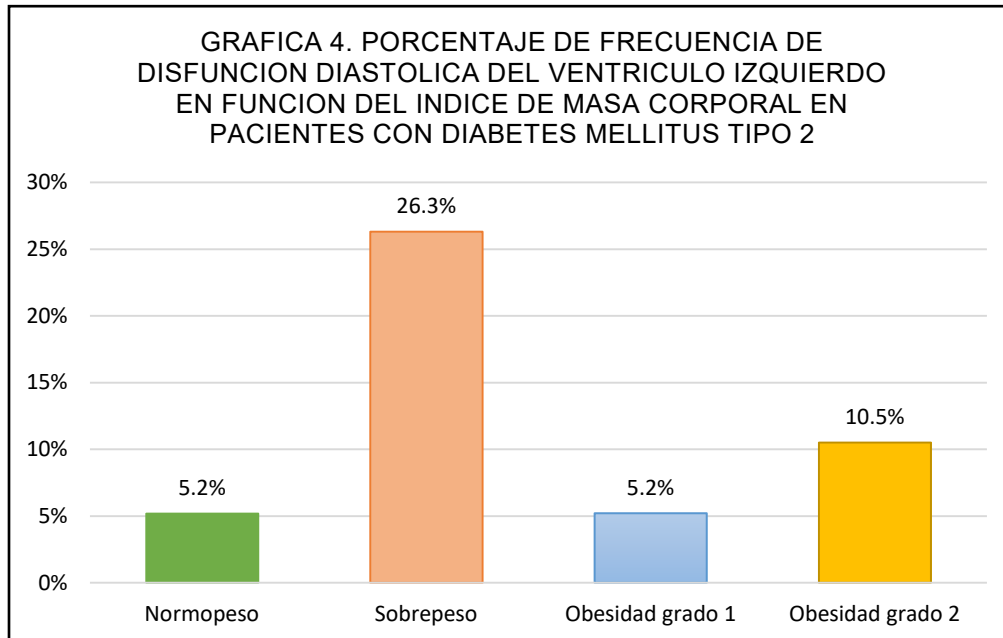
Se reportó que en el grupo 1, había 1 (5.2%) paciente con disfunción diastólica, en el grupo 4 se encontraron 5 (26.3%) pacientes con disfunción diastólica, en el grupo 5 se reportó a 3 (15.7%) paciente con disfunción diastólica. Concluyendo que el grupo etario más afectado fue el de 55-59 años. (Gráfica 3).



Analizando el tipo de disfunción diastólica, se encontró disfunción diastólica tipo I: en el grupo 2, se reportó 1 (5.2%) paciente, en el grupo 4 se reportaron 4 (21%), y en el grupo 6 se reportó 1 (5.2%) paciente. La disfunción diastólica tipo II se reportó en el grupo 4, grupo 5 y grupo 6, con 1 (5.2%) paciente en cada grupo.

Se realizó la prueba no paramétrica de Mann-Whitney, y se comparó la relación entre la edad cronológica y la disfunción diastólica, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas ($p=0.17$).

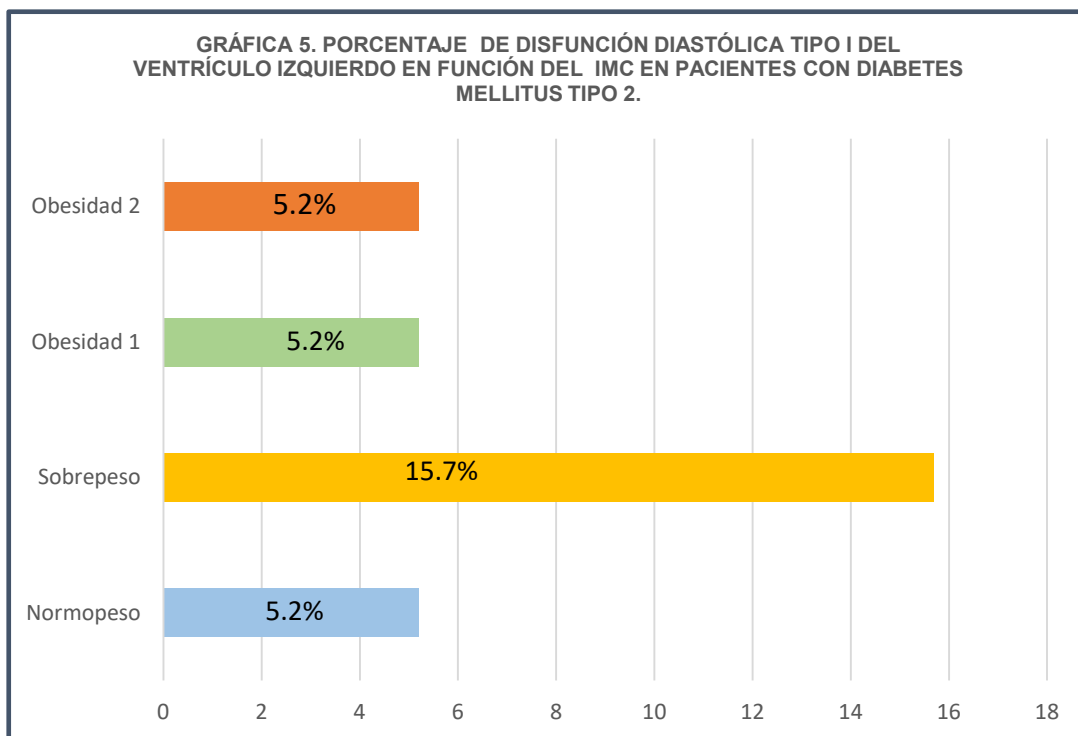
De los 19 pacientes incluidos en el estudio, cuando se asociaron las variables índices de masa corporal (IMC) y función diastólica del ventrículo izquierdo; se reportó disfunción diastólica en 9 (47.3%) pacientes. De los cuales se reportó disfunción diastólica en el grupo de normopeso 1(5.2%) paciente, en el grupo de sobrepeso 5 (26.3%) pacientes, en el grupo de obesidad grado 1, se reportó a 1 (5.2%) pacientes y finalmente en el grupo en obesidad grado 2, se reportó 2 (10.5%) pacientes. (Gráfica 4).



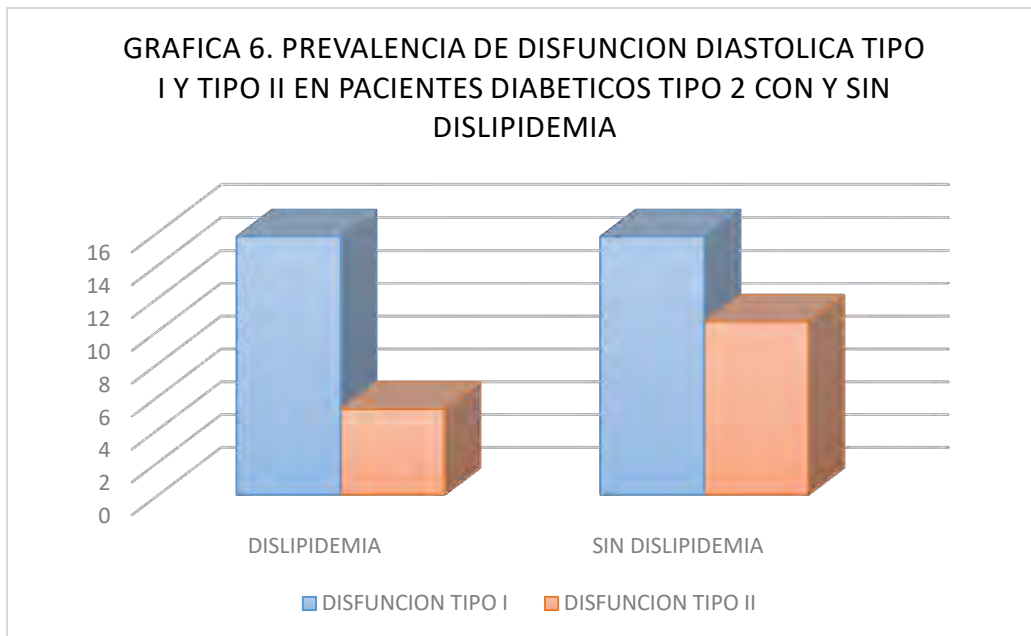
De los cuales, se encontró disfunción diastólica grado I en 6(31.5%) pacientes, siendo el grupo con sobrepeso el más afectado. La disfunción diastólica grado II,

se documentó en 3(15.7%) pacientes, siendo mayormente afectado, el grupo con sobrepeso. No se encontró disfunción diastólica grado III en ninguno de estos pacientes. (Gráfica 4 y 5)

Se realiza la prueba no paramétrica de chi cuadrada, con un valor de ($p < 0.001$), lo que se considera estadísticamente significativo. Concluyendo que la obesidad y el sobrepeso son factores que condicionan disfunción diastólica del ventrículo izquierdo.



Se documentó que, del total de los 19 pacientes, 9(47.4%) pacientes tenían tabaquismo positivo. De los cuales se documentó disfunción diastólica en 5 (26.3%) pacientes. Se reportó disfunción diastólica grado I en 3 (15.7%) pacientes. Se encontró disfunción diastólica grado II en 2 (10.5%) pacientes. No se encontró disfunción diastólica tipo III. En los pacientes no fumadores también se encontró disfunción diastólica en 4 (21%) pacientes. Se observó disfunción diastólica grado I en 3 (15.7) pacientes y disfunción diastólica grado II en 1 (5.26%) paciente. No se reportó disfunción diastólica tipo III.

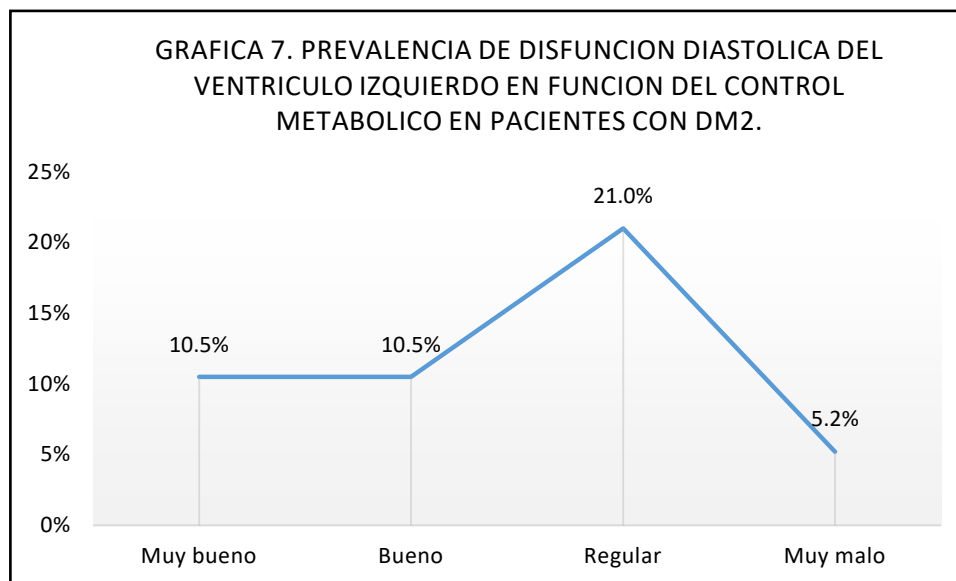


De los 19 pacientes que se incluyeron, se encontraron 7 (36.8%) pacientes con dislipidemia. Se reportó presencia de disfunción diastólica en 4 (21%) pacientes. Con disfunción diastólica grado I en 3 (15.78%) pacientes. Se observó disfunción diastólica grado II en 1 (5.26%) paciente. No se encontró disfunción diastólica grado III. Se reportaron 12 pacientes sin dislipidemia, de los cuales se encontraron 5 (26.31%) pacientes con disfunción diastólica. Con disfunción diastólica grado I se reportaron 3 (15.78%) pacientes. Y con disfunción diastólica grado II se reportaron 2 (10.5%) pacientes. No se encontró disfunción diastólica grado III. (Gráfica 6).

Para la evaluación del control metabólico, se midieron los niveles de hemoglobina glicada y se estratificaron en: excelente (5-6%), muy bueno (6-7%), bueno (7-8%), regular (8-9%), malo (10-11%) y muy malo (11-12%).

De los 19 pacientes que se incluyeron en el estudio, se encontró a 1 paciente en el grupo “excelente”, en el grupo de “muy bueno” hubo 6 pacientes, en el grupo “bueno” se documentaron 3 pacientes, y en el grupo de “regular” se encontraron 6 pacientes y en el grupo “muy malo” fueron 3 pacientes.

Se encontró disfunción diastólica en el grupo “muy bueno” con 2 (10.5%) pacientes; mientras que en el grupo “bueno” también se encontraron 2 (10.5%) pacientes. El grupo “regular” hubo 4 (21%) pacientes; siendo el grupo mayoritario. El grupo “muy malo” se encontró a 1 (5.26%) paciente. (Gráfica 7)



Se encontró disfunción diastólica grado I, en el grupo “muy bueno” con 1 (5.26%) paciente, el grupo “bueno” con 1 que (5.26%) paciente, en el grupo “regular” se reportaron 3 (15.7%) pacientes; en el grupo “muy malo” se encontró a 1 (5.26%) paciente.

Se realizó la prueba no paramétrica de Mann-Whitney, y se comparó la relación entre los niveles de hemoglobina glicosilada y la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo. Se reportó un valor de ($p=0.968$), el cual no es estadísticamente significativo.

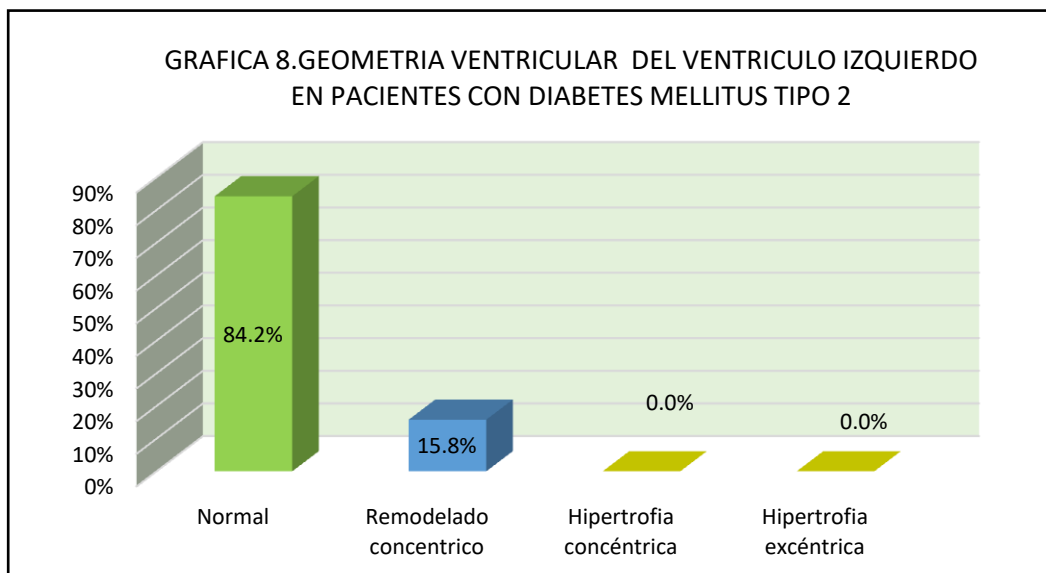
Se realizó un análisis estratificado en base a los años de evolución de la enfermedad, y se clasificó en 6 categorías, la categoría 1 comprendida de 1-5 años de diagnóstico, categoría 2 comprendida de 6-10 años, categoría 3 de 11-15 años, categoría 4 de 16-20 años, categoría 5 de 21 a 25 años y la categoría 6 más de 25 años. Se reportó disfunción diastólica en la categoría 1, con 1 (5.2%)

paciente, en la categoría 3 se encontraron 4 (21%) pacientes. En la categoría 4 y 5 se encontraron 2 (10.5%) pacientes en cada categoría.

Se realizó la prueba no paramétrica de Mann-Whitney, y se comparó la relación entre el tiempo de evolución de la diabetes mellitus tipo 2 y la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo. Se reportó un valor de ($p=0.661$), el cual no es estadísticamente significativo.

Se analizó la geometría ventricular del ventrículo izquierdo, se reportó a 16 (84.2%) pacientes con geometría ventricular normal. Se reportaron 3 (15.8%) pacientes con remodelado concéntrico. No se presentó hipertrofia concéntrica ni excéntrica. (Gráfica 8).

De los 9(47.3%) pacientes que se reportó disfunción diastólica en 7(36.4) pacientes la geometría ventricular fue normal y en 2 (10.5%) pacientes, se presentó remodelado concéntrico. Siendo la disfunción diastólica tipo I la única que se documentó. Se realizó análisis estadístico con prueba de chi cuadrada la cual reporta un valor de ($p=0.396$), el cual no es estadísticamente significativo



DISCUSION

Al tratarse de un estudio piloto, se incluyó a un número reducido de pacientes.

Se demostró que la disfunción diastólica se presenta en la población con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 hasta en un 47.3%, que es equiparable al 23-75% que reportó Bayraktar en su estudio.

En la distribución por sexo, se observó la presencia de disfunción diastólica en 3 (15.7%) pacientes de sexo femenino; encontrando disfunción diastólica tipo I en 2 (10.5%) pacientes y disfunción diastólica tipo II en 1 (5.2%) paciente. No se reportó a ninguna paciente con disfunción diastólica tipo III.

En el sexo masculino se observó la presencia de disfunción diastólica en 6 (31.5%) pacientes; encontrando disfunción diastólica grado I en 4 (21%) pacientes, y disfunción diastólica grado II en 2 (10.5%) pacientes, en este grupo tampoco se reportó disfunción diastólica tipo III. Concluyendo que fue más prevalente en el sexo masculino, como se ha descrito en los diferentes estudios de la literatura internacional.

Se observó que los pacientes con obesidad y sobrepeso presentaron disfunción diastólica en 47.3%, con una ($p < 0.001$), lo cual es estadísticamente significativo y concuerda con lo reportado en los estudios realizados por Leung.

Se realizó la prueba no paramétrica de Mann-Whitney, y se comparó la relación entre la edad cronológica y la disfunción diastólica. Se reportó un valor de ($p = 0.17$), el cual no es estadísticamente significativo. Por lo que se concluye que la edad, no es un factor que contribuya a la disfunción diastólica en este grupo etario, ya que se incluyeron pacientes con edad menor o igual a 65 años.

Así mismo este estudio, demostró que la relación de la disfunción diastólica y los niveles de hemoglobina glucosilada, se obtuvo un valor de ($p = 0.96$) y cuando se comparó con los años de evolución de diabetes mellitus tipo 2, el valor de ($p = 0.66$), por lo que no fue significativo, y se concluye que estos factores no tienen relación directa con la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo.

Cuando se analizó la geometría ventricular de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, se observó que en 3 (15.8%) de ellos, presentaron alteraciones, caracterizados por remodelamiento ventricular únicamente. Se realizó análisis estadístico con prueba de chi cuadrada la cual reporta un valor de ($p=0.396$), el cual no es estadísticamente significativo.

CONCLUSIONES

Al tratarse de un estudio piloto, tiene algunas limitaciones, sin embargo, pudiera ser el parteaguas para la realización de otros estudios.

Se concluye que la diabetes mellitus tipo 2, es un factor independiente para disfunción diastólica del ventrículo izquierdo. Se presentó disfunción diastólica en hasta un 47.3% de los pacientes estudiados. Como ya se ha descrito en la literatura mundial. Siendo el sexo masculino el más afectado.

Se encontró que la obesidad y el sobrepeso, son un factor de riesgo para presentar disfunción diastólica, siendo estas entidades nosológicas muy frecuentes en pacientes con DM2.

Cuando se asoció la variable tiempo de evolución de la diabetes mellitus tipo 2 y los niveles de hemoglobina glucosilada, se demostró que no tienen un valor estadísticamente significativo, es decir independientemente del control metabólico o del tiempo de duración de la enfermedad, se presenta disfunción diastólica en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Por otro lado, la edad cronológica no resultó ser un factor de riesgo independiente para disfunción diastólica, sobre todo en el contexto que la muestra de población tenía máximo 65 años.

Se analizó la geometría ventricular del ventrículo izquierdo de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, y se encontró el valor de p no fue estadísticamente significativo. Por lo que se concluye que la primera alteración que se presenta en la miocardiopatía diabética, incluso antes de las alteraciones de la geometría ventricular izquierda, es la disfunción diastólica.

BIBLIOGRAFIA.

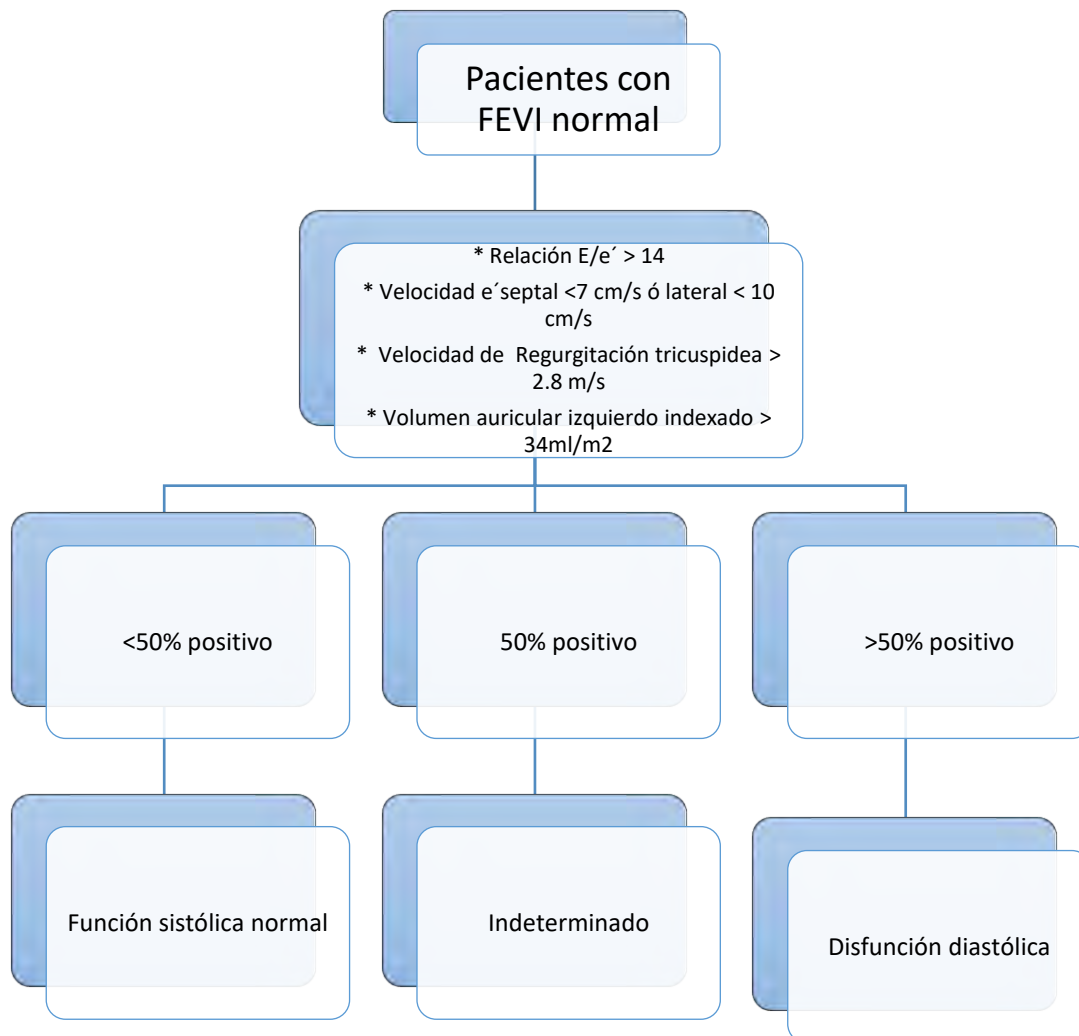
1. Leung M. Impact of improved glycemic control on cardiac function in type 2 diabetes mellitus. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9: e003643
2. Jorgensen P. Impact of type 2 diabetes and duration of type 2 diabetes on cardiac structure and function. *International Journal of Cardiology* (2016) 221; 114-121.
3. Tate, M. Are targeted therapies for diabetic cardiomyopathy on the horizon?. *Clinical Science* (2017) 131 897-915.
4. Palazzuoli, A. Clinical impact of oral antidiabetic medications in heart failure patients. [Heart Fail Rev](#). 2018 Jan;23(1):37-54.
5. Tousolis, D. Diabetes mellitus and Heart Failure. *European Cardiology Review*, 2014;9(1):37–42.
6. Standards of Medical Care in Diabetes-2017. *Diabetes Care* 2017;40(Suppl. 1):S11–S24
7. Lorenzo-Almorós et al. Diagnostic approaches for diabetic cardiomyopathy. *Cardiovasc Diabetol* (2017) 16:28.
8. Low, Wang et al. Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus – Mechanisms, Management, and Clinical Considerations. *Circulation*. 2016; 133:2459–2502.
9. Zavala, C. Heart and diabetes. *Rev Med Clin Condes*. (2015), 2, 175-185.
10. Joao, F. Present insights on cardiomyopathy in diabetic patients. *Current Diabetes Review*, (2016), 12, 384-395.
11. Russo, I. Diabetes-associated cardiac fibrosis: cellular effectors, molecular mechanisms and therapeutic opportunities. *J Mol Cell Cardiol*. 2016 Jan;90:84-93
12. Turkseven, S. Methylglyoxal causes endothelial dysfunction: the role of endothelial nitric oxidase synthase and AMP-activated protein kinase α . *J.*

- Basic Clin. Physiol. Pharmacol. (2014) 25, 109–115.
13. Trajkovski, M., Hausser, J., Soutschek, J., Bhat, B., Akin, A., Zavolan, M. et al. MicroRNAs 103 and 107 regulate insulin sensitivity. *Nature*. (2011) 474, 649–653.
 14. Velez M, Kohli S. Animal models of insulin resistance and heart failure. *Heart Fail Rev*. 2014 Jan;19(1):1-13.
 15. Leung, M. Cardiac dysfunction in type II diabetes: a bittersweet, weighty problem, or both?. *Acta Diabetol* (2017) 54:91–100.
 16. Tomova, S. Relation between Hemoglobin A1c and Outcomes in Heart Failure Patients with and without Diabetes Mellitus. *Am J Cardiol*. 2012 June 15; 109(12): 1767–1773.
 17. Fitch D. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Eur Heart J*. 2016;37(19):1526-34.
 18. Pernille, A. Identification of a definite diabetic cardiomyopathy in type 2 diabetes by comprehensive echocardiographic evaluation: A cross-sectional comparison with non-diabetic weight-matched controls. *Journal of Diabetes* (2015), 7. 779-790.
 19. Mishra TK, Rath PK, Mohanty NK, Mishra SK. Left ventricular systolic and diastolic dysfunction and their relationship with microvascular complications in normotensive, asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *Indian Heart J* 2008; 60:548-53
 20. Patil, V et al. Diastolic dysfunction in asymptomatic type 2 diabetes mellitus with normal systolic function. [J Cardiovasc Dis Res](#). 2011 Oct;2(4):213-22
 21. Bayraktar, A. New insights into the mechanisms of diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Scandinavian Cardiovascular Journal*, 2015; 49: 142–148.
 22. Kane GC, Karon BL, Mahoney DW, Redfield MM, Roger VL, Burnett JC Jr, Jacobsen SJ, Rodeheffer RJ. Progression of left ventricular diastolic dysfunction and risk of heart failure. *JAMA* (2011) 306:856
 23. Alonso N., Moliner P., Mauricio D. (2017) Pathogenesis, Clinical Features

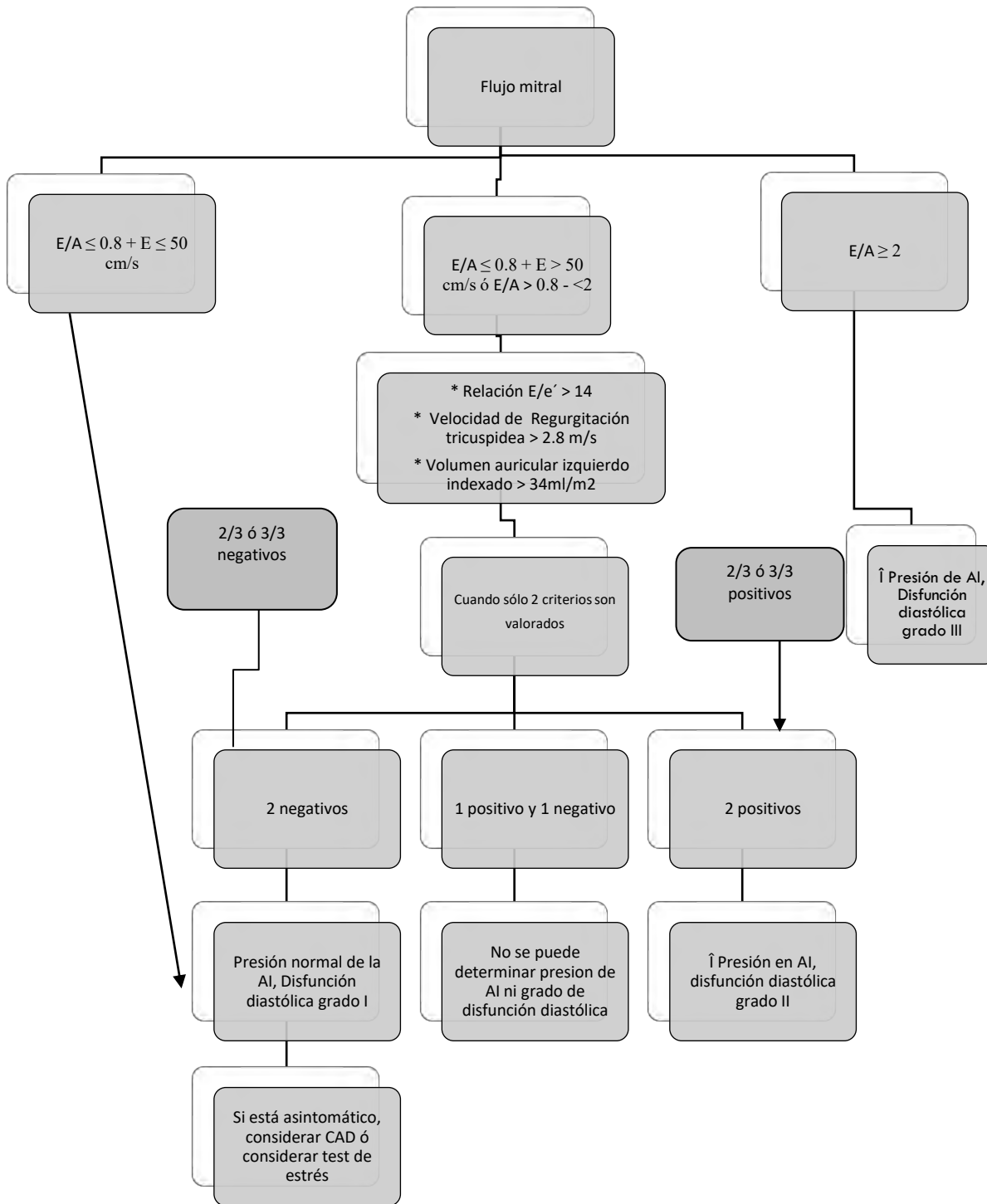
and Treatment of Diabetic Cardiomyopathy. In:Advances in Experimental Medicine and Biology. Springer, Boston, MA. doi.org/10.1007/5584_2017_105

24. Demmer, R. Association of Impaired Glucose Regulation and Insulin Resistance With Cardiac Structure and Function: Results from ECHO-SOL. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016, 9 (10).
25. Park, J. Subclinical left ventricular diastolic dysfunction and incident type 2 diabetes risk: the Korean Genome and Epidemiology Study. *Cardiovasc Diabetol* (2017) 16:36
26. Nagueh, S. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29:277-314.

ANEXO 2. FLUJOGRAMA DIAGNÓSTICO PARA DISFUNCIÓN DIASTÓLICA (SEGÚN CRITERIOS SOCIEDAD AMERICANA DE ECOCARDIOGRAFÍA Y DE LA ASOCIACIÓN EUROPEA DE IMAGEN CARDIOVASCULAR, 2016)



ANEXO 2. FLUJOGRAMA DIAGNÓSTICO PARA DISFUNCIÓN DIASTÓLICA (SEGÚN CRITERIOS SOCIEDAD AMERICANA DE ECOCARDIOGRAFÍA Y DE LA ASOCIACIÓN EUROPEA DE IMAGEN CARDIOVASCULAR, 2016)



ANEXO 3. CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA

Título del protocolo: FUNCION DIASTOLICA DEL VENTRICULO IZQUIERDO CON FEVI CONSERVADA POR ECOCARDIOGRAFIA TRANSTORACICA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2. ESTUDIO PILOTO

Investigador principal: ELIUD SAMUEL MONTES CRUZ, adscrito al servicio de Cardiología

Investigador asociado: ITZEL CALIXTO GUIZAR médico residente del servicio de cardiología

Ubicación del sitio del estudio: unidad de cuidados coronarios del Hospital Regional 1° de Octubre.

Teléfono y extensión: 55866011 Ext 200 horario: de lunes a viernes de 07:00 am a 15:00 hrs.

Nombre del paciente: _____

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

El corazón tiene dos funciones principales, por un lado la contracción y por el otro la relajación, en los últimos años se han realizado varios estudios, que han reportado alteraciones en la función de relajación del corazón, y se ha visto que dichas alteraciones pueden condicionar falla del corazón, por lo que a través de este estudio, pretendemos realizarle un estudio de imagen con ondas de ultrasonido (ecocardiograma) que permita identificar de forma anticipada dichas anomalías en la relajación de su corazón, y en caso de ser necesario su médico tratante, lo envíe al servicio correspondiente para darle seguimiento y/o tratamiento.

2. OBJETIVO DEL ESTUDIO

Reportar las características de la relajación del corazón, utilizando el ultrasonido del corazón (ecocardiograma) de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, de la consulta externa de Endocrinología del Hospital Regional 1° de Octubre.

3. BENEFICIOS DEL ESTUDIO

El beneficio será conocer si usted presenta o no alteraciones en la relajación del corazón, y en caso de que resulte con alguna alteración estructural y/o funcional de severidad, se le informará a su médico tratante, quien tomará las medidas conducentes.

4. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

En caso de aceptar participar en el estudio se le realizará un ultrasonido del corazón, el cual es un método de diagnóstico no invasivo para evaluar la estructura y función del corazón. Se le realizará un ultrasonido del corazón, el cual es un método de diagnóstico no invasivo que utiliza las ondas de ultrasonido para evaluar la estructura y función del corazón. Durante el estudio, se coloca un aparato, al cual se le pone gel para mejorar la calidad de la imagen, en diferentes lugares del tórax para obtener las imágenes de su corazón. Para este estudio no se requiere ayuno, no requiere suspensión de sus medicamentos, tampoco se administran medicamentos orales ni intravenosos, ni tampoco se requiere de punciones.

El día que se le realice el estudio, deberá acudir a la hora que está marcada en su hoja de interconsulta, el estudio dura un tiempo aproximado de 40 minutos. El reporte de su estudio se anexará a su expediente, y posteriormente su médico tratante le informará sobre los resultados. En determinado caso que se documenten alteraciones de severidad, se le informará de forma verbal, y se le canalizará al servicio correspondiente.

5. RIESGOS ASOCIADOS CON EL ESTUDIO

El ultrasonido del corazón no genera radiación, por lo cual se considera un método que no le generará ningún daño a su cuerpo.

Durante el estudio, se colocan en su pecho unos parches de plástico con adhesivo para realizar monitoreo del ritmo de su corazón, los cuales puede generar sensación de tirón al retiro de estos.

La realización del ultrasonido del corazón que se le pretende realizar en caso de que usted acepte, no le generará ningún tipo de riesgo.

6. ACLARACIONES

- Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.
- No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación.
- Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, aun cuando el investigador responsable no se lo solicite, pudiendo informar o no, las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.
- No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio.
- No recibirá pago por su participación.

- En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable.
- La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.
- Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado que forma parte de este documento.
- En caso de alguna duda o aclaración, con respecto a esta investigación o aspectos éticos de la misma, usted puede acudir al Comité de ética en investigación de este hospital, o llamar al número de teléfono: 55866011 Ext 148 horario: de lunes a viernes de 07:00 am a 15:00 hrs.

7. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, _____ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación. Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

_____	_____
Firma del participante o del padre o tutor	Fecha
_____	_____
Testigo 1	Fecha
_____	_____
Testigo 2	Fecha

Esta parte debe ser completada por el Investigador (o su representante):

He explicado al Sr(a). _____ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella. Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

_____	_____
Firma del investigador	Fecha