UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA”

TÍTULO

PREVALENCIA DE CARDIOMIOPATÍA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA

EN LA ESPECIALIDAD DE ENDOCRINOLOGÍA.

PRESENTA:

DR. MA. DEL PILAR SOTELO GONZÁLEZ.

TUTOR PRINCIPAL:

M. EN C. ALDO FERREIRA HERMOSILLO.

CO-TUTOR:

DR. MARIO MOLINA AYALA.

CIUDAD DE MÉXICO FEBRERO 2022

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

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.

PREVALENCIA DE CARDIOMIOPATÍA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1

DOCTORA VICTORIA MENDOZA ZUBIETA

JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DOCTORA GUADALUPE VARGAS ORTEGA

PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD

M. EN C. ALDO FERREIRA HERMOSILLO. UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN ENFERMEDADES ENDOCRINAS. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES, CMN S.XXI

DR. MARIO ANTONIO MOLINA AYALA SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA HOSPITAL DE ESPECIALIDADES, CMN S.XXI, IMSS

ACTA DEL COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN CON DICTAMEN DE APROBADO

22/6/2021 SIRELCIS

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS

Salud

Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3601.**
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS **17 CI 09 015 034**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082**

FECHA **Martes, 22 de Junio de 2021**

M.C. ALDO FERREIRA HERMOSILLO

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Prevalencia de cardiomiopatía en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional
R-2021-3601-090

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Carlos Fredy Cuevas García
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

https://sirelcis.imss.gob.mx/s2/sclcis/protocolos/dictamen/33168 1/1

AGRADECIMIENTOS

AGRADEZCO A MIS PROFESORES POR LA OPORTUNIDAD DE ADQUIRIR CONOCIMIENTOS A TRAVÉS DE ELLOS Y POR INCULCARNOS AMOR A LA CIENCIA. AGRADEZCO A MI FAMILIA Y AMIGOS QUE HAN ESTADO PRESENTES EN TODO MOMENTO DURANTE ESTOS AÑOS DE CRECIMIENTO.

DEDICATORIAS

FAMILIA SOTELO GONZALEZ

RODRIGO TRINIDAD VALTIERRA.

CONTENIDO

RESUMEN....6
MARCO TEÓRICO....8
DEFINICIÓN: 8
FISIOPATOLOGIA 9
EPIDEMIOLOGIA....12
DIAGNÓSTICO....12
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA 27
JUSTIFICACIÓN 28
PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN 29
HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN....29
OBJETIVOS 29
MATERIAL Y MÉTODOS....30
TIPO DE ESTUDIO:....30
UNIVERSO DE ESTUDIO:....30
TAMAÑO DE MUESTRA:....30
DISEÑO DE ESTUDIO: 31
CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSIÓN 32
CRITERIOS DE INCLUSION....32
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN....32
CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN....32
DESCRIPCION DE VARIABLES 33
ANALISIS ESTADISTICO 39
ASPECTOS ÉTICOS 39
RESULTADOS....42
DISCUSION 46
CONCLUSIÓN....48
BIBLIOGRAFÍA....48

RESUMEN

Introducción: La prevalencia de diabetes en México según la ultima Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT 2018) es de 10.3%. La diabetes tipo 1 es un trastorno autoinmune que se caracteriza por deficiencia absoluta de insulina. En México tiene una prevalencia de 2.7 por cada 100000 habitantes.

La enfermedad arterial coronaria es la complicación más común y representa más del 50% de las muertes en los pacientes con diabetes tipo 2 y casi el 25% en los pacientes con diabetes tipo 1. Las lesiones de miocardio que no están asociadas a ateroesclerosis coronaria, ni a hipertensión arterial, se describen como enfermedad muscular cardiaca diabética o miocardiopatía diabética, la cual se asocia con cambios en la estructura y función del corazón y, por lo tanto, se caracteriza típicamente por fibrosis e hipertrofia, lo que finalmente resulta en insuficiencia cardiaca; la disfunción diastólica ha demostrado ser la primera manifestación de la miocardiopatía diabética.

Objetivo: Determinar la prevalencia de la disfunción diastólica ventricular y sus factores asociados, en pacientes adultos con diabetes tipo 1.

Pacientes y métodos: se incluyeron pacientes de la clínica de diabetes tipo 1 de Hospital de Especialidades en Siglo XXI, a quienes se les realizó ecocardiograma por médico cardiólogo y se realizó recolección de datos en hoja correspondiente.

Análisis estadístico: Para establecer la normalidad de la distribución de las variables cuantitativas se utilizó la prueba de Shapiro Wilk y de acuerdo dicha distribución, se describieron con promedio y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico. Se reportaron las frecuencias de las diferentes variables registradas. Se utilizó prueba de chi cuadrada para las asociaciones entre las variables cualitativas y U de Mann-Whitney o prueba de t para las variables cuantitativas. Para establecer correlaciones entre variables

cuantitativas se utilizó prueba de Pearson o Spearman. Se consideró una $p < 0.05$ como estadísticamente significativo. Se analizó los datos con el software estadístico SPSS v23.0.

Resultados:

Se incluyó a 18 pacientes con diabetes tipo 1 mayores de 18 años, en quienes se encontró prevalencia de disfunción diastólica de ventrículo izquierdo en 24%. Se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre el tiempo de evolución de diabetes y las concentraciones de creatinina sérica con la presencia de disfunción diastólica de ventrículo izquierdo.

Conclusiones:

Los individuos con diabetes tipo 1 de clínica de diabetes de CMN SXXI, presentan prevalencia de DDVI similar a la reportada en otros países. Considerar el tamizaje de disfunción diastólica de ventrículo izquierdo a edades tempranas podría ser beneficioso para la prevención de enfermedad macrovascular asociada a cardiomiopatía diabética en pacientes con DT1.

PREVALENCIA DE CARDIOMIOPATÍA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1.

MARCO TEÓRICO

DEFINICIÓN:

Las manifestaciones clínicas asociadas a la enfermedad cardiovascular (ECV) representan la mayor causa de morbimortalidad en los pacientes con diabetes.[1] La mayoría de la información de la que disponemos viene de estudios realizados en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DT2). La diabetes mellitus tipo 1 (DT1) es en comparación, mucho menos frecuente que la DT2 y afecta a población más joven. En los pacientes con DT1 el riesgo relativo ajustado por edad para complicaciones cardiovasculares es mayor que en los pacientes con DT2 y 4 a 8 veces mayor que el de la población en general. [2]

En la actualidad las lesiones del miocardio en los pacientes con diabetes no asociados a aterosclerosis coronaria, ni a hipertensión arterial, se describen como enfermedad muscular cardiaca diabética (EMCD), donde participan cambios en la microcirculación, alteraciones metabólicas y, en fase tardía, la neuropatía autonómica**.** [3]

La miocardiopatía diabética se asocia con cambios en la estructura y función del corazón y se caracteriza típicamente por fibrosis e hipertrofia, lo que finalmente resulta en disfunción cardíaca. Este fenómeno se evidenció por primera vez en la década de 1970 en estudios post-mortem de cuatro individuos que presentaban

diabetes e insuficiencia cardíaca concomitantes, en ausencia de hipertensión, enfermedad de las arterias coronarias (EAC) u otros factores causales probables. [4]

FISIOPATOLOGIA

La microvasculatura del miocardio regula activamente el flujo sanguíneo para facilitar suministro de oxígeno, nutrientes y hormonas, así como eliminación de productos finales metabólicos del miocardio. La vasculatura incluye arterias coronarias epicárdicas, arterias intramiocárdicas; arteriolas, capilares y vénulas microvasculares, así como venas más grandes que conducen al seno coronario. Las arteriolas coronarias epicárdicas cumplen función de capacitancia y ofrecen poca resistencia al flujo sanguíneo; las prearteriolas tienen función de mantener la presión dentro de un rango estrecho en respuesta a cambios de perfusión, de ellas las prearteriolas proximales responden mejor a cambios de flujo, mientras que las prearteriolas distales responden mejor a cambios de presión. Las arteriolas más pequeñas son reguladores primarios del flujo sanguíneo miocárdico. En condiciones hemodinámicas normales, el flujo coronario del ventrículo izquierdo humano en reposo es en promedio de 0.7 a 1 mL/min y puede aumentar de 4 a 5 veces durante la vasodilatación. [6]

El tono vascular de la microcirculación miocárdica está determinado por las células de músculo liso por lo que para satisfacer la demanda metabólica se requiere comunicación entre cardiomiocito y células de musculo liso endotelial, lo cual se logra por metabolitos vasoactivos y por cambios mecánicos en la pared del vaso que dan como resultado un aumento de la presión transmural y una mayor tensión de cizallamiento en el endotelio.[6]

En los pacientes con diabetes, la disfunción endotelial y la resistencia a insulina pueden coexistir en la microcirculación miocárdica y alterar la producción de óxido nítrico, lo cual contribuirá a defectos de perfusión. En el miocardio como en otros tejidos podemos encontrar cambios inicialmente funcionales y posteriormente estructurales.[6]

Se ha demostrado la presencia de mayor depósito de colesterol y triglicéridos en muestras de autopsias ventriculares de individuos con diabetes en comparación con aquellos sin diabetes. Es bien sabido que el aumento de acumulación de triglicéridos en el miocardio se ha asociado a aumento en la masa de ventrículo izquierdo, así como disfunción tanto sistólica como diastólica [6, 7]. En la actualidad está bien establecido que el LDL oxidado impulsa muchas vías patógenas que contribuyen al desarrollo de lesiones ateroscleróticas [8]. Se cree que la disfunción cardiaca observada en individuos con diabetes es resultado tanto de la disfunción cardiaca generada por la enfermedad arterial coronaria, como por un efecto patológico directo de los lípidos sobre el miocardio que promueve la cardiomiopatía. [8]

En los pacientes con DT1 la hiperglucemia ocurre mucho antes en la vida [9], la insuficiencia de insulina como resultado de la destrucción autoinmune de las células beta promueve un reducción en la captación de glucosa en el miocardio y como consecuencia de dicha reducción existe disminución de la oxidación de la misma, conduciendo a que exista un incremento de la dependencia de ácidos grasos libres como fuente de energía, lo cual promueve producción de especies de oxígeno reactivas (ROS), disfunción mitocondrial y alteración del calcio, contribuyendo al desarrollo de miocardiopatía. Además, la hiperlipidemia suele estar presente en

personas con DT1, lo que da lugar a aumento de la liberación de lípidos al miocardio promoviendo aún más utilización, oxidación y esterificación de ácidos grasos libres así como hidrólisis reducida de las reservas de triglicéridos. [5]

Cambios miocárdicos estructurales en DM

El hallazgo histopatológico más prominente en el corazón de los pacientes con diabetes es la fibrosis, que puede ser perivascular, intersticial o ambas. Conforme la enfermedad progresa, hay mayor pérdida de miocitos y reemplazo por fibrosis.[10,11] El remodelado concéntrico del ventrículo izquierdo (VI) representa la característica estructural principal de la cardiopatía diabética, precede al desarrollo de insuficiencia cardiaca (IC) clínica y ha mostrado ser el más fuerte predictor de eventos adversos cardiovasculares (CV). Hay menos evidencia de que la DM por sí misma puede causar dilatación del VI y remodelado excéntrico en ausencia de coronariopatía, obesidad o hipertensión. Además, el remodelado concéntrico del VI ha mostrado ser mucho más predictivo de mortalidad CV que el remodelado excéntrico. [12]

Cambios miocárdicos funcionales en DM: la mayoría de los estudios reporta que la DM tiene poco o nulo efecto en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) global, [12,13] con excepción del Strong Heart Study, que demostró la presencia de una leve reducción de la FEVI. Sin embargo, la DM ha sido tradicionalmente vinculada con la disfunción diastólica (DD), que suele ser descrita como la primera manifestación de la MCD.[14,15,16] Varios estudios han demostrado que la DD del VI (descrita como hipercontractilidad del VI) [17] es una fase temprana de la MCD [18] que precede a la disfunción sistólica (DS) del VI y a los signos clínicos de FC.[15,19,16] Las

propiedades de relajación miocárdica se deterioran en los pacientes con diabetes con comparación con las personas sin diabetes [17] y en los pacientes con DT1, a pesar de que son más jóvenes, [15,13] Una característica de la MCD es la “rigidez” del tejido miocárdico, que conlleva a DD, con aumento de la precarga y aumento de las presiones de llenado.[16]

EPIDEMIOLOGIA

La prevalencia de DT2 abarca entre el 90 y el 95% de los individuos con diabetes y ha aumentado globalmente del 4.7% en 1980 al 8.5% en 2014. [20]

La prevalencia de diabetes en México en 2018, según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT 2018), fue del 10.3% en adultos con diagnóstico médico previo, siendo mayor en mujeres (11.4%) que en hombres (9.1%).[21]

Se ha estimado que la prevalencia de diabetes tipo 1 en México de 2,8 por cada 100 000 habitantes. [49]

La enfermedad arterial coronaria es la complicación más común y representa más del 50% de las muertes en los pacientes con DT2 y casi el 25% en los pacientes con DT1. Se conoce que a mayor descontrol metabólico, mayor la incidencia de complicaciones cardiovasculares. [22]

DIAGNÓSTICO

La función del miocardio puede ser evaluada mediante técnicas invasivas y no invasivas. Los métodos en la actualidad incluyen ecocardiografía Doppler transtorácica, ecocardiografía de contraste del miocardio, tomografía por emision de positrones (PET), resonancia magnética cardiovascular y reserva de flujo

coronario derivada de TAC; por otro lado, los métodos invasivos incluyen reserva de velocidad del flujo sanguíneo coronario derivada de la guía Doppler y el índice de resistencia microcirculatoria.

Mientras que los cambios gruesos y tardíos en la función miocárdica pueden ser detectados por la ecocardiografía convencional (ECC), los cambios tempranos subclínicos discretos sólo pueden ser detectados por técnicas de ecocardiografía avanzada.[10,23] La imagen por Doppler tisular (IDT) es una herramienta nueva y cuantitativa, especialmente adecuada para detectar cambios diastólicos tempranos y ha demostrado predecir eventos que ocurren varios años después.[10, 24] La IDT es útil para la evaluación de la función sistólica, función diastólica y la hemodinámica del llenado del VI. [25] La IDT para el estudio de la función sistólica del VI es atractiva porque es más fácil de utilizar y consume menos tiempo que los cálculos complejos requeridos para la fracción de eyección (FE), fracción de acortamiento de la pared media (basal y corregida por poscarga), que son indicadores de la mecánica del VI y de la pared media.[12,26] Además, la IDT favorece una exploración más fácil de la función sistólica del VI durante pruebas de estrés.[26] La ecocardiografía por rastreo de marcas (ERM) es una técnica de imagen desarrollada como un método diagnóstico para cuantificar de manera objetiva la función miocárdica y provee información sobre la tensión miocárdica,[12,14,23,27] deformidad miocárdica y tiene alta reproducibilidad inter e intraobservador.[28] La ecocardiografía por retrodispersión integrada puede demostrar una reducción del índice de variación cíclica en presencia de índices normales por ECC, al valorar la función sistólica, y también propiedades ultraestructurales como la ecorreflectividad intramiocárdica, entre

otras.[27] La ecocardiografía miocárdica con contraste (EMC) es una técnica establecida para la cuantificación no invasiva de la reserva del flujo sanguíneo miocárdico (RFSM) con una precisión similar a la PET.[29]

Disfunción diastólica

Aunque la cateterización cardiaca ha sido aceptada como el estándar de oro para el estudio de la DD, es una técnica invasiva, clínicamente poco práctica y es un método diagnóstico muy caro. [15], La imagen por resonancia magnética (IRM) es el estándar de oro para la estimación de parámetros cardiacos como la determinación de la masa del VI y nos brinda información para la evaluación de DD de manera no invasiva, sin embargo, se trata también de un método diagnóstico caro.[30] De manera que la valoración no invasiva recae en la ecocardiografía. [12,31]La técnica Doppler por onda pulsada (DOP) ha sido validada para el diagnóstico de la DD, está ampliamente disponible y es menos costosa. [15] Esta técnica mide velocidades del flujo de entrada transmitral, el tiempo de desaceleración, el tiempo de relajación isovolumétrica y evalúa el patrón de flujo.[32] Conforme la función diastólica empeora, el llenado diastólico temprano del VI (onda E o flujo de entrada transmitral) se reduce, y el paciente muestra un patrón de relajación retrasada.[32] Sin embargo, conforme la presión de la aurícula izquierda (AI) se incrementa, la onda E regresa a la normalidad, produciendo un patrón mitral indistinguible del normal (pseudonormal o DD moderada),[33] hasta que se desarrolla un patrón restrictivo de llenado, lo que se refleja en una presión alta de la AI, que usualmente coincide con la aparición de síntomas de FC izquierda.[32] La IDT proporciona información más precisa en la detección de DD que la DOP y puede usarse junto con ésta para

estimar las presiones de llenado del VI. [15] La precisión de DOP es limitada en el contexto de patrón pseudonormal, que puede estar enmascarado por condiciones que reducen la precarga como la maniobra de Valsalva.[15] La IDT para medir la velocidad anular mitral, que es una variable relativamente independiente de la precarga de la función diastólica, facilita el diagnóstico de DD en cardiopatía clínica.[32,15,25] Las ventajas de estas técnicas avanzadas incluyen una mejor resolución en tiempo real y su relación monodireccional con anormalidades cardiacas progresivas.[32] De esta manera, la DD puede ser detectada por IDT en una etapa más temprana mientras que la ECC y DOP puedan reportarse normales en la DT1. [15,33] De hecho, en ocasiones, la función contráctil reducida del VI en un eje plano longitudinal puede ser el signo más temprano de disfunción cardiaca en el corazón diabético, detectable por ECC.[35] La presencia de DD en corazones diabéticos puede relacionarse con desacoplamiento del aparato contráctil (que lleva a relajación temprana), sin incremento concomitante en la rigidez de la cámara (que produce cambios diastólicos más tardíos).[32] El tiempo de eyección del VI suele estar reducido, y la duración del periodo preeyectivo junto con la relación del periodo preeyectivo y el tiempo de eyección del VI suelen estar incrementadas. [32] Los patrones de flujo de entrada diastólicos son frecuentemente anormales, reflejando anormalidades subyacentes en la relajación y/o compliance miocárdica reducida. [32] La DD del VI parece ser bastante común también en los pacientes con DT2 bien controlados sin cardiopatía detectable clínicamente.[32] Estudios que han evaluado tanto DS como DD en DT1 y DT2, sugieren que la DT2 es más susceptible de cambios preclínicos.[32] El mecanismo de protección de los pacientes DT1 puede

relacionarse a efectos protectores de la terapia con insulina y falta de resistencia a la insulina.[32]

Disfunción sistólica

Existe información limitada [36] y los reportes no son uniformes acerca de la asociación directa de la DS del VI con la DM,[32,10] pero la DS casi siempre puede predecirse cuando hay antecedentes de coronariopatía.[33] Está claro que la mayoría de los pacientes con DT1 tienen una función sistólica del VI normal o incluso hiperdinámica en reposo [13] y su disfunción se hace más evidente con el ejercicio físico. [27] La mayoría de los estudios no han podido demostrar DS del VI por ECC, ni por IDT. [36] También se presenta DD y DS del ventrículo derecho (VD) en la DM. [28] El acortamiento longitudinal del VD puede estar preservado inicialmente en DT1, mientras que el desplazamiento lateral del VD no ha sido estudiado aún. [36] La ERM se emplea para detectar una posible reducción en la función sistólica, representada por tensión y tasa tensional disminuidas, [28,20] que puede pasar desapercibida mediante ECC en pacientes con diabetes. [14] La identificación no invasiva de anormalidades cardiacas subclínicas, como la hipertrofia del VI (un factor de riesgo conocido y modificable) o la DD (un factor de riesgo para el desarrollo de FC) por ecocardiograma, aún no es parte rutinaria de los programas de vigilancia de complicaciones de la DM.[16,33,23]

Ecocardiografía 2D y en modo M (ECC)

En la mayoría de los estudios, se ha encontrado que tanto los diámetros y volúmenes telesistólicos y telediastólicos del VI de los pacientes con DT1 son

similares a los de los sujetos controles y están dentro de parámetros normales.[15,13] En algunos estudios en pacientes con DT1 se ha observado que los grosores del septo interventricular (IV) y de la pared posterior del VI son normales;[13] mientras que en otros estudios se han encontrado engrosados.[12,31,15,33,36] En general, la función sistólica del VI, expresada como los índices convencionales de fracción de acortamiento y la FEVI, no difieren en ambos grupos.[31,23,25,27,36] Inclusive en un estudio que evaluó a pacientes con DT1 sometidos a trasplante renal simple o combinado con trasplante pancréatico,[37] no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en términos de grosor de pared del VI, FEVI o gasto cardiaco (GC) durante el seguimiento, al compararlos con los controles sanos. Cabe recalcar que después de un trasplante renal exitoso la coronariopatía permaneció como la causa predominante de muerte en DM.[37] La FEVI tampoco difirió en un estudio en el que se comparó entre ambos grupos de retinopatía en DMT1.[23] No obstante, en un estudio en que el 97% de los pacientes tenía DT2, su FEVI fue significativamente mayor por ecocardiografía transtorácica, indicando que la DS del VI es menos tolerada en este grupo, ya que el grosor incrementado de la pared media del VI, es comúnmente asociado con mayores presiones de llenado. [38] Dentro de lo que concierne al VD, no existe diferencia estadísticamente significativa entre los parámetros medidos en pacientes con diabetes y sujetos controles.[31,13] Una ECC anormal incluiría, por ejemplo, hipertrofia del VI asociada a un aumento del índice de masa del VI y en el área de la AI, pero obviaría los cambios en una DD leve o temprana detectados por técnicas avanzadas [33] mostraría también alteraciones evidentes como una FEVI < 45% que define a la DS en muchos estudios.[12]

Ecocardiografía Doppler convencional + onda pulsada (ECC + DOP)

La función diastólica del VI, evaluada por patrones de flujo mitral por DOP, no muestra una diferencia significativa entre los pacientes con DM y los controles [27], pero el tiempo de relajación isovolumétrica, el diámetro indexado de la AI y la velocidad mitral y tricúspide de la onda A sí son mayores en los pacientes con diabetes.[15,13,36,39] En consecuencia, se obtienen menores E/A mitrales (relación onda E/velocidad de contracción auricular u onda A), mientras que las velocidades de onda E mitral se mantienen similares.[13] Este hallazgo se refleja como E/A y Em/Am (miocárdicas) significativamente menores, tanto para VD como para VI, comparados con sujetos sin diabetes de la misma edad y sexo.[13,16,33,39] Los parámetros por DOP están independientemente relacionados con la duración de la diabetes. [15,27] En varios estudios se ha visto que el descenso estadísticamente significativo de E/A (y por tanto la aparición de la DD) se da en pacientes dentro de la primera década de duración de la DM (5-8 años aproximadamente).[15, 27, 40, 41]

Imagen por Doppler tisular (IDT) sola y combinada con DOP

La velocidad global Em y la relación global Em/Am medidas por IDT también son menores en los pacientes con DT1 en comparación con los controles, siendo entonces la velocidad Am global mayor en los pacientes con diabetes.[31,27,39,42] En un estudio, también la velocidad Am obtenida del anillo lateral del VD fue significativamente mayor en DT1. [39] La combinación de la IDT con el DOP para

medir la velocidad anular mitral (e') medial con la velocidad de la onda E ha sido validada como un índice confiable de la presión de llenado del VI. Así, la relación E/e' elevada ha mostrado ser un biomarcador pronóstico útil en los pacientes con diabetes.[12, 31, 33] Y ya que las velocidades e' septal (e'sept) y lateral (e'lat) se encuentran significativamente más bajas, [31, 15,36] las relaciones E/e'spt y E/e'lat son más altas en dicha población. [31] De hecho, en el estudio Thousand & 1 se definió a la DD como una E/e' lateral > 12 porque esta medida ha demostrado ser su mejor indicador por IDT, [14] o una E/e' 8-12 con volumen de AI > 34 ml/m2. [16] La IDT también puede detectar un incremento en las presiones de llenado del VI y del VD que refleja una DD temprana en la DT1, junto con la presencia de diámetros indexados aumentados de la AI,. [15, 36] La fracción de vaciamiento lento de la AI y los volúmenes de conducción son menores en los pacientes con DT1 en comparación con la población general, mientras que el volumen y la fracción de vaciamiento activo de la AI suelen estar incrementados. [39] Esto se traduce a un desacoplamiento intraauricular, interauricular y aurículo-ventricular generador de retrasos electromecánicos, que forman parte del compromiso cardiaco subclínico en la DT1, como la MCD. [10,29] Esta asincronía está primariamente asociada con la DD pero no necesariamente con la neuropatía autonómica cardiaca(NAC)[25] Al respecto de la función sistólica del VI medida por IDT, no hay diferencias relevantes en la velocidad sistólica pico (Sm) ni la S'lat de los pacientes con diabetes comparados con los controles sanos,[25] pero sí de la S'sept. [26] Se cree que posiblemente hay una alteración sistólica en ambos ventrículos en los pacientes con DT1, por interdependencia ventricular,[13] representada por una reducción en la aceleración miocárdica durante la fase de contracción isovolumétrica.[26]

El comportamiento de estos biomarcadores medidos por IDT es bastante similar en presencia de complicaciones microvasculares. En el estudio Thousand & 1, los pacientes con retinopatía proliferativa tuvieron significativamente menor e' y mayor E/e' (indicando DD) y aumentadas presiones de llenado del VI con y S' reducida, (indicando discreto daño sistólico), datos que ahora se reconocen como probables precursores de eventos CV. [23] En el mismo estudio, E/A y e' se vieron reducidas conforme incrementó el grado de albuminuria.[14] Mientras que una E/e' > 12 fue más prevalente con el incremento en el grado de albuminuria. [14] Los pacientes con diabetes y especialmente los que tienen micro y macroalbuminuria tienden a tener menores velocidades por IDT a lo largo de su vida.[24, 27, 43]

La aorta también juega un rol importante en la regulación del performance del VI y del flujo arterial coronario.[42] La distensibilidad aórtica (DAO) es uno de los principales determinantes de la poscarga del VI. [44] Se especula que un aumento en la poscarga conduciría a cambios estructurales en el miocardio del VI degenerando así a DD.[10] La IDT puede valorar las propiedades elásticas aórticas midiendo las velocidades de los movimientos de la pared superior de la aorta. [42] En un estudio, el índice de rigidez aórtica (IRA) fue significativamente mayor mientras que la DAO y la velocidad S aórtica fueron significativamente menores en los pacientes con DT1 (pese a no tener HTA ni coronariopatía) que en aquellos sin DM. [42] En otro estudio, el IRA estuvo significativamente relacionado con Em/Am y E/A, así como al tiempo de relajación isovolumétrica. [44] En general, existe una correlación positiva entre la

edad y la duración de la DM con el IRA.[15, 42, 44] La rigidez arterial periférica tiene como estándar de oro a la medición de la velocidad de onda del pulso carotídeo-femoral.[10] Unos autores documentaron por IDT + DOP que, una mayor rigidez arterial está asociada con DS temprana por la tensión longitudinal global (TLG), y con DD medida por E/e'.[10]

La IDT también ha permitido evaluar al miocardio en prueba de estrés farmacológico. En un estudio, administrando una infusión de dobutamina a dosis bajas en pacientes con DT1, la frecuencia cardiaca media se incrementó y el índice del diámetro telediastólico VI se redujo mínimamente, mientras que la presión arterial sistólica se incrementó y el índice de diámetro telesistólico VI se redujo considerablemente. [26] Así, un mayor estrés telesistólico se asoció con menor FEVI y una tendencia a menor fracción de acortamiento de pared media. [26] Los parámetros de la función sistólica longitudinal del VI no correlacionaron con la poscarga y el incremento en las mecánicas sistólicas circunferenciales del VI fue el mayor contribuyente en el cambio del volumen sistólico, durante la infusión. [26] Esto sostiene una hipótesis previa de que, incluso en la DT1 sin complicaciones, hay un menor pico performance sistólico de la cámara del VI durante el ejercicio debido a una alteración en el reclutamiento de contractilidad del VI, que no puede ser predicho evaluando las funciones sistólica y diastólica del VI en reposo por ECC ni por Doppler avanzado.[15, 27]

Ecocardiografía por rastreo de marcas (ERM)

Mediante esta técnica, al igual que IDT, se detectan datos de disfunción del VI en los pacientes con DT1.1 La tensión longitudinal global (TLG) es un parámetro relativamente nuevo de la función sistólica, que mide la imagen de deformidad o tensión, que es, la contracción sistólica.[14] La alteración en la TLG proporciona mayor información del pronóstico CV que la ECC sobre la DS en la DT1. [14] Otras medidas complementarias para detectar cambios sutiles en la función sistólica por ERM son la tasa de tensión, la tensión radial y la tensión circunferencial.[12, 14, 31] La TLG parece demostrar, con mejor reproducibilidad, ser un mejor marcador de los cambios en la función sistólica en el contexto clínico. [14] Sin embargo, en otro estudio se documentó tanto la reducción de la TLG como de las tensiones segmentarias (basal, media, apical), radiales y circunferenciales mediante ERM en 2D en pacientes con DT1 comparados con los controles.[5] Aquí se demostró que la DS está presente en DT1 y que afecta tanto a la mecánica longitudinal, como a la radial y a la circunferencial de ambos ventrículos y que el deterioro de la tensión en tres direcciones se da aún a pesar de tener una FEVI conservada.[12,31] Esto sugiere la alteración de las tres capas del miocardio de adentro hacia fuera: desde el subendocardio (tensión longitudinal) hasta el miocardio medio con el subepicardio (tensión radial y circunferencial) en la DT1. [31] De acuerdo a la teoría actual, las fibras subendocárdicas orientadas longitudinalmente son más vulnerables a factores patológicos y son las primeras en ser dañadas en una lesión cardiaca, lo que produce disminución de la TLG. [31] La FEVI está conservada debido a una función radial y circunferencial normal o aumentada. [31]La progresión de la enfermedad

también causa deterioro de las fibras subepicárdicas y del miocardio medio, afectando la mecánica radial y circunferencial, lo que genera reducción de la FEVI. [31] De manera que, la disfunción en tres direcciones con FEVI conservada es una etapa intermedia de la DS del VI que precede a una FEVI reducida. [31] Por otro lado, en el estudio Thousand & 1 hubo una relación clara, en que los pacientes con DT1 y macroalbuminuria tuvieron una menor TLG que aquellos con DT1 y microalbuminuria. [14] Pese a que la DD estuvo asociada con el grado de albuminuria, la reducción de la TLG fue independiente de la DD. [14] Los hallazgos del presente estudio sugieren que los pacientes con DT1 y sin albuminuria tienen una función sistólica similar a la población sana. [14] Un análisis multivariado confirmó únicamente asociación directa e independiente, del descenso de la TLG con el incremento en el colesterol-LDL, no así con otras variables como el sexo, peso, IMC, colesterol total o triglicéridos. [31]

Ecocardiografía miocárdica contrastada (EMC)

La EMC transtorácica por estrés cuantitativo demuestra DD y DS en la DT1 al detectar menor flujo sanguíneo miocárdico (FSM) y reserva del mismo (RFSM) en reposo y en prueba de estrés con dipiridamol.[45] La RFSM se calcula como la relación entre el FSM pico y el FSM en reposo.[29] En ausencia de una coronariopatía limitante del flujo, una RFSM < 2.0 es indicativa de disfunción endotelial. [29] Además, esta reserva ha demostrado ser un predictor independiente de mortalidad CV en diabéticos y no diabéticos con ecocardiogramas de estrés normales y en pacientes tras síndromes coronarios agudos (SICA). [29] En un estudio, se encontró un FSM

significativamente menor durante el estrés en los pacientes DT1 comparado con los controles (2.18 versus 4.95); la RFSM también fue significativamente menor en los pacientes con diabetes, mientras que no se encontró diferencia significativa entre ambos grupos en el FSM durante el reposo (1.88 versus 1.90). [45] La EMC fue empleada en otro estudio para medir el comportamiento del FSM y la RFSM en condiciones de hiperinsulinemia con euglucemia e hiperinsulinemia con hipoglucemia. [29] La hipoglucemia está asociada con un incremento en la mortalidad CV en DM con o sin coronariopatía establecida, siendo peores los desenlaces a corto y largo plazo cuando se presentan eventos de hipoglucemia durante la fase temprana de un SICA. Se conoce que, durante la hipoglucemia, se favorece un estado de hipercoagulabilidad y de agregación plaquetaria. [29] Al contrario, en condiciones de euglucemia, la insulina induce vasodilatación mediada por óxido nítrico, mejora el FSM y la RFSM. [29] En este estudio, se demostró que la hipoglucemia inducida por insulina disminuye la RFSM tanto en los pacientes con DT1 como en controles sanos, aunque el descenso de dicha reserva es mayor en presencia de complicaciones microvasculares. [29]

Otras utilidades del ecocardiograma en DM

El tejido adiposo epicárdico que rodea a las arterias coronarias es en realidad tejido graso visceral, depositado alrededor del corazón entre el miocardio y el pericardio, y como tal, es una fuente local de citocinas inflamatorias relacionadas con coronariopatía. [46] El estándar de oro para la medición del tejido graso visceral es la IRM, sin embargo, la medición del grosor graso epicárdico mediante ecocardiografía es un procedimiento no invasivo, más barato y fácil. [46] Un estudio demostró que el

grosor graso epicárdico fue mayor y que la dilatación mediada por flujo fue significativamente menor en los pacientes con DT1 en comparación con los sujetos controles. [46] Asimismo, se reportó una correlación estadísticamente significativa entre el grosor graso epicárdico con la edad, la proteína C reactiva ultrasensible y las concentraciones de fibrinógeno. [46] Posiblemente, esta técnica permita complementar la evaluación de la función endotelial; [46] misma que se ve deteriorada conforme a mayor magnitud y duración de la hiperglucemia, ya que reduce la acción y producción de óxido nítrico con un concomitante descenso de la compliance arterial.[47]

Cifras poblaciones y etapas

En varios estudios de prevalencia, la edad es el predictor más fuerte de ecocardiograma anormal en los pacientes con DT1, con un incremento en el riesgo del 46% con cada año de incremento en la edad y hasta 9 veces del riesgo en los sujetos ≥ 40 años de edad. [16,33,35] La S' medial, un marcador temprano de DS se redujo con el tiempo.[33] La función diastólica se empeoró en el tiempo con un descenso significativo en e' conllevando a un aumento en la E/e' desde un valor normal a un patrón anormal de relajación.[24,16,33] Al menos el 1.6% de la población con DT1 tiene DD subclínica.[4] Mientras que la DD de larga duración se ha encontrado en el 14.4% de los pacientes, los cuales suelen ser de mayor edad, con mayor carga de complicaciones microvasculares y aumento en las presiones de llenado del VI.[12,34,24,16] La prevalencia de la DS, definida por algunos autores como FEVI < 50% o < 45%, fluctúa entre el 1.1-1.8% de los pacientes con DT1 y, lo que

llama la atención, es que comparados con la población general, tienden a ser 10-15 años más jóvenes, portadores de macroalbuminuria y sin cardiopatía conocida.[12,16]

Así, la relación entre la alteración metabólica, la fibrosis y la DD puede estar superpuesta en 3 etapas:[32]

Etapa 1: Relajación miocárdica alterada, es decir, ambos flujos de entrada mitral y miocárdico E/A < 1 y con patrón de flujo de entrada de relajación mitral alterado. Esta etapa está caracterizada por alteración metabólica más que de fibrosis.

Etapa 2: DD moderada, es decir, Em/Am < 1, flujo de entrada mitral > 1 y el patrón de flujo de entrada es pseudonormal. Esta etapa está caracterizada por fibrosis moderada e incremento en la presión de la AI.

Etapa 3: DD severa, es decir, Em/Am < 1, flujo de entrada mitral E/A > 1.5 y el patrón de flujo de entrada mitral es restrictivo. Esta etapa está caracterizada por fibrosis severa e incremento significativo de la presión de la AI.

Conforme el miocardio se vuelve más rígido, tanto por fibrosis, como por cambios en el metabolismo del calcio o hipertrofia, se producen cambios en el patrón de entrada de la sangre desde la AI, que luego viran a un menor tiempo de llenado del VI y a un incremento importante de las velocidades del flujo y las dimensiones de la AI, con un resultante descenso en el retroceso elástico, e' disminuye y E/e' aumenta.[16]

Correlación con el control glucémico

A pesar de todo lo documentado hasta la presente, los estudios que han buscado una correlación sólida entre el control glucémico y la aparición de la DD subclínica,

no la han hallado. [15, 19, 27, 40] En parte puede ser porque su variable de estudio ha sido la hemoglobina glucosilada (HbA1c); una única determinación de ésta no refleja el control en la diabetes al proporcionar información insuficiente sobre un control a largo plazo.[15,27] Lo que está demostrado es una correlación significativa entre los cambios en el llenado ventricular y la tasa tensional del VI con los cambios en la HbA1c, con un mejoramiento más pronunciado en la parte más joven de la población con DT1 evaluada. [32,35] Tampoco se ha documentado remisión de la NAC una vez que se detectó la DD, aun llevando un adecuado control glucémico o tratamiento con estatinas.[19,40] Al momento, no se han hecho estudios con el monitoreo continuo de glucosa que pudieran correlacionar con DD.

La glucosa en sangre evaluada por la HbA1c generalmente se considera el factor de riesgo más poderoso de ECV en la DT1, y otros factores de riesgo de ECV tradicionales (presión arterial, colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad) tienen una contribución independiente demostrable solo después de 15 a 20 años desde el diagnóstico.[48]

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se estima que la prevalencia de la DT1 en México es de aproximadamente el 1%, siendo la enfermedad arterial coronaria la responsable de hasta el 25% de las muertes en los pacientes con dicha enfermedad.

Existe un porcentaje de pacientes con diabetes que presentan lesiones de miocardio no asociadas a ateroesclerosis coronaria ni a hipertensión arterial, condición que se ha llamdo enfermedad muscular cardiaca del paciente con diabetes o miocardiopatía diabética, de la cual no tenemos datos en adultos en México.

La miocardiopatía diabética tiene como principal característica la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo y se ha reportado que su prevalencia en pacientes adolescentes con DT1 es del 18 a 69% a lo largo del mundo. En México la prevalencia de disfunción diastólica de ventrículo izquierdo fue del 16.8% de la población de adolescentes estudiada [22].

De acuerdo con la última Encuesta Nacional de Salud y Nutrición en México, las causas más prevalentes de mortalidad en el paciente adulto son cardiovasculares, y diabetes. Al igual que en los pacientes con DT2, la causa más frecuente de muerte en los pacientes adultos con DT1 es por enfermedades cardiovasculares; sin embargo, en nuestro país esto ha sido poco estudiado.

JUSTIFICACIÓN

En la clínica de diabetes del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI se atienden aproximadamente 150 pacientes con DT1, 25% de los cuales tienen HbA1c de 7% y 25% con cifras entre 7 y 8%.

Diferentes estudios han demostrado que el descontrol glucémico incrementa el riesgo de enfermedad cardiovascular. En México únicamente existe un estudio en adolescentes que evalúa la disfunción de ventrículo izquierdo como parte de una manifestación temprana de la miocardiopatía diabética. Por lo tanto, se requiere evaluar la presencia de dicha condición pacientes adultos con DT1 y disfunción ventricular izquierda evaluada mediante ecocardiografía. En caso de encontrarse que la prevalencia de cardiomiopatía es elevada en pacientes con DT1, se buscará emitir recomendaciones para la búsqueda habitual de dicha patología; además,

mediante la detección oportuna, se podría implementar tratamiento dirigido y con esto impactar en la disminución de la mortalidad cardiovascular a futuro.

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

- ¿Cuál es la prevalencia de disfunción ventricular izquierda en pacientes con DT1?
- ¿Qué factores de riesgo cardiovascular se encuentran relacionados a la disfunción diastólica ventricular izquierda en pacientes con DT1?

HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN

1. En pacientes adultos con DT1, la prevalencia de disfunción diastólica ventricular será del 18%.
2. Los factores de riesgo cardiovascular relacionados con disfunción diastólica ventricular en pacientes con DT1 son la concentración de hemoglobina glucosilada,la presión arterial y las concentraciones de colesterol LDL.

OBJETIVOS

- PRIMARIO:
    - Determinar la prevalencia de la disfunción diastólica ventricular y sus factores asociados, en pacientes adultos con diabetes tipo 1.
- SECUNDARIOS
    - Evaluar asociación entre DDVI y hemoglobina glucosilada.
    - Evaluar asociación entre DDVI y presión arterial.

- Evaluar asociación entre DDVI y colesterol LDL. Evaluar asociación entre DDVI y triglicéridos.
- Evaluar asociación entre DDVI y T4L.
- Evaluar asociación entre DDVI y ácido úrico.
- Evaluar asociación entre DDVI y TSH.

MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO:

- Transversal, analítico

UNIVERSO DE ESTUDIO:

- Pacientes con DT1 pertenecientes a la clínica de Diabetes del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- Periodo de estudio: junio 2021- diciembre 2021.
- Lugar de estudio: Ciudad de México, México.

TAMAÑO DE MUESTRA:

Considerando que se estima una prevalencia del 18% en una población finita de 150 pacientes con DT1, se realizó el cálculo del tamaño de la muestra utilizando la fórmula:

$$n = \frac{Z_\alpha \times p_0 \times q_0}{d^2}$$

Donde:

Zα = 1.96 (valor de confianza para α = 0.05)

$p_0 = 0.10$

$q_0 = 0.90$

$d^2 = 8\%$

n = 45; aplicando el factor de corrección de una muestra finita [1 / (1+n/N), donde N = 150; la muestra esperada fue de 77 pacientes.

DISEÑO DE ESTUDIO:

- Se invitó a participar a los pacientes con DT1 de la clínica de diabetes que cumplieron con los criterios de inclusión.
- Previo a su inclusión en el estudio, en su cita de seguimiento habitual se entregó consentimiento informado para ser firmado.
- Se evaluó de manera bioquímica y clínica a los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión al momento del registro, con base en el expediente clínico y estudios de laboratorio.
- Se realizó ecocardiograma por médico cardiólogo en las instalaciones del Hospital de Especialidades Siglo XXI.
- Se recolectaron los datos en la hoja correspondiente
- Se evaluó los datos obtenidos en el ecocardiograma y su asociación con los factores de riesgo.

CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSIÓN

CRITERIOS DE INCLUSION

1) Hombres y mujeres mayores de 18 años.
2) Diagnóstico de DT1 con prueba de laboratorio central con péptido C < 0.9 ng/ml
3) Que aceptaron participar en el estudio y firmaron la carta de consentimiento informado.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1) Pacientes con enfermedad renal crónica (con tasa de filtración glomerular estimada menor a 15 ml/min)
2) Mujeres embarazadas.
3) Pacientes que cursaban con enfermedad grave (neoplasia, otras enfermedades autoinmunes como lupus o artritis reumatoide) o antecedente de hospitalización en los últimos 3 meses.

CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN

1) No haber acudido a la cita programada para la realización del ecocardiograma.
2) Hospitalización durante el protocolo.

DESCRIPCION DE VARIABLES

VARIABLE	TIPO	ESCALA DE MEDICIÓN.	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	UNIDAD DE MEDICIÓN
DEMOGRAFICOS					
EDAD	Cuantitativa	Razón	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.	Tiempo que ha vivido una persona contando desde nacimiento hasta el momento de visita.	Años
SEXO	Cualitativa	Nominal	Sexo asignado al nacer en documentos legales	Sexo asignado al nacer en documentos legales	Hombre/mujer.
PESO	Cuantitativa	Razón	Fuerza con que la Tierra atrae un cuerpo, que es igual al producto de la masa por la intensidad de la gravedad en el lugar en que se encuentre el cuerpo.	Peso del organismo, que debe registrarse en condiciones basales (sin ropa, por la mañana, en ayunas y tras orinar) en balanza.	Kilogramos

ESTATURA	Cuantitativa	Razón	Altura de una persona, medida en bipedestación.	Altura de una persona, medida en bipedestación; debe realizarse con el sujeto descalzo. Las rodillas del sujeto deben estar extendidas, la cabeza levantada y la mirada al frente.	Metros
IMC	Cuantitativa	Razón	Índice que valora el estado nutricional y que resulta de dividir el peso corporal, expresado en kilogramos, entre el cuadrado de la talla, expresada en metros.	Índice que valora el estado nutricional y que resulta de dividir el peso corporal, expresado en kilogramos, entre el cuadrado de la talla, expresada en metros.	Peso (Kg) / Talla (m)2
EVOLUCION DE DT1	Cualitativa	Nominal	Tiempo desde el diagnóstico hasta la actualidad de diabetes tipo 1	Tiempo desde el diagnóstico hasta la actualidad de diabetes tipo 1	Años.
VARIABLE DEPENDIENTE					
DDVI	Cuantitativa	Razón	Evidencia de una relajación ventricular	Evidencia de una relajación ventricular izquierda	Fase 1 Fase 2 Fase 3

			izquierda anormal, distensibilidad diastólica o rigidez diastólica, con exclusión de enfermedad pulmonar.	anormal, distensibilidad diastólica o rigidez diastólica, con exclusión de enfermedad pulmonar.	
E	Cuantitativa	Razón	Velocidad máxima precoz de flujo mitral	Velocidad máxima precoz de flujo mitral	cm/s
A	Cuantitativa	Razón	Velocidad máxima tardía de flujo mitral	Velocidad máxima tardía de flujo mitral.	cm/s
TD	Cuantitativa	Razón	Tiempo de desaceleración	Tiempo desde la velocidad máxima de E a la basal.	ms
TRIV	Cuantitativa	Razón	Tiempo de relajación isovolumétrica	Tiempo entre el cierre de la válvula aórtica y la apertura de la válvula mitral.	ms
VARIABLE INDEPENDIENTE					
Hemoglobina glucosilada	Cuantitativa	Razón	Producto final de la glicosilacion de la hemoglobina	Producto final de la glicosilacion de la hemoglobina medida en el estudio.	%

Colesterol LDL	Cuantitativa	Razón	Colesterol de baja densidad.	Colesterol de baja densidad medido durante el estudio.	mg/dl
Colesterol HDL	Cuantitativa	Razón	Colesterol de alta densidad.	Colesterol de alta densidad medido durante el estudio.	mg/dl
Colesterol total	Cuantitativa	Razón	Esterol de la membrana citoplasmática, precursor de hormonas esteroideas, como las hormonas sexuales y los corticoides suprarrenales, de ácidos biliares y de la vitamina D, que se obtiene por biosíntesis en el hígado y en otros órganos y también a partir de alimentos como la yema de huevo y las grasas saturadas	Esterol de la membrana citoplasmática, precursor de hormonas esteroideas, como las hormonas sexuales y los corticoides suprarrenales, de ácidos biliares y de la vitamina D, que se obtiene por biosíntesis en el hígado y en otros órganos y también a partir de alimentos como la yema de huevo y las grasas saturadas y aceites animales.	mg/dl

			y aceites animales.		
Triglicéridos	Cuantitaiva	Razón	Glicerol esterificado en cada uno de sus tres grupos hidroxilos por ácidos grasos iguales o diferentes,	Glicerol esterificado en cada uno de sus tres grupos hidroxilos por ácidos grasos iguales o diferentes, medidos durante el estudio.	mg/dl
Presión arterial.	Cuantitativa	Razón	Presión o fuerza que ejerce contra la pared la sangre que circula por el sistema arterial	Presión o fuerza que ejerce contra la pared la sangre que circula por el sistema arterial	mmHg
Ácido úrico	Cuantitativa	Razón	Producto final del catabolismo de las purinas en los seres humanos y los primates, excretado fundamentalment e por el riñón y, en menor medida, por vía intestinal.	Producto final del catabolismo de las purinas en los seres humanos y los primates, excretado fundamentalmente por el riñón y, en menor medida, por vía intestinal.	mg/dl
TSH	Cuantitativa	Razón	Hormona glucopeptídica segregada por la	Hormona glucopeptídica segregada por la	µIU/mL

			adenohipófisis cuya función es aumentar la captación de yodo por la glándula tiroides e inducir la formación y secreción de las hormonas tiroideas.	adenohipófisis cuya función es aumentar la captación de yodo por la glándula tiroides e inducir la formación y secreción de las hormonas tiroideas.	
T4L	Cuantitativa	Razón	Hormona tiroidea libre en suero	Hormona tiroidea, combinación de dos aminoácidos tetrayodados derivada de la tirosina, que se sintetiza en las células foliculares de la glándula tiroides	µg/dL

ANALISIS ESTADISTICO

Para establecer la normalidad de la distribución de las variables cuantitativas se utilizó la prueba de Shapiro Wilk y de acuerdo dicha distribución, se describieron con promedio y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico. Se reportó las frecuencias de las diferentes variables registradas. Se utilizó prueba de chi cuadrada para las asociaciones entre las variables cualitativas y U de Mann-Whitney o prueba de t para las variables cuantitativas. Para establecer correlaciones entre variables cuantitativas se utilizó prueba de Pearson o Spearman. Se consideró una $p < 0.05$ como estadísticamente significativo. Se analizó los datos con el software estadístico SPSS v23.0.

ASPECTOS ÉTICOS

- Riesgo de la investigación: según la Ley general de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Artículo 17, el presente estudio confirió un riesgo menor al mínimo al tratarse de un estudio en donde no se realizó ninguna intervención peligrosa. La información bioquímica que se evaluó, es la que habitualmente se realiza como parte del seguimiento de los pacientes con DT1. Se solicitó consentimiento informado una vez que acudían a su consulta regular (previo a la inclusión en el estudio), para pedir acceso a la información de su expediente clínico, toma de medidas antropométricas y para la realización del estudio de ecocardiograma. Los procedimientos se apegaron a las normas éticas, a la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y a la Declaración de Helsinki.
- Contribuciones y beneficios el estudio para los participantes y la sociedad en su conjunto: Conocer si los pacientes con DT1 tienen cardiomiopatía

permitirá la intervención temprana y podría impactar en la disminución de la mortalidad cardiovascular.

- Confidencialidad: los pacientes tuvieron asegurada la confidencialidad de los datos ya que solo se capturaron sus datos completos en la hoja de datos, la cual se mantiene en resguardo, bajo llave, de manera segura por los investigadores, sin acceso a personas ajenas a la investigación y se conservará por 5 años. Se asignó un número de registro a cada paciente para mantener sus datos en anonimato. Los registros y bases de datos se realizaron solo con dicho número de registro.
- Selección de los potenciales participantes: se realizó de acuerdo con los criterios de inclusión, de no-inclusión y de eliminación mencionados previamente.
- Procedimiento en caso de encontrar beneficios en la investigación: El primer beneficio será conocer si existen cardiomiopatías no identificadas en los pacientes con DT1 y en aquellos en quienes se encuentren, ofrecer tratamiento y seguimiento especializado. En segundo lugar, en caso de encontrarse una alta prevalencia de esta condición, se buscará emitir comunicados para su búsqueda intencionada en otras cohortes de pacientes.
- Recursos, financiamiento y factibilidad: se contó con los recursos materiales (expediente médico físico y electrónico, ecocardiograma) y humanos (personal médico capacitado, especialistas en endocrinología y cardiología, con experiencia en protocolos de investigación) necesarios para el protocolo, por ende, no se solicitó financiamiento para este estudio.

- Bioseguridad: Ya que los investigadores no movilizaron tejidos ni muestras biológicas no se requirió un procedimiento de bioseguridad.
- Experiencia del grupo: el Dr. Ferreira es endocrinólogo y maestro en ciencias con experiencia en el manejo de pacientes con DM1, el diseño de protocolos, así como el análisis de datos. El Dr. Orihuela es cardiólogo, maestro y doctor en ciencias. El efectuó los estudios ecocardiográficos y participó en el análisis e interpretación de la información. El Dr. Molina y el Dr. García son médicos endocrinólogos con la capacidad para el manejo de datos, captura y análisis de información. El presente protocolo se realizará para la obtención de grado de especialista en Endocrinología de la Dra. Sotelo.

RESULTADOS

Se realizó este estudio tipo transversal analítico en la Clínica de Diabetes del Hospital de Especialidades de Centro “Dr. Bernardo Sepúlveda” del Centro Médico Nacional Siglo XXI en 18 pacientes mayores de 18 años con diabetes tipo 1, mediante revisión de expedientes y realización de ecocardiograma.

Tabla 1. Características de la población en estudio (n= 18)	
Sexo femenino%	82
Sexo masculino%	12
IMC, kg/m^2	24.2 ± 4.6
Peso, kg	64 ± 15.5
FC, lpm	80 (70-96)
TAS, mmHg	100 (90-108)
TAD, mmHg	66 ± 7.3
Tiempo de diagnóstico, años.	21 ± 10
Insulina basal DDT, UI.	46 ± 22
Insulina NPH %	20
Insulina glargina%	80
Insulina prandial DDT, UI.	15 ± 7
Insulina rápida %	12
Insulina lispro %	88
Otros medicamentos	
Metformina%	6
Dapagliflozina %	25
Glucosa, mg/dl	136 ± 67
HbA1c, %	8.6 ± 1.33
CT, mg/Dl	169 ± 29
HDL, mg/dl	55 ± 17
LDL, mg/dl	100 (83-115)
Creatinina, mg/dl	0.88 ± 15.5
TSH	2.2 (1.5 - 4.0)
T4L	1.24 (118- 1.36)
Microalbuminuria	10.7 (1.94- 17.4)
HAS, %	24
Hipertrigliceridemia%	18
Hipercolesterolemia %	35
Hipotiroidismo %	59
Nefropatia %	24
Neuropatía %	18
Otras enfermedades autoinmunes %	24

Tabla 1. *Las variables se representan por media ± desviación estándar o mediana (rangos intercuartílicos. Abreviaturas: HAS, hipertensión arterial sistémica. IMC índice de masa corporal. FC, frecuencia cardiaca. DDT, Dosis diaria total.*

De la población estudiada 82% fueron mujeres y 12% hombres, con IMC de 24.2 ± 4.6 kg/m^2, con una media de diagnóstico de diabetes tipo 1 de 21 ± 10 años. En cuanto al tratamiento, la dosis diaria total de insulina basal fue de 46 unidades, 80% de los pacientes utilizando insulina glargina; la dosis diaria total de insulina prandial fue de 15 unidades, 88% de los pacientes utilizando insulina lispro; además de uso de otros medicamentos que incluyeron metformina y dapagliflozina.

Dentro de las características bioquímicas de la población de estudio, se encontró una media de HbA1c de 8.6%, glucosa en ayuno de 136 mg/dl, colesterol total de 169 mg/dl, colesterol LDL de 100 mg/dl, creatinina de 0.88 mg/dl y microalbuminuria de 10.7 mg/24 h. Comorbilidades como hipertensión arterial, nefropatía y neuropatía se encontraron en un 24%, 24% y 18% respectivamente. (Tabla 1).

Tabla 2. Comparación de pacientes con DM1 con y sin disfunción del ventrículo izquierdo

Características	Total	con DDVI	sin DDVI	*p< 0.05*
IMC, Kg/m2SC	24.2 ± 4.6	23.3 ± 6.4	24.7 ± 4.29	*NS*
Peso, Kg	64 ±15.5	60.5 ± 22.6	66.3 ± 13.5	*NS*
FC, lpm	80 (70-96)	94 (74-99)	80(70-90)	*NS*
TAS, mmHg	100 (90-108)	95 (83-130)	100 (95-108)	*NS*
TAD, mmHg	66± 7.3	65 ± 10	67 ± 7	*NS*
Tiempo de diagnóstico	21 ± 10	31 ± 9	18 ± 8	*0.017*
Insulina basal DDT, UI	46 ± 22	38 ± 34	49 ± 18	*NS*
Insulina prandial DDT, UI	15 ± 7	10 ± 8	16 ± 7	*NS*
Glucosa, mg/dl	136 ± 67	149 ± 96	132 ± 54	*NS*

HbA1c, %	8.6 ± 1.33	8.6 ± 1.0	8.5 ± 1.4	*NS*
CT, mg/dL	169 ± 29	166 ± 15	170 ± 32	*NS*
HDL, mg/dl	55 ± 17	58 ± 16	54 ± 18	*NS*
LDL, mg/dl	100 (83-115)	100 (89-108)	100 (74-121)	*NS*
Creatinina, mg/dl	0.88 ± 0.51	1.03 ± 0.13	0.83 ± 0.13	*0.026*
TSH	2.2 (1.5 - 4.0)	2.1 (1.1- 3.7)	2.2 (1.9- 4.2)	*NS*
T4L	1.24 (118-1.36)	1.09 (0.68-1.36)	1.26 (1.2- 1.36)	*NS*
Microalbuminuria	10.7 (1.94-17.4)	9 (9 – 9)*	12.5 (0.06- 18.4)	*NS*
FEVI %	65	66 ± 5	65 ± 4	*NS*

Tabla 2. abreviaturas: IMC, Índice de masa corporal. FC, frecuencia cardiaca. FEVI, fracción de eyección de expulsión de ventrículo izquierdo. DDT, dosis diaria total. Las variables se representan por media ± desviación estándar o mediana (rangos intercuartílicos). p= evaluada mediante t de Student o U de Mann-Whitney, dependiendo de la distribución de los datos. * no se tienen rangos ya que solo 1 paciente tiene esta determinación

El objetivo primario del estudio fue determinar la prevalencia de la disfunción diastólica de ventrículo izquierdo y sus factores asociados, la cual se encontró en 24% de la población, todos los pacientes tenían FEVI conservada, ninguno con FEVI disminuida.

En cuanto a las variables cualitativas, no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre pacientes con y sin DDVI. De los pacientes que cursaban con DDVI 100% fueron mujeres y 50% cursó con hipertensión. **Tabla 3**.

En cuanto a las variables cuantitativas, se encontró asociación entre tiempo de diagnóstico y presencia de disfunción diastólica de ventrículo izquierdo, con una media de 31 años. Además se encontró significancia estadística en la asociación de concentraciones de creatinina y DDVI. **Tabla 2.**

Tabla 3. Comparación de pacientes con disfunción diastólica de ventrículo izquierdo y sin disfunción diastólica de ventrículo izquierdo.

	TOTAL	CON DDVI	SIN DDVI	*p< 0.05*
Sexo femenino	82%	100	77	*NS*
HAS	24%	50	15	*NS*
Hipertrigliceridemia	18%	25	15	*NS*
Hipercolesterolemia	35%	50	31	*NS*
Hipotiroidismo	59%	25	70	*NS*
Nefropatía	24%	50	15	*NS*
Neuropatía	18%	0	23	*NS*
Otras enfermedades autoinmunes	24%	50	15	*NS*
Insulina NPH	20%	33	17	*NS*
Insulina Glargina	80%	67	83	*NS*
Insulina Rápida	12%	0	15	*NS*
Insulina lispro	88%	100	85	*NS*
Metformina	6%	0	8	*NS*
Dapagliflozina	25%	25	25	*NS*

Donde: HAS, hipertensión arterial sistémica. NS= no significativo. p evaluada mediante chi cuadrada

Al encontrar asociación entre el tiempo de diagnóstico y la DDVI, decidimos explorar la sensibilidad y especificidad que podrían tener mediante curva ROC; en donde el punto de corte de 26 años tiene una AUC de 0.85 (0.67 - 1.0), con sensibilidad del 75% y especificidad del 77%. **Figura 1.**

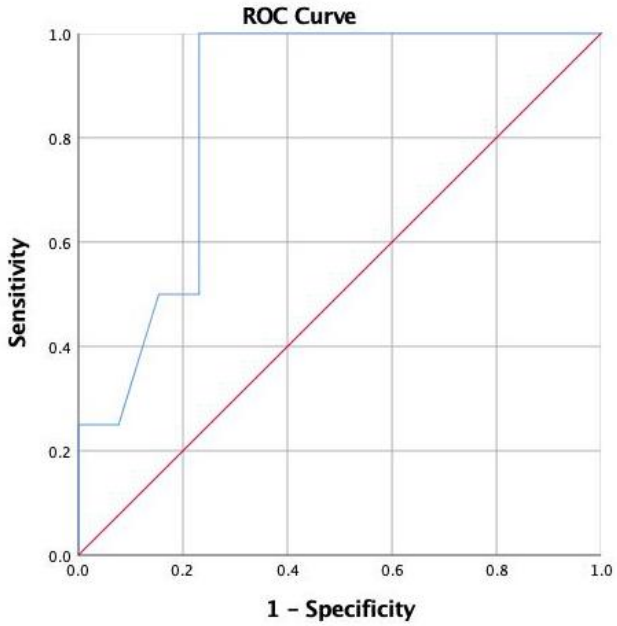

Figura 1. Curva ROC: probabilidad de 85% de DDVI a los 26 años de diagnóstico.

DISCUSIÓN

La disfunción diastólica del ventrículo izquierdo es una de las primeras manifestaciones de la cardiomiopatía diabética, derivado de esto y por el alto porcentaje de mortalidad que presentan las complicaciones cardiovasculares, decidimos realizar este estudio piloto. En México existe un estudio realizado en adolescentes donde la prevalencia de disfunción diastólica es de aproximadamente el 18%. [22]

Nuestro estudio se realizó en una muestra pequeña de pacientes con DT1 a través de revisión de expedientes y ecocardiograma, encontrando un porcentaje del 24% de disfunción diastólica de ventrículo izquierdo, parecido al reportado en otras series [16,22,50]. Si bien el objetivo primario no se cumplió completamente, debido a que la muestra fue pequeña.

En nuestro estudio el tiempo de evolución de la enfermedad se encuentra asociado con la aparición de DDVI, confirmando lo observado en el estudio SEARCH for Diabetes in the Youth, en donde se encontró como uno de los factores de riesgo asociados a peor función diastólica junto con la presión arterial, frecuencia cardiaca y hemoglobina glucosilada [50]

Por otra parte, se ha encontrado relación entre deterioro de la función renal y disfunción diastólica de ventrículo izquierdo a través de su asociación con albuminuria y alteraciones en tasa de filtrado glomerular [51,52]. Si bien en nuestro estudio no encontramos asociación significativa con alguno de estos, si se encontró

con las concentraciones de creatinina sérica a partir de 1.03 mg/dl, lo que nos podría sugerir la relación que presenta el deterioro de la función renal.

En cuanto a los objetivos secundarios, no hubo asociaciones estadísticamente significativas, pudimos observar mayor prevalencia de DDVI en el sexo femenino, así como en pacientes con hipertensión arterial sistémica y dislipidemia, el hipotiroidismo y la neuropatía no se encontraron en los pacientes que presentaron DDVI; sin embargo, si se observó que la nefropatía se encontró en mayor medida en los pacientes con DDVI en comparación con la población con función diastólica normal.

Al parecer en nuestros pacientes no existe una asociación entre el control glucémico y la DDVI, sin embargo, nuestra muestra aún es pequeña por lo tanto no podemos concluir aun nada.

En cuanto al tratamiento no se observaron asociaciones. Como punto importante los pacientes que fueron estudiados estaban en su mayor en régimen con insulina basal glargina e insulina lispro.

Si bien no es el objetivo de este estudio y asociado a los hallazgos entre tiempo de diagnóstico y DDVI, decidimos explorar si el tiempo de evolución, podría tener sensibilidad y especificidad para el diagnostico de DDVI, con lo que encontramos un AUC de 0.85 (0.67 - 1.0), además de que al disminuir el punto de corte a 26 años encontramos una sensibilidad de 75% y especificidad de 77%, datos nada despreciables para ser corroborados a lo largo del estudio.

Por el momento continua el reclutamiento de pacientes por lo que consideramos que podemos continuar explorando los datos reportados en series previamente comentadas.

CONCLUSIÓN

La cardiomiopatía diabética es una complicación macrovascular en pacientes con diabetes tipo 1 entre cuyas primeras manifestaciones encontramos la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo; por lo tanto, consideramos importante evaluar la prevalencia de esta a través de ecocardiografía, con lo cual corroboramos que la prevalencia fue similar a la reportada en otras series, y parece haber mayor asociación con el tiempo de evolución que con el control glucémico en nuestra población.

Las asociaciones encontradas previamente pueden llevarnos a explorar y analizar algunos datos de disfunción diastólica de ventrículo izquierdo para considerar el tamizaje a edades tempranas, con fines de prevención de la cardiomiopatía diabética en pacientes mexicanos con DT1.

BIBLIOGRAFÍA

1. Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. N Engl J Med. 2011;364(9):829–41.
2. Conget D, Giménez D, Enfermedad cardiovascular en la diabetes mellitus tipo 1. Más que mera coincidencia. Medicina clínica. 2013;141(11):482–483.
3. Cosson S, Kevorkian JP, Left ventricular diastolic dysfunction: an early sign of diabetic cardiomyopathy? Diabetes Metab. 2003; 29(5):455-66. DOI: 10.1016/s1262- 3636 (07) 70059-9. PMID: 14631322.

4. Ritchie RH, Zerenturk EJ, Prakoso D, Calkin AC. Lipid metabolism and its implications for type 1 diabetes-associated cardiomyopathy. J Mol Endocrinol. 2017;58(4): 225-240. DOI: 10.1530/JME-16-0249.
5. William H, Eugene B, Microvascular Dysfunction in Diabetes Mellitus and Cardiometabolic Disease, Endocrine Reviews, 2021,42 (1), 29–55.
6. Szczepaniak LS, Dobbins RL, Metzger GJ, Sartoni-D'Ambrosia G, Arbique D, Vongpatanasin W, Unger R, Victor RG. Myocardial triglycerides and systolic function in humans: in vivo evaluation by localized proton spectroscopy and cardiac imaging. Magn Reson Med. 2003; 49(3):417-23. doi: 10.1002/mrm.10372. PMID: 12594743.
7. Rijzewijk L, Van der Meer R, Smit J, Diamant M, Bax J, Hammer S, Romijn J, De Roos A, Lamb HJ, Myocardial steatosis is an independent predictor of diastolic dysfunction in type 2 diabetes mellitus. Journal of the American College of Cardiology. 2003; 52,1793–1799. (Doi: 10.1016/j.jacc.2008.07.062).
8. Glatz JF, Angin Y, Steinbusch LK, Schwenk RW & Luiken JJ 2013 CD36 as a target to prevent cardiac lipotoxicity and insulin resistance. Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids 88 71–77. (doi:10.1016/j.plefa.2012.04.009)
9. American Diabetes Association 2020 Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 32; S62–S67. (doi:10.2337/dc09-S062).
10. Theilade S, Rossing P, Jensen JS, Jensen MT. Arterial-ventricular coupling in type 1 diabetes: arterial stiffness is associated with impaired global longitudinal strain in type 1 diabetes patients-the Thousand & 1 Study. Acta Diabetol. 2018 Jan;55(1):21-29. (doi: 10.1007/s00592-017-1062-2).
11. Di Cori A, Di Bello V, Miccoli R, Talini E, Palagi C, Delle Donne MG, Penno G, Nardi C, Bianchi C, Mariani M, Del Prato S, Balbarini A. Left ventricular function in normotensive young adults with well-controlled type 1 diabetes mellitus. Am J Cardiol. 2007 Jan 1;99(1):84-90. (doi: 10.1016/j.amjcard.2006.07.063).

12. Levelt E, Gulsin G, Neubauer S, McCann GP. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Diabetic cardiomyopathy: pathophysiology and potential metabolic interventions state of the art review. Eur J Endocrinol. 2018 Apr;178(4):R127-R139. (doi: 10.1530/EJE-17-0724).
13. Karamitsos TD, Karvounis HI, Dalamanga EG, Papadopoulos CE, Didangellos TP, Karamitsos DT, Parharidis GE, Louridas GE. Early diastolic impairment of diabetic heart: the significance of right ventricle. Int J Cardiol. 2007 Jan 8;114(2):218-23. (doi: 10.1016/j.ijcard.2006.02.003).
14. Jensen MT, Sogaard P, Andersen HU, Bech J, Fritz Hansen T, Biering-Sørensen T, Jørgensen PG, Galatius S, Madsen JK, Rossing P, Jensen JS. Global longitudinal strain is not impaired in type 1 diabetes patients without albuminuria: the Thousand & 1 study. JACC Cardiovasc Imaging. 2015 Apr;8(4):400-410. (Doi: 10.1016 / j. jcmg. 2014.12.020).
15. Gul K, Celebi AS, Kacmaz F, Ozcan OC, Ustun I, Berker D, Aydin Y, Delibasi T, Guler S, Barazi AO. Tissue Doppler imaging must be performed to detect early left ventricular dysfunction in patients with type 1 diabetes mellitus. Eur J Echocardiogr. 2009 Oct;10(7):841-6. (doi: 10.1093/ejechocard/jep086).
16. Jensen MT, Sogaard P, Andersen HU, Bech J, Hansen TF, Galatius S, Jørgensen PG, Biering-Sørensen T, Møgelvang R, Rossing P, Jensen JS. Prevalence of systolic and diastolic dysfunction in patients with type 1 diabetes without known heart disease: the Thousand & 1 Study. Diabetologia. 2014 Apr;57(4):672-80. (doi: 10.1007/s00125-014-3164-5).
17. Berková M, Opavský J, Berka Z, Skranka V, Salinger J. Left ventricular diastolic filling in young persons with type 1 diabetes mellitus. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2003 Nov;147(1):57-61.
18. Palmieri V, Capaldo B, Russo C, Iaccarino M, Pezzullo S, Quintavalle G, Di Minno G, Riccardi G, Celentano A. Uncomplicated type 1 diabetes and preclinical left ventricular myocardial dysfunction: insights from echocardiography and exercise cardiac performance

evaluation. Diabetes Res Clin Pract. 2008 Feb;79(2):262-8. (doi: 10.1016/j.diabres.2007.09.014).

19. Konduracka E, Gackowski A, Rostoff P, Galicka-Latala D, Frasik W, Piwowarska W. Diabetes-specific cardiomyopathy in type 1 diabetes mellitus: no evidence for its occurrence in the era of intensive insulin therapy. Eur Heart J. 2007 Oct;28(20):2465-71. (doi: 10.1093/eurheartj/ehm361).
20. Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GY. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAMe-TT2R2 score. Chest 2013;144:1555–1563.
21. Instituto Nacional de Salud Pública, Encuesta Nacional de Salud y nutrición 2018-2019.
22. Herrera R, Peralta C , Contreras A, Hernández J , Manjarrez G, Boletín Médico del Hospital Infantil de México, 2014; 7(3): 142-147.
23. Nouhravesh N, Andersen HU, Jensen JS, Rossing P, Jensen MT. Retinopathy is associated with impaired myocardial function assessed by advanced echocardiography in type 1 diabetes patients - The Thousand & 1 Study. Diabetes Res Clin Pract. 2016 Jun; 116:263-9. (doi: 10.1016/j.diabres.2016.04.024).
24. Jensen MT, Sogaard P, Andersen HU, Gustafsson I, Bech J, Hansen TF, Theilade S, Almdal T, Rossing P, Jensen JS. Early myocardial impairment in type 1 diabetes patients without known heart disease assessed with tissue Doppler echocardiography: The Thousand & 1 study. Diab Vasc Dis Res. 2016 Jul;13(4):260-7. (doi: 10.1177/1479164116637310).
25. Karamitsos TD, Karvounis HI, Didangelos T, Parcharidis GE, Karamitsos DT. Impact of autonomic neuropathy on left ventricular function in normotensive type 1 diabetic patients: a tissue Doppler echocardiographic study. Diabetes Care. 2008 Feb;31(2):325-7. (doi: 10.2337/dc07-1634).
26. Palmieri V, Capaldo B, Russo C, Iaccarino M, Di Minno G, Riccardi G, Celentano A. Left ventricular chamber and myocardial systolic function reserve in patients with type 1 diabetes mellitus: insight from traditional and Doppler tissue imaging echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2006 Jul;19(7):848-56. (doi: 10.1016/j.echo.2006.02.011).

27. Di Cori A, Di Bello V, Miccoli R, Talini E, Palagi C, Delle Donne MG, Penno G, Nardi C, Bianchi C, Mariani M, Del Prato S, Balbarini A. Left ventricular function in normotensive young adults with well-controlled type 1 diabetes mellitus. Am J Cardiol. 2007 Jan 1;99(1):84-90. (doi: 10.1016/j.amjcard.2006.07.063).
28. Ahmed TA, Ahmed YA, Arafa AI, Salah RA. Detection of occult right ventricular dysfunction in young Egyptians with type 1 diabetes mellitus by two-dimensional speckle tracking echocardiography. Indian Heart J. 2018 Sep - Oct;70(5):665-671. (doi: 10.1016/j.ihj.2018.06.019).
29. Rana O, Byrne CD, Kerr D, Coppini DV, Zouwail S, Senior R, Begley J, Walker JJ, Greaves K. Acute hypoglycemia decreases myocardial blood flow reserve in patients with type 1 diabetes mellitus and in healthy humans. Circulation. 2011 Oct 4;124(14):1548-56. (doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.992297).
30. Chahal H, Backlund JY, Cleary PA, Lachin JM, Polak JF, Lima JA, Bluemke DA; DCCT/EDIC Research Group. Relation between carotid intima-media thickness and left ventricular mass in type 1 diabetes mellitus (from the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications [EDIC] Study). Am J Cardiol. 2012 Nov 15;110(10):1534-40. (doi: 10.1016/j.amjcard.2012.07.014).
31. Jędrzejewska I, Król W, Światowiec A, Wilczewska A, Grzywanowska-Łaniewska I, Dłużniewski M, Braksator W. Left and right ventricular systolic function impairment in type 1 diabetic young adults assessed by 2D speckle tracking echocardiography. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2016 Apr;17(4):438-46. (doi: 10.1093/ehjci/jev164).
32. Fang ZY, Prins JB, Marwick TH. Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications. Endocr Rev. 2004 Aug;25(4):543-67. (doi: 10.1210/er.2003-0012).
33. Wai B, Patel SK, Ord M, MacIsaac RJ, Jerums G, Srivastava PM, Burrell LM. Prevalence, predictors and evolution of echocardiographically defined cardiac abnormalities in adults with type 1 diabetes: an observational cohort study. J Diabetes Complications. 2014 Jan-Feb;28(1):22-8. (doi: 10.1016/j.jdiacomp.2013.09.013).

34. Konduracka E, Cieslik G, Galicka-Latala D, Rostoff P, Pietrucha A, Latacz P, Gajos G, Malecki MT, Nessler J. Myocardial dysfunction and chronic heart failure in patients with long-lasting type 1 diabetes: a 7-year prospective cohort study. Acta Diabetol. 2013 Aug;50(4):597-606. (doi: 10.1007/s00592-013-0455-0).
35. Andersen NH, Hansen TK, Christiansen JS. Changes in glycaemic control are related to the systolic function in type 1 diabetes mellitus. Scand Cardiovasc J. 2007 Apr;41(2):85-8. (doi: 10.1080/14017430601156384).
36. Suran D, Sinkovic A, Naji F. Tissue Doppler imaging is a sensitive echocardiographic technique to detect subclinical systolic and diastolic dysfunction of both ventricles in type 1 diabetes mellitus. BMC Cardiovasc Disord. 2016 Apr 22; 16:72. (doi: 10.1186/s12872-016-0242-2).
37. Lindahl JP, Massey RJ, Hartmann A, Aakhus S, Endresen K, Günther A, Midtvedt K, Holdaas H, Leivestad T, Horneland R, Øyen O, Jenssen T. Cardiac Assessment of Patients with Type 1 Diabetes Median 10 Years After Successful Simultaneous Pancreas and Kidney Transplantation Compared with Living Donor Kidney Transplantation. Transplantation. 2017 Jun;101(6):1261-1267. (doi: 10.1097/TP.0000000000001274).
38. Walker AM, Patel PA, Rajwani A, Groves D, Denby C, Kearney L, Sapsford RJ, Witte KK, Kearney MT, Cubbon RM. Diabetes mellitus is associated with adverse structural and functional cardiac remodelling in chronic heart failure with reduced ejection fraction. Diab Vasc Dis Res. 2016 Sep;13(5):331-40. (doi: 10.1177/1479164116653342).
39. Acar G, Akcay A, Sokmen A, Ozkaya M, Guler E, Sokmen G, Kaya H, Nacar AB, Tuncer C. Assessment of atrial electromechanical delay, diastolic functions, and left atrial mechanical functions in patients with type 1 diabetes mellitus. J Am Soc Echocardiogr. 2009 Jun;22(6):732-8. (doi: 10.1016/j.echo.2009.03.028).
40. Rajan SK, Gokhale SM. Cardiovascular function in patients with insulin-dependent diabetes mellitus: a study using noninvasive methods. Ann N Y Acad Sci. 2002 Apr; 958:425-30.

41. Shivalkar B, Dhondt D, Goovaerts I, Van Gaal L, Bartunek J, Van Crombrugge P, Vrints C. Flow mediated dilatation and cardiac function in type 1 diabetes mellitus. Am J Cardiol. 2006 Jan 1;97(1):77-82. (doi: 10.1016/j.amjcard.2005.07.111).
42. Karamitsos TD, Karvounis HI, Didangellos TP, Papadopoulos CE, Dalamanga EG, Karamitsos DT, Parharidis GE, Louridas GE. Usefulness of colour tissue Doppler imaging in assessing aortic elastic properties in Type 1 diabetic patients. Diabet Med. 2006 Nov;23(11):1201-6. (Doi: 10.1111/j.1464-5491.2006. 01974.x).
43. Weinrauch LA, Burger A, Gleason RE, Lee AT, D'Elia JA. Left ventricular mass reduction in type 1 diabetic patients with nephropathy. J Clin Hypertens (Greenwich). 2005 Mar;7(3):159-64.
44. Karamitsos TD, Karvounis HI, Didangelos TP, Papadopoulos CE, Kachrimanidou MK, Selvanayagam JB, Parharidis GE. Aortic elastic properties are related to left ventricular diastolic function in patients with type 1 diabetes mellitus. Cardiology. 2008;109(2):99-104. (doi: 10.1159/000105549).
45. Sveen KA, Nerdrum T, Hanssen KF, Brekke M, Torjesen PA, Strauch CM, Sell DR, Monnier VM, Dahl-Jørgensen K, Steine K. Impaired left ventricular function and myocardial blood flow reserve in patients with long-term type 1 diabetes and no significant coronary artery disease: associations with protein glycation. Diab Vasc Dis Res. 2014 Mar;11(2):84-91. (doi: 10.1177/1479164113518805).
46. Aslan AN, Keleş T, Ayhan H, Kasapkara HA, Akçay M, Durmaz T, Sarı C, Baştuğ S, Çakır B, Bozkurt E. The Relationship between Epicardial Fat Thickness and Endothelial Dysfunction in Type I Diabetes Mellitus. Echocardiography. 2015 Dec;32(12):1745-53. (doi: 10.1111/echo.12960).
47. Barchetta I, Sperduti L, Germanò G, Valiante S, Vestri A, Fraioli A, Baroni MG, Cavallo MG. Subclinical vascular alterations in young adults with type 1 diabetes detected by arterial tonometry. Diabetes Metab Res Rev. 2009 Nov;25(8):756-61.
48. Bebu I, Braffett BH, Pop-Busui R, Orchard TJ, Nathan DM, Lachin JM; DCCT/EDIC Research Group. The relationship of blood glucose with cardiovascular disease is mediated over time

by traditional risk factors in type 1 diabetes: the DCCT/EDIC study. Diabetologia. 2017; 60:2084–2091. (doi:10.1007/s00125-017-4374-4)

49. Wacher N., Gómez-Díaz R., Ascencio-Montiel I, Rascón-Pacheco R., Aguilar-Salinas C., & Borja-Aburto V. Type 1 diabetes incidence in children and adolescents in Mexico: Data from a nation-wide institutional register during 2000-2018. Diabetes research and clinical practice, 2020, 159, 107949. (doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107949)
50. Shah, A. S., Isom, S., Dabelea, D., D'Agostino, R., Jr, Dolan, L. M., Wagenknecht, L., Imperatore, G., Saydah, S., Liese, A. D., Lawrence, J. M., Pihoker, C., Urbina, E. M., & SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. A cross sectional study to compare cardiac structure and diastolic function in adolescents and young adults with youth-onset type 1 and type 2 diabetes: The SEARCH for Diabetes in Youth Study. Cardiovascular diabetology, 2020;136. (doi.org/10.1186/s12933-021-01328-0).
51. Šuran D, Kanič V, Naji F, Krajnc I, Čokolič M, Zemljič E, Sinkovič A. Predictors of early cardiac changes in patients with type 1 diabetes mellitus: An echocardiography-based study. Bosn J of Basic Med Sci. 2019;19(4):384-91.
52. Zhang, Y., Wang, J., Ren, Y. The additive effects of kidney dysfunction on left ventricular function and strain in type 2 diabetes mellitus patients verified by cardiac magnetic resonance imaging. Cardiovasc Diabetol, 2021;20 (11) (doi.org/10.1186/s12933-020-01203-4)

ANEXOS

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

ACUERDO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

NOMBRE DE LA INSTITUCIÓN: INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL (IMSS)

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ"

NOMBRE DEL ESTUDIO: PREVALENCIA DE CARDIOMIOPATÍA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1

NOMBRE DE LA PERSONA A CARGO DEL ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN (MEDICO DEL ESTUDIO O INVESTIGADOR PRINCIPAL: M EN C. ALDO FERREIRA HERMOSILLO

DIRECCIÓN DEL CENTRO DEL ESTUDIO: UIM Enfermedades Endocrinas/Servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades Bernardo Sepúlveda. Centro Médico CMN SIGLO XXI.

NÚMERO TELEFÓNICOS 56276900 EXT 21913

NÚMERO DEL PARTICIPANTE: _____

CDMX a _____

Usted está siendo invitado a participar en un estudio de investigación, haga tantas preguntas como sean necesarias antes de decidir si quiere participar en el estudio. Esta forma de consentimiento puede incluir palabras difíciles de entender, pida al médico o al personal del estudio que le expliquen cualquier palabra o hecho que no entienda.

ANTECEDENTES Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO

La diabetes tipo 1 es una enfermedad que se caracteriza por deficiencia absoluta de insulina (sustancia que controla la glucosa o azúcar en sangre). Muchos pacientes con diabetes tipo 1 tienen alteraciones en los vasos sanguíneos y el corazón, aunque no tengan elevación de la presión arterial o elevación de los lípidos (grasas) en sangre. Esta condición se llama enfermedad muscular cardiaca o miocardiopatía diabética y se refiere a cambios en la anatomía del corazón que puede generar a la larga disminución de su función. Una forma de

evaluar esta enfermedad es realizando estudios de ecocardiograma, que es una técnica semejante a un ultrasonido del corazón.

El objetivo de este estudio es determinar si usted tiene miocardiopatía diabética debido a que tiene diagnóstico de diabetes tipo 1.

¿QUÉ SUCEDERÁ EN EL ESTUDIO?

En este estudio se recolectará información de su expediente clínico y un cardiólogo le realizará un ecocardiograma dentro del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI para evaluar las características estructurales y funcionales del corazón.

El ecocardiograma es una prueba que no emite irradiación, no es doloroso ni produce ningún efecto secundario, se obtiene a través de un aparato llamado ecocardiógrafo.

Se colocarán electrodos sobre el pecho del paciente para obtener un electrocardiograma al mismo tiempo que se realiza la ecocardiografía. Se aplicará gel conductor sobre el pecho o directamente sobre el transductor, se colocará el transductor sobre el pecho del paciente y el médico cardiólogo movilizará el transductor por el tórax para obtener imágenes. La prueba dura entre 15 y 30 minutos. Posterior a este procedimiento usted podrá realizar actividades de manera normal.

POSIBLES RIESGOS Y MOLESTIAS

El ecocardiograma que se realizará no es doloroso ni produce efectos secundarios, únicamente podría sentir ligera presión por el paso del transductor. Posterior al procedimiento podrá incorporarse a actividades normales.

POSIBLES BENEFICIOS

Usted no recibirá beneficio directo por su participación, los resultados del estudio permitirán identificar factores que incrementan el riesgo cardiovascular en los pacientes con diabetes tipo 1 y de esta manera poder tomar acciones preventivas.

PARTICIPACIÓN O RETIRO

Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Si usted decide no participar, esto no tendrá repercusiones en su atención cotidiana en la clínica de diabetes. Si en un principio desea participar y posteriormente cambia de opinión, usted puede abandonar el estudio en cualquier momento sin que esto

repercuta en su seguimiento habitual en el Hospital. Usted puede hacer las preguntas que desee al inicio o a lo largo del estudio a las personas encargadas del mismo.

¿QUIÉN UTILIZARÁ Y COMPARTIRÁ INFORMACIÓN SOBRE MI PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO?

Su nombre no será divulgado. Su información se almacenará en diferentes sitios bajo un número de código, sin que aparezca su nombre u otra información que le identifique. Sin embargo, nosotros podremos identificarle si fuera necesario por motivos de investigación. Conforme a los lineamientos de las buenas prácticas clínicas, el investigador el estudio mantendrá su información personal por al menos 15 años.

Existen leyes nacionales e internacionales que obligan al médico del estudio a proteger la privacidad de sus registros médicos. Los investigadores, darán todos los pasos razonables para asegurar la confidencialidad y protección estricta de su información personal. Usted tiene el derecho de ver sus registros. No obstante, si firma esta forma, quizás no pueda ver o copiar algunos de sus registros hasta después de que todos los participantes hayan concluido el estudio.

PERSONAL DE CONTACTO PARA DUDAS SOBRE SUS DERECHOS COMO PARTICIPANTE EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

Si usted tiene preguntas, dudas o quejas sobre este estudio, o para reportar una lesión relacionada con el estudio contacte por favor a: Dr. Aldo Ferreira Hermosillo, Dr. Mario Molina Ayala, Dr. Manuel García Saenz o Dra. Ma. del Pilar Sotelo González al tel. **56276900 Ext 21551**

Si usted tiene dudas o preguntas sobre sus derechos al participar en un estudio de investigación, puede comunicarse con los responsables de la Comisión de Ética en Investigación del IMSS, a los teléfonos: **56276900 ext. 21230,** de 9 a 16:00 horas.; o si así lo prefiere al correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx. La Comisión de ética se encuentra ubicada en el Edificio del Bloque B, Unidad de Congresos piso 4, Centro Médico Nacional XXI, Av. Cuauhtémoc 330 Colonia Doctores, C.P. 06725, México D.F.

PAGO POR SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

- Usted **NO** recibirá pago alguno por participar en este estudio.

Si firma esta forma:

- Usted da permiso al médico y el personal del estudio de realizar sus registros médicos para llevar a cabo este estudio.

- Usted da permiso al médico de compartir sus registros con otros investigadores involucrados en este estudio. Estas personas utilizaran sus registros para revisar el estudio, para verificar la seguridad y los resultados del estudio.
- Usted da permiso al médico y al personal del estudio de utilizar algunos hechos derivados de su participación en este estudio en libros, revistas, diarios y reuniones científicas. Si esto pasara nadie utilizara su nombre u otra información que pudiera emplearse para identificarle.
- Usted da permiso, al médico del estudio de compartir todos sus registros y esta forma de consentimiento informado con la secretaria de salud (SSA), autoridades del IMSS y otras agencias de gobierno o regulatorias en los Estados Unidos Mexicanos y otros países. El médico del estudio puede también compartir sus registros médicos con el comité de revisión de investigación, con el grupo de revisión o con el comité de ética local de este hospital o clínica. Estas agencias pueden emplear sus registros para verificar la información del estudio, cómo están haciendo el estudio los investigadores, la seguridad de los participantes y los resultados del estudio.

Una vez que haya tenido todas sus preguntas contestadas y que se sienta seguro con su participación en este estudio, firme por favor aquí abajo.

_____

Nombre de él/la participante en letra de molde

_____ _____

Firma del participante Fecha y hora

_____

Nombre de él/la testigo 1 en letra de molde

_____ _____

Firma del testigo 1 Fecha y hora

_____

Nombre de él/la testigo 2 en letra de molde

_____ _____

Firma del testigo 2 Fecha y hora

Doy fe de que el/ la participante y/o su representante legal autorizado (nombrado arriba) tuvo suficiente tiempo para considerar esta información, tuvo una oportunidad para hacer preguntas, y voluntariamente convino en participar en este estudio.

M EN C. **Aldo Ferreira Hermosillo**

Investigador Principal

Matricula 99387513

_____ _____

Firma del médico que explica el consentimiento Fecha y hora

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA"
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS
PREVALENCIA DE CARDIOMIOPATIA DILATADA EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 1

NOMBRE		NSS		AGREGADO	
CÓDIGO		FECHA DE NACIMIENTO		GÉNERO	
TELÉFONO		EDO CIVIL		ORIGINARIO	
FECHA DE INCLUSIÓN					

SOMATOMETRIA

PESO	TALLA	IMC	FC	TA SISTOLICA	TA DIASTOLICA	PERÍMETRO CINTURA

ANTECEDENTES

Hipertensión		Diagnóstico		Tratamiento			
Hipertrigliceridemia		Diagnóstico		Tratamiento			
Hipercolesterolemia		Diagnóstico		Tratamiento			
ECV		Diagnóstico		Tratamiento			
Hipotiroidismo		Diagnóstico		Tratamiento			
Nefropatia diabética		Diagnóstico		Tratamiento			
Neuropatía diabética		Diagnóstico		Tratamiento			
Retinopatia diabética		Diagnóstico		Tratamiento			
Otras enfermedades autoinmunes (AR, LUPUS, EM)		Diagnóstico		Tratamiento			
Uso de ASA y/o clopidogrel		Tiempo de uso		OTROS MEDICAMENTOS			
Tabaquismo		IT		Etilismo		Drogas	

DIABETES TIPO 1

DIAGNÓSTICO DD/MM/AA	TIPO DE INSULINA	DOSIS BASAL	DOSIS PREPRANDIAL	OTROS MEDICAMENTOS (SGLT2, METFORMINA) Y DOSIS			

PARÁMETROS BIOQUÍMICOS

FECHA							
HEMOGLOBINA GLUCOSILADA (ÚLTIMA MÁS RECIENTE)							
COLESTEROL TOTAL							
HDL							
LDL							
CREATININA							
GLUCOSA							
TSH							
T4L							
ÁCIDO ÚRICO							