



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA**

**SERVICIO DE CARDIOLOGÍA  
CENTRO MÉDICO NACIONAL  
HOSPITAL “ 20 DE NOVIEMBRE ” ISSSTE**

**TESIS DE POSGRADO  
PARA OBTENER EL TÍTULO DEL  
POSGRADO EN CARDIOLOGÍA**

**“ RELACIÓN DE LA ISQUEMIA SILENTE, DESCONTROL  
GLUCÉMICO Y PARÁMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS  
CON LA DISFUNCIÓN DIASTÓLICA DEL VI EN  
PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 ”**

No. De Registro: 264.2007

**PRESENTA  
DR. ROBERTO CARLOS MACÍAS CERVANTES**

**ASESORES  
DRA. ADRIANA PUENTE BARRAGÁN  
DR. JOSE LUIS ACEVES CHIMAL**

**MÉXICO, D. F.**

**AGOSTO 2007**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**Dr. Mauricio Di Silvio López.**  
Subdirector de Enseñanza e Investigación

**Dr. Enrique Gómez Álvarez.**  
Profesor Titular del Posgrado  
En Cardiología  
Para médicos especialistas  
Cursos de Alta Especialidad

**Dra. Adriana Puente Barragán.**  
**Dr. José Luis Aceves Chimal.**  
Asesores de Tesis.

**Dr. Roberto Carlos Macías Cervantes.**  
Autor de Tesis

## AGRADECIMIENTOS

En honor mi padrino **el Dr. Jaime Humberto Micher Camarena** por representar un ejemplo a seguir por su profesionalismo y trato humanitario a los demás, y ya que gracias a él elegí el arduo camino de la medicina.

Al **Dr. Enrique Gómez Álvarez y Dra. Adriana Puente Barragán** por estar siempre al pendiente de la enseñanza y adiestramiento de los médicos residentes.

Al **Dr. José Luis Aceves Chimal** por estar siempre incondicional y desinteresadamente apoyándonos.

A **todos mis adscritos** y de manera especial al **Dr. Antonio Vargas Cruz** por su paciencia y todas sus enseñanzas.

Al **Dr. Carlos H. Ixcamparij Rosales y Dra. Rocío Aceves Millán** por el compromiso que siempre muestran para nuestro aprendizaje y todas las facilidades proporcionadas para este trabajo.

A mi familia, **mi esposa Olga, y mis hijos Daniel y César** por ser el motor de mi especialidad y la fuerza que me impulsa día con día a ser mejor.

A **mis padres** por la educación que me brindaron, su cariño y por representar un ejemplo de trabajo y perseverancia.

A mis compañeros **Zaria, Jair, Arturo, Bernardo y Juan Manuel S.T.** por estar siempre conmigo en las buenas y en las malas, por apoyarme y compartir momentos memorables a los largo de mi especialidad.

## Índice

<b>Agradecimientos</b>	.....	<b>4</b>
<b>Resumen</b>	.....	<b>5</b>
<b>Abstract</b>	.....	<b>6</b>
<b>Antecedentes</b>	.....	<b>7</b>
<b>Problema e hipótesis</b>	.....	<b>16</b>
<b>Diseño</b>	.....	<b>16</b>
<b>Objetivo</b>	.....	<b>16</b>
<b>Método</b>	.....	<b>17</b>
<b>Análisis estadístico</b>	.....	<b>17</b>
<b>Resultados</b>	.....	<b>18</b>
<b>Discusión</b>	.....	<b>24</b>
<b>Conclusiones</b>	.....	<b>26</b>
<b>Referencias</b>	.....	<b>27</b>

## Resumen

*Las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de mortalidad en nuestro país. La disfunción diastólica del ventrículo izquierdo ha sido poco estudiada y puede ser consecuencia de descontrol metabólico e isquemia silente. En este estudio evaluamos la asociación que existe entre el descontrol metabólico, isquemia silente y parámetros ecocardiograficos con la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo.*

**Método:** *Incluimos 38 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, asintomáticos desde el punto de vista cardiovascular. Determinamos niveles de glucemia, HbA1c, perfil lipídico, SPECT de perfusión miocárdica, TRIVI, Patrón de Llenado del VI, LAVI y factores de riesgo de enfermedad coronaria. Utilizamos el programa estadístico SPSS 15.0 para Windows. Determinamos significancia estadística con  $p < 0.05$ .*

### **RESULTADOS:**

*La edad de los pacientes fue de  $60 \pm 14$  años. El análisis bivariado mostró una asociación moderada a importante de la disfunción diastólica del VI con TRIVI y patrón de llenado alterado ( $r = 0.61-0.80$ ;  $p < 0.001$ ). El descontrol metabólico y alteraciones en la perfusión miocárdica mostró baja asociación ( $r = 0.05$  a  $0.31$ ;  $p < 0.07$  a  $0.75$ ). Con el análisis multivariado observamos un impacto significativo de SPECT alterado, género, HAS, DLP y tabaquismo sobre la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo ( $p < 0.001$ )*

### **CONCLUSIÓN**

*La disfunción diastólica del ventrículo izquierdo es de origen multifactorial, los factores de riesgo conocidos dentro de la fisiopatología no influyen en forma aislada, por lo tanto, el abordaje de los pacientes debe ser multidisciplinario para modificar la morbi-mortalidad.*

*Palabras Clave: Disfunción diastólica, Isquemia silente, Diabetes mellitus.*

**ABSTRACT**

*Cardiovascular disease is the first cause of mortality in our country. Left ventricle diastolic dysfunction has not been much studied and it can be affected for silent ischemic and metabolic discontrol. We evaluated the association between metabolic discontrol, silent ischemia and echocardiographics parameters with left ventricle diastolic dysfunction.*

**METHOD:** *We included 38 patients with Diabetes Mellitus II cardiovascular asintomatics. Determine levels of glyceimic, HbA1c, lipidic perfil, myocardial perfusion SPECT, TRIVI, loading pattern, LAVI and coronary disease risk. We used SPSS 15.0 program for Windows and determinated statitital significance with  $p < 0.05$ .*

**RESULTS:** *The age was  $60 \pm 14$  years. The bivariate analysis showed moderate and high association between LV diastolic dysfunction with TRIVI and alterated loading pattern ( $r = 0.61-0.80$ ;  $p < 0.001$ ). The metabolic discontrol and anormal myocardial perfusion showed low association ( $r = 0.05$  a  $0.31$ ;  $p < 0.07$  a  $0.75$ ). Multivariated analysis showed significative impact of anormal SPECT, genero, SAH, DLP and tabaquism on Left ventricle diastolic dysfunction. ( $p < 0.001$ )*

**CONCLUSION:** *Left ventricle diastolic dysfunction is secondary to multifactorial factors, no one of this impact alone on physiopatology, then the searching patients must be multidiciplinary and so modificate the morbi-mortality.*

*Words key: Diastolic Dysfunction, Silent Ischemia, Diabetes Mellitus*

## **ANTECEDENTES**

La diabetes mellitus tipo 2 es una de las causas más frecuentes de mortalidad en nuestro país con una tasa del 49%, cuya prevalencia oscila en el 11%. El riesgo cardiovascular se encuentra íntimamente relacionado con esta patología y se sabe que las personas con DM2 tienen 4 veces más riesgo comparados con los no diabéticos de desarrollar cardiopatía isquémica (1).

En particular los pacientes diabéticos presentan una mayor incidencia de insuficiencia cardiaca congestiva (ICC). La hipertrofia ventricular izquierda (HVI) y la disfunción del VI se han demostrado en pacientes diabéticos sin manifestaciones clínicas de ICC (2). Alteraciones en la función miocárdica en sujetos con DM2 han sido atribuidas a descontrol glucémico, sin embargo, algunos autores las refieren como independientes del control de la glucosa sérica (3).

Distintos estudios han demostrado que la disfunción diastólica está frecuentemente presente en individuos asintomáticos, especialmente en los pacientes con hipertensión arterial, arteriopatía coronaria y diabetes mellitus. La presencia de disfunción diastólica es un factor pronóstico del desarrollo de insuficiencia cardiaca (IC), y confiere un alto riesgo de mortalidad. Estos hallazgos han cuestionado si el tratamiento preclínico de la disfunción diastólica puede servir para prevenir o retrasar el inicio de la IC y de la mortalidad, tal y como se ha demostrado en el tratamiento de la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo asintomática. Además en algunos individuos la disfunción diastólica con fracción de eyección (FE) normal se asocia con intolerancia al ejercicio y con IC clínica sintomática, referida como IC diastólica (3).

## **DISFUNCIÓN DIASTÓLICA: Fisiopatología**

La disfunción diastólica supone que las propiedades mecánicas del miocardio están alteradas e incluye distensibilidad diastólica anormal del Ventrículo Izquierdo (VI), patrón de llenado alterado, relajación lenta y retrasada del tejido miocárdico, independientemente si la FE es normal o reducida y de si el paciente es sintomático o asintomático. La disfunción diastólica implica que las miofibrillas no vuelven rápida y completamente a su longitud en reposo, que el ventrículo no puede aceptar sangre a presiones bajas y que el llenado ventricular es lento o incompleto, a no ser que aumente la presión auricular (4). Por lo tanto hay una mayor dependencia del llenado con la contracción auricular y de una mayor presión auricular para mantener el llenado o gasto cardiaco. (5)

La diástole incluye el tiempo de la relajación isovolumétrica (TRIVI), las fases de llenado del ciclo cardiaco y componentes activos y pasivos. El llenado diastólico del ventrículo izquierdo es generalmente bifásico con un rápido llenado en la diástole temprana y llenado activo debido a la contracción auricular en la diástole tardía. El llenado diastólico tardío del ventrículo izquierdo coincide con la contracción de la aurícula durante el ritmo sinusal. El llenado tardío se determina por la contracción auricular, la presión de la aurícula izquierda y la rigidez de la cavidad del VI, que es la curva de la relación entre presión y volumen diastólico. Las anomalías en la función diastólica pueden resultar a partir de anomalías en los diferentes procesos involucrados en la diástole; clínicamente, las manifestaciones comunes de una función diastólica anormal son elevación de la presión diastólica final en el VI, y perfiles de llenado alterados, aunque las causas subyacentes pueden ser varias (5).

La relación alterada del inicio del llenado temprano del VI, disminuye la tasa de llenado ventricular a una frecuencia cardiaca fija y puede cambiar la forma de la relación entre la presión diastólica y el volumen durante una diástole temprana. Por lo tanto, con la relajación alterada se requieren mayores presiones auriculares para conseguir volúmenes normales de llenado, especialmente a frecuencias cardiacas rápidas (5). La relajación del miocardio requiere que los filamentos fuertemente unidos de actina-miosina vuelvan a un estado de baja fuerza. Por lo tanto, cualquier cosa que interfiera con la separación del puente cruzado o con una salida previa de calcio desde el citosol, puede retrasar potencialmente la relajación. La alteración de la relajación puede ocurrir como consecuencia de hipertrofia patológica del VI, como consecuencia de hipertensión o estenosis aórtica, con isquemia, envejecimiento e hipotiroidismo. La relajación global del VI puede también aparecer en presencia de asincronía mecánica regional como se observa tras el infarto de miocardio segmentario (6).

La disfunción diastólica durante la fase tardía de llenado ventricular puede ser resultado del incremento de la rigidez en la cavidad del VI (rigidez diastólica). La rigidez de la cavidad del VI está determinada tanto por la masa miocárdica como por la composición del miocardio. El envejecimiento y aumento del grosor de la pared del VI relativa al tamaño de la cavidad, como sucede en hipertensión arterial sistémica (HAS) o estenosis aórtica, incrementará la rigidez de la cavidad del VI, es decir disminuirá su distensibilidad (6). En el miocardio, los cambios en las estructuras intracelulares y extracelulares pueden conducir a cambios en la rigidez, por ejemplo, a nivel intracelular, cualquier cambio en la distribución de las isoformas de titina, o un incremento en la densidad de los microtúbulos y/o en su distribución puede incrementar la rigidez miocárdica (7). A nivel extracelular, los cambios en el colágeno fibrilar, en su cantidad, en el grado de entrecruzamiento, distribución y relación de colágeno tipo I y II, como puede ocurrir en la hipertrofia tras un infarto o con el envejecimiento, pueden conducir a cambios en la rigidez miocárdica, además las miocardiopatías infiltrativas, como las amiloidosis que incrementan la rigidez ventricular.

Las enfermedades cardiovasculares como la hipertensión, arteriopatía coronaria, y miocardiopatías, especialmente la diabética ocasionan disfunción sistólica y diastólica. Casi todos los pacientes con disfunción sistólica tienen algún tipo de disfunción diastólica, específicamente relajación alterada y reducción en la distensibilidad ventricular, además, se ha comprobado que los pacientes con FEVI normal pueden tener alteración en la función diastólica que puede estar o no asociada con signos clínicos de insuficiencia cardiaca. Algunos estudios han examinado la prevalencia de la disfunción diastólica en cohortes poblacionales y el valor pronóstico de parámetros diastólicos anormales para el desarrollo de la insuficiencia cardiaca y de mortalidad (8). En el estudio Second Study Strong Heart (9), en 3008 pacientes entre 45 y 74 años de edad, se realizó seguimiento durante un promedio de 3 años para evaluar el riesgo de muerte cardiaca y por todas las causas asociadas a relación E/A anormal ( $E/A < 0.6$  o  $> 1.5$ ) en un eco Doppler mitral. Al inicio, el 81% de los participantes tenían índices E/A normales, el 16% tenía un E/A inferior a 0.6 y el 3% por arriba de 1.5. Durante el seguimiento, la mortalidad por todas las causas fue superior, con índices E/A inferiores a 0.6 o superiores a 1.5 (12% y 13% respectivamente, en comparación con el 6% en pacientes con cociente E/A normal), al igual que la mortalidad cardiaca (4,5% y 6.5% frente al 1.6% en pacientes normales;  $p < 0.001$  para ambos). Tras realizar el ajuste por edad, sexo, índice de masa corporal, presión arterial, fracción de eyección y otras co-morbilidades, el riesgo relativo de muerte por todas las causas con índice E/A mayor de 1.5 fue de 1.73 (IC 95% 0.99-3.03;  $p=0.05$ ) y el riesgo relativo de muerte cardiaca fue de 2.8 (IC del 95% 1,19-6.75;  $p < 0.05$ ); sin embargo los índices E/A por debajo de 0.6 no constituían un factor pronóstico independiente de mortalidad cardiaca o por todas las causas. Hay que destacar que los índices E/A por encima de 1.5 estaban asociados con un riesgo mayor de mortalidad, incluso en ausencia de IC en pacientes con FEVI preservada. Más recientemente, Redfield y cols. (10) examinaron la prevalencia de disfunción diastólica preclínica en 2,042 residentes del condado de Olmstead MN, con edades de 45 años o más, seleccionados aleatoriamente, evaluaron si la presencia de disfunción diastólica era un factor pronóstico de mortalidad por todas las causas. En este estudio, la evaluación ecocardiográfica se basó en Doppler de flujo mitral (incluyendo Valsalva), Doppler tisular (DTI) y Doppler de flujo venoso pulmonar. Los resultados mostraron que la disfunción diastólica era común; en total 20.8% tenía disfunción diastólica leve, el 6.6% moderada y el 0.7% grave, además el 5.6% tenía disfunción diastólica moderada a severa con FEVI normal. La prevalencia de disfunción diastólica incrementaba con la edad, fue más frecuente en los participantes con enfermedad cardiovascular, diabetes o disfunción sistólica y fue igual de prevalente en hombres que en mujeres. La frecuencia de insuficiencia cardiaca (IC) incrementaba drásticamente con el incremento de la gravedad de la disfunción diastólica, pero en pacientes con disfunción diastólica moderada sólo el 6% tenían IC clínicamente comprobada e incluso en pacientes con disfunción diastólica grave, sólo alrededor del 50% tenía diagnóstico de IC. Por lo tanto, podría considerarse que los pacientes con disfunción diastólica, sin IC clínica, tenían disfunción diastólica preclínica. Además la presencia de disfunción diastólica se asoció con un incremento importante en la mortalidad.

La disfunción diastólica continuó siendo un factor pronóstico independiente de la mortalidad tras ajustarlo por edad, sexo y FEVI (razón de riesgo de 8.31, con un IC del 95% de 3,0-23,1, para la disfunción diastólica leve frente a la función diastólica normal y razón de riesgo 10,2 con IC del 95% de 3,3-31,0 para disfunción diastólica moderada a grave frente a la función normal). De nuevo este estudio cuestiona si el tratamiento preclínico de la disfunción diastólica proporcionaría un beneficio en la prevención y retraso de la IC clínica o de la mortalidad, tal y como se ha demostrado con el tratamiento de la disfunción sistólica asintomática del VI.

### **Intolerancia al ejercicio con disfunción diastólica**

Los pacientes con disfunción diastólica pueden presentar intolerancia al ejercicio por varias razones. La capacidad de incrementar el gasto cardiaco durante el ejercicio sin elevación anómala en la presión de la aurícula izquierda depende de la capacidad del ventrículo izquierdo de incrementar su llenado diastólico. Los pacientes con disfunción diastólica tienen un aumento anormal en la presión diastólica del VI o de la aurícula izquierda y pueden, por tanto, presentar intolerancia significativa al ejercicio incluso sin evidencia clínica de congestión en reposo.

La elevación de la presión diastólica del VI y en las venas pulmonares causan una reducción en la distensibilidad pulmonar, que incrementa el trabajo necesario para respirar, creando así la disnea. Además, la mayoría de los pacientes con disfunción diastólica tiene hipertrofia del VI, aumento en el grosor de la pared, pequeño volumen telesistólico y gasto cardiaco disminuido durante el ejercicio (11); un VI con FE normal no puede producir un volumen normal sistólico si el tamaño de la cavidad es pequeño. Durante el ejercicio, los pacientes con disfunción diastólica tienen una capacidad limitada de incrementar el volumen telediastólico y el volumen sistólico por medio del mecanismo de Frank-Starling, a pesar de la elevada presión de llenado del VI durante el ejercicio (4, 12, 13). Esta limitada reserva de precarga, especialmente si aparece junto con incompetencia cronotrópica, que se ha observado en la edad avanzada, limita el gasto cardiaco durante el ejercicio, que puede asociarse con formación temprana de lactato en el músculo esquelético y fatiga grave. Además, la elevación de la presión arterial sistólica incrementa la postcarga del VI, enlenteciendo la relajación del VI y reduciendo la eyección.

El ventrículo funciona a mayores volúmenes (utilización de la precarga) y hay un incremento en la presión de la aurícula izquierda en respuesta a la mayor carga sistólica. En los pacientes ancianos e hipertensos (grupos de riesgo para disfunción diastólica), el incremento en la presión sistólica con el ejercicio es exagerado, con un agravamiento de la función diastólica y mayor elevación de la presión de llenado en el VI, existiendo, por tanto, presión de enclavamiento durante el ejercicio. Existen reportes que sugieren que este incremento en la presión arterial inducido por el ejercicio está mediado por elevaciones en los niveles de angiotensina II inducidos por el ejercicio, que por sí mismos también podrían contribuir a una mayor alteración de la relajación del VI. Una reducción en los niveles de angiotensina II durante el ejercicio usando bloqueadores del receptor de angiotensina podría ser útil en la reducción de la hipertensión inducida por el ejercicio, mejorando así la tolerancia al mismo en estos pacientes.

## **MIOCARDIOPATÍA DIABÉTICA**

### **Definición y mecanismos**

En ausencia de enfermedad arterial coronaria e hipertensión arterial sistémica (HAS), los cambios en la estructura miocárdica en pacientes diabéticos han sido definidos como miocardiopatía diabética (MCD). Se han propuesto múltiples mecanismos de MCD que incluyen microangiopatía, disfunción del sistema nervioso autónomo (SNA), alteraciones en el transporte celular de calcio, así como cambios estructurales en las proteínas contráctiles del miocardio y acúmulo de colágeno, considerados como factores importantes en el incremento de la rigidez de la pared ventricular izquierda (2).

En el corazón del diabético el sustrato energético (glucosa), puede estar reducido como resultado del uso inadecuado de ácidos grasos libres, a través de la lipólisis intramiocárdica, finalizando consecuentemente en acumulación de compuestos potencialmente tóxicos y supresión del metabolismo glucémico. Esta alteración en el metabolismo energético del tejido miocárdico, puede repercutir negativamente en la función contráctil del miocardio. Muchos autores atribuyen a la presencia de este fenómeno fisiopatológico en pacientes con MCD con el responsable del incremento de ICC, manifestándose con disfunción diastólica y/o sistólica del ventrículo izquierdo (3).

### **Alteraciones metabólicas**

Las alteraciones en el suministro y utilización de sustratos se encuentran directamente relacionadas con hiperglucemia. El corazón del diabético tiene un defecto primario de la glucólisis y oxidación de la glucosa.

Los estudios sugieren que el suministro y utilización de los sustratos alterada por los miocitos cardíacos pueden ser el daño primario en la patogénesis de la miocardiopatía diabética. Una mayor restricción de utilización de glucosa, transporte lento a través de la membrana sarcolémica del miocardio y la disminución celular de transportadores de glucosa (GLUT 1 y 4) pueden corregirse mediante tratamiento con insulina (14).

Un segundo mecanismo de oxidación reducida de la glucosa es la inhibición de los efectos de la oxidación de los ácidos grasos, esto tiene un efecto importante en la reducción de disponibilidad de ATP, y puede ser más importante en los pacientes diabéticos tipo 2 en los cuales los niveles de ácidos grasos libres son mayores.

La disfunción diastólica del VI puede representar el primer estadio en la MCD, debido a que en fases tempranas de la enfermedad se encuentra alterada la relajación ventricular no así la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo. Por lo que es trascendental el estudio temprano de la función ventricular diastólica en individuos con DM2 (15).

La función diastólica normal permite un adecuado llenado de los ventrículos durante el reposo y el ejercicio, sin un aumento anormal de las presiones diastólicas. En pacientes con ICC la combinación de disfunción sistólica y diastólica del VI se observa en dos tercios de los casos y en el resto la causa primaria es una disfunción diastólica con mantenimiento de la función sistólica (3).

### **Evolución y estadios**

Los pacientes con DM son particularmente propensos a desarrollar tempranamente aterosclerosis. La disfunción endotelial juega un papel importante en las etapas iniciales de la aterosclerosis. El incremento de angiotensina II en el miocardio diabético (16) y las anomalías en el metabolismo de lípidos son dos de las alteraciones implicadas en la progresión de la placa aterosclerosa. La resistencia a la insulina también se ha asociado con aterosclerosis acelerada, especialmente enfermedad arterial coronaria.

El proceso aterogénico depende del control glucémico y de tiempo de duración de la DM. Así pues la aparición de aterosclerosis coronaria está directamente relacionada con la isquemia miocárdica, incremento del estrés oxidativo, disfunción endotelial vascular y progresión de la miocardiopatía diabética.

En la progresión de la miocardiopatía diabética existen dos componentes mayores básicos: El primero aparece a corto plazo y consiste en la adaptación fisiológica miocárdica a las alteraciones metabólicas, mientras que el segundo representa los cambios degenerativos para los cuales el miocardio tiene ya una limitada capacidad de reparación o ésta se ha perdido por completo. Por lo tanto, el tratamiento durante las etapas tempranas de la diabetes puede potencialmente disminuir o impedir la progresión de secuelas permanentes.

Los estadios de la miocardiopatía diabética son básicamente tres. La etapa inicial se caracteriza por presentar una serie de alteraciones metabólicas, mientras que en los últimos dos estadios resaltan las alteraciones del tipo estructural reversible o irreversible, que condicionan deterioro severo de la función miocárdica.

1.- *Estadio temprano*: En esta etapa la miocardiopatía diabética se inicia por la hiperglucemia, que se asocia a otros trastornos metabólicos tales como depleción de GLUT4, incremento de ácidos grasos libres, deficiencia de carnitina, cambios en la homeostasis del calcio y resistencia a la insulina. Los cambios en la estructura miocárdica suelen ser mínimos (sobre el diámetro del VI, el engrosamiento de la pared y la masa ventricular), sólo cambios subestructurales en los miocitos. La disfunción endotelial está presente desde esta etapa.

2.- *Estadio intermedio*: Los cambios celulares tales como defectos en el transporte de calcio y metabolismo de ácidos grasos pueden originar o incrementar la apoptosis y necrosis miocítica, angiotensina II, FNT-B1 y posiblemente potenciar la neuropatía autonómica cardíaca (NAC), resultando en daño celular, pérdida miocítica y fibrosis miocárdica e inicialmente alterar el flujo transmitral que puede progresar a disminución de la fracción de expulsión ventricular. Esta etapa está caracterizada por hipertrofia celular y fibrosis miocárdica. Los pacientes pueden tener cambios menores estructurales (sobre el diámetro del VI, el engrosamiento de la pared y la masa ventricular), y cambios significativos en la función diastólica y sistólica, los cuales pueden ser detectados por ecocardiografía convencional.

3.- *Estadio final*: Se caracteriza por presentar cambios en la estructura microvascular miocárdica y en la función, acompañados de espasmo microvascular. Los cambios en la estructura y función son obvios. La miocardiopatía diabética en este estadio está frecuentemente asociada con hipertensión y desarrollo temprano de cardiopatía isquémica.

Los pacientes con DM tienen más frecuentemente isquemia silente y peor supervivencia al infarto del miocardio comparado con los no diabéticos. Estudios recientes con SPECT (tomografía con emisión de fotón simple) han demostrado que la aterosclerosis subclínica es frecuente en pacientes con diabetes y que entre el 25-50% tienen isquemia durante el ejercicio o al esfuerzo por inducción farmacológica y que una proporción importante de estos pacientes desarrollan un evento cardiovascular mayor en los próximos años.

Claramente los pacientes diabéticos asintomáticos incluyen a un subgrupo de pacientes de alto riesgo de enfermedad cardiovascular que podrían beneficiarse de una estratificación de riesgo mejorada aparte del sistema de puntuación de los factores de riesgo.

La SPECT, la ecocardiografía de esfuerzo y la tomografía por haz de electrones computarizada (THEC), son herramientas diagnósticas importantes que están emergiendo para identificar a los pacientes diabéticos asintomáticos que pudiesen requerir una intervención precoz y agresiva para manejar su riesgo cardiovascular (4).

### **Fibrosis Miocárdica**

La fibrosis e hipertrofia miocárdicas son los mecanismos más frecuentemente propuestos para explicar los cambios en la miocardiopatía diabética. Estudios en perros, simios y ratones han demostrado que la diabetes inducida experimentalmente causa defectos en el transporte celular de calcio, así como en las proteínas contráctiles, y un incremento en la formación de colágeno, todos ellos ocasionando cambios anatómicos y fisiológicos en el miocardio (17,18).

### **DM: Interacción con hipertensión arterial sistémica**

Las características clínicas y morfológicas de la cardiopatía hipertensiva en pacientes diabéticos son más severas, comparadas con los pacientes diabéticos o hipertensos solos. Diversos estudios han demostrado que los diabéticos con hipertensión presentan mayor formación de tejido conectivo intersticial que los pacientes con HAS o DM aislada, y concomitantemente la HAS incrementa la susceptibilidad a la necrosis celular miocítica y endotelial. Estas diferencias son atribuidas al incremento del receptor angiotensina II y al estrés oxidativo en corazones diabéticos (19).

La prevalencia de HAS es aproximadamente el doble en pacientes diabéticos comparado con los no diabéticos (20). La hipertensión asociada a diabetes se ha relacionado con estados de hiperglucemia persistente e incremento en el receptor de angiotensina II, la cual incrementa por la presión arterial. La disfunción endotelial e hiperinsulinemia con que cursan los pacientes diabéticos también se han asociado a hipertensión.

Los pacientes diabéticos son particularmente sensibles a desarrollar más tempranamente aterosclerosis, comparados con sujetos no diabéticos. La disfunción endotelial juega un papel fundamental en el inicio del estado aterosclerótico.

El incremento de angiotensina II en el miocardio diabético y las anomalías en el metabolismo de los lípidos incrementan la aterogénesis y progresión de la placa aterosclerosa. La resistencia a la insulina también se ha asociado con aterosclerosis acelerada especialmente enfermedad coronaria aterosclerosa.

El proceso aterogénico depende del control y duración de la diabetes. Numerosos estudios han demostrado incremento en el nivel de lipoproteína A, con desarrollo de cardiopatía isquémica.

### **Valoración de la disfunción diastólica**

La ecocardiografía convencional y tisular es el método considerado como estándar de oro para evaluar la función diastólica y sistólica del ventrículo izquierdo, evaluándose a través de la determinación de los siguientes parámetros de medición: FEVI, fracción de acortamiento del VI, volumen telediastólico y telesistólico del VI, patrón de llenado ventricular, TRIVI (Tiempo de relajación isovolumétrica), LAVI (Volumen indexado auricular izquierdo), IFMG (índice de función miocárdica global), el patrón de llenado ventricular a través de las velocidades de flujo sanguíneo transmitral, las velocidades de flujo venosas pulmonares, los diámetros diastólicos de la aurícula izquierda (AI), que traducen la presión de dicha cavidad y cuyo incremento indica disfunción diastólica (21).

Cuando la función diastólica se deteriora, el llenado diastólico temprano del VI se reduce (onda E), y el paciente presenta patrón de llenado con relajación alterada. Sin embargo, cuando la presión auricular se incrementa la onda E tiende a normalizarse, produciendo un patrón de llenado mitral muy similar al normal, (pseudonormalizado), hasta que el desarrollo de la patología origina patrón de llenado restrictivo, el cual refleja la elevada presión auricular, con la aparición inminente de manifestaciones clínicas de insuficiencia cardíaca.

### **Detección de la enfermedad coronaria en los pacientes diabéticos asintomáticos**

Estudios realizados utilizando imagen de SPECT de perfusión miocárdica han publicado que aproximadamente el 50% y el 20% de los pacientes diabéticos asintomáticos tienen imágenes anormales y de alto riesgo respectivamente. Sin embargo, el único estudio prospectivo, el estudio DIAD (Detección de la isquemia en pacientes asintomáticos diabéticos), publicó un porcentaje mucho menor (16%), y de imágenes con un defecto muy grande (> 10% del VI) (1%). Las implicaciones financieras de la detección de todos los pacientes diabéticos asintomáticos para determinar qué pacientes están en un riesgo intermedio o elevado mediante un sistema de puntuación son enormes. Claramente son necesarios más datos para resolver este problema (22).

## **PROBLEMA**

¿Cuál es la relación de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo con el control glucémico e isquemia silente en pacientes diabéticos tipo 2?

## **HIPÓTESIS**

Existe una relación importante entre la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo con el descontrol glucémico y la presencia de isquemia silente en pacientes diabéticos tipo 2.

## **JUSTIFICACIÓN**

Las complicaciones relacionadas con la DM2 representan la primera causa de muerte en nuestro país, destacando por su frecuencia la cardiopatía isquémica y la insuficiencia cardíaca. En pacientes con diabetes mellitus tipo 2 la miocardiopatía diabética aparece en forma variable, así como sus características clínicas, sobre todo en etapas tempranas, en donde incluso llegan a estar ausentes. En las etapas tempranas de la miocardiopatía diabética las primeras manifestaciones pueden ser la isquemia silente y/o la disfunción diastólica asintomática del ventrículo izquierdo.

Se han propuesto múltiples mecanismos de MCD que incluyen microangiopatía, disfunción del sistema nervioso autónomo (SNA), alteraciones en el transporte celular de calcio, así como cambios estructurales en las proteínas contráctiles del miocardio y acúmulo de colágeno, considerados como factores importantes en el incremento de la rigidez de la pared ventricular izquierda.

Por lo anterior, la determinación oportuna de factores condicionantes de falla cardíaca diastólica en pacientes diabéticos con ausencia de sintomatología cardiovascular, resulta de importancia económica y médica, se puede establecer la necesidad de intensificar el tratamiento médico y buscar mejores estrategias para mejorar el control de los pacientes diabéticos, evitando así, el avance de las complicaciones de la miocardiopatía diabética.

## **DISEÑO**

Transversal, Observacional, Descriptivo.

## **OBJETIVO**

Determinar la relación entre el descontrol glucémico en la isquemia silente con la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo en pacientes diabéticos tipo 2.

## **MÉTODO**

Se seleccionaron pacientes diabéticos tipo 2, de ambos géneros, atendidos en los servicios de Endocrinología y Medicina Interna del Hospital 20 de Noviembre del ISSSTE en el periodo comprendido de septiembre a noviembre 2006. Todos sin cardiopatía isquémica conocida y electrocardiograma sin alteraciones de tipo isquémico o necrosis.

Después de firmar la carta de consentimiento informado, registramos la edad, género y enfermedades consideradas de riesgo cardiovascular como hipertensión arterial sistémica, dislipidemia y tabaquismo.

Se obtuvieron muestras sanguíneas en ayuno de 8 hrs., para determinar perfil de lípidos completo que incluyó: colesterol total (CT), lipoproteínas de alta densidad (HDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL), triglicéridos (TG); además se determinaron los niveles séricos de hemoglobina glucosilada (HbA1c), glucosa, creatinina, urea y nitrógeno ureico. Todas las muestras fueron obtenidas y procesadas de acuerdo a la norma oficial mexicana para pruebas de laboratorio y los requisitos establecidos por la Secretaría de Salud.

Se realizó estudio de perfusión miocárdica (SPECT), protocolo reposo-esfuerzo con Tecnecio-99 (Tetrofosmín), realizando el esfuerzo de forma mixta con dipiridamol a dosis ponderal durante 4 minutos y caminata en banda sin fin a 1.7 mph, se aplicó radiotrazador al minuto 7, y se revirtieron efectos de dipiridamol con aminofilina al minuto 9.

Se realizó estudio ecocardiográfico con equipo marca Phillips, modelo SONOS 7500, con el cual se evaluó la función diastólica del ventrículo izquierdo (VI): tiempo de relajación isovolumétrica (TRIVI), patrón de llenado (PL), volumen auricular izquierdo indexado (LAVI).

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Utilizamos el programa estadístico SPSS 15.0 para Windows. El análisis univariado se realizó con medidas de tendencia central y de dispersión, mostramos los resultados mediante tablas y gráficas. Para el análisis de asociación se utilizó Rho de Spearman y el análisis multivariado para determinar el impacto de las variables de estudio sobre la presencia de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo. Consideramos significancia estadística con  $p < 0.05$ .

## RESULTADOS

Incluimos 38 pacientes con edad de  $60 \pm 14$  años. La distribución porcentual de los factores de riesgo para disfunción diastólica del ventrículo izquierdo y niveles de colesterol, triglicéridos, glucosa sérica y hemoglobina glucosilada se observan en la tabla 1, figuras 1, 2, 3 y 4.

Tabla 1. FACTORES DE RIESGO PARA DISFUNCIÓN DIASTÓLICA DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO

Género masculino %	57 (n = 22)
Femenino %	43 (n = 16)
Hipertensión Arterial Sistémica	41 (n = 16)
Dislipidemia %	39 (n = 15)
Tabaquismo %	20 (n = 08)
Obesidad %	74 (n = 32)
Glucosa mg/dl	$164 \pm 77$
HbA1c %	$7.5 \pm 2.1$

HbA1c = Hemoglobina glucosilada

Fig. 1. Distribución porcentual del género de los pacientes incluidos en el estudio



Fig. 2. Distribución porcentual de las enfermedades agregadas en los pacientes incluidos en el estudio

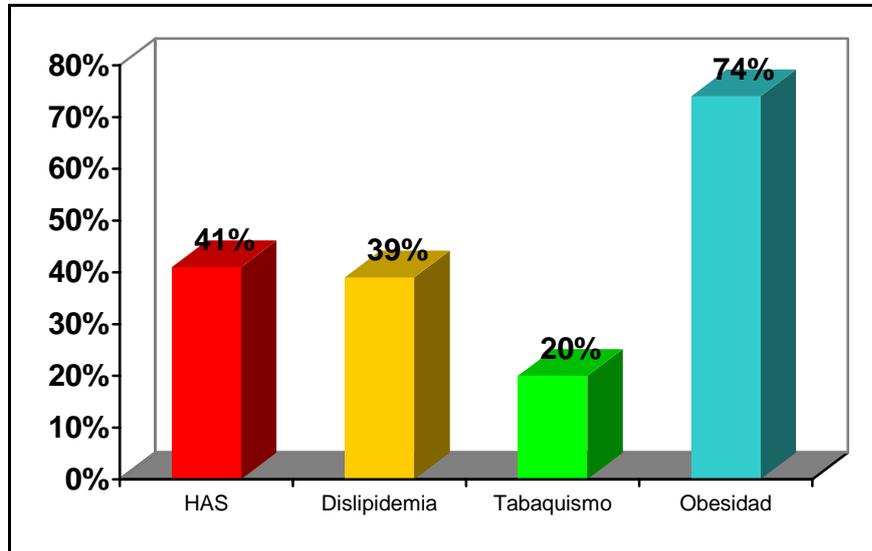


Figura 3. Valores de glucosa sérica encontrados en general.

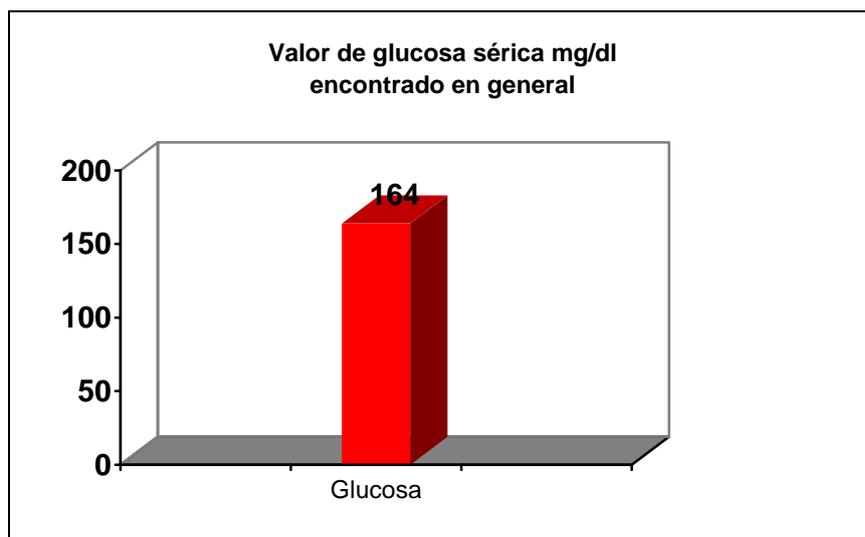
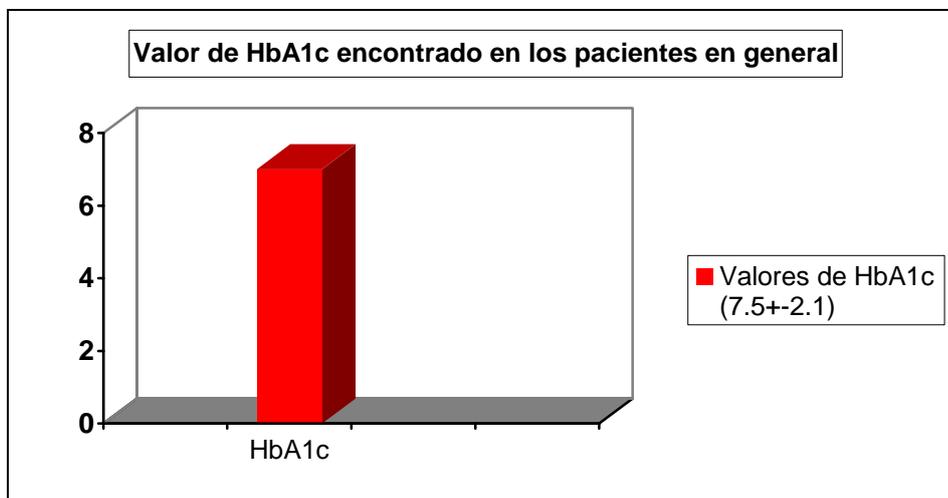


Figura 4. Valores de Hemoglobina glucosilada encontrado en los pacientes en general



Menos de la mitad de los pacientes presentaron anomalías en el estudio SPECT de perfusión miocárdica, destacando la presencia de infartos e isquemia ligera-moderada silente y el patrón de llenado tipo II (invertido) en el estudio ecocardiográfico. Tabla 2, figura 5 y figura 6.

Tabla 2. Hallazgos del SPECT de perfusión miocárdica (Medicina Nuclear) y alteraciones en el patrón de llenado del ventrículo izquierdo

PERFUSIÓN MIOCÁRDICA		
	%	N
Infarto del Miocardio	10	4
Isquemia ligera	25	10
Isquemia moderada	7	3
Normal	58	21
PATRÓN DE LLENADO		
Invertido	67	26
Pseudonormal	3	1
Normal	30	11

Figura 5. Distribución porcentual de las anomalías del SPECT de perfusión miocárdica

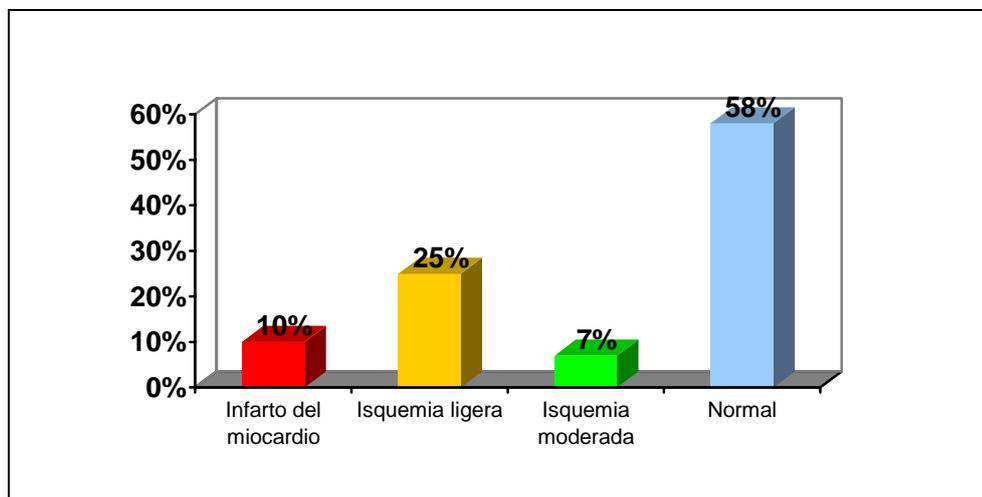
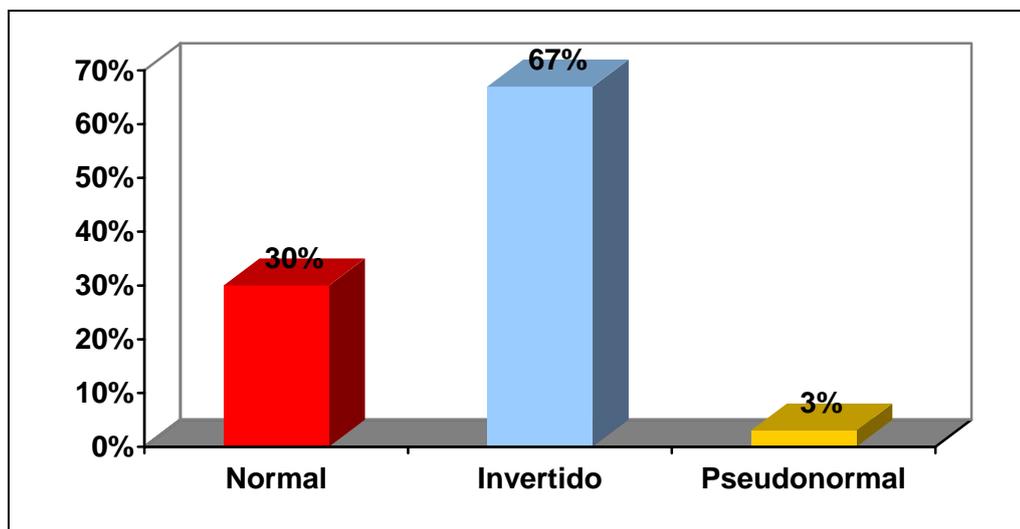


Figura 6. Distribución porcentual de los diferentes patrones de llenado ventricular encontrados por ecocardiografía.



En el análisis bivariado (Rho de Spearman) solo la edad mostró asociación moderada con los tres parámetros de evaluación de disfunción diastólica (LAVI, TRIVI y patrón de llenado alterado), con asociación importante con la presencia de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo. La asociación de obesidad, hipertensión arterial sistémica, tabaquismo y niveles elevados de glucosa sérica fue significativa pero baja. (Tabla 3.)

Tabla 3. Análisis bivariado de los factores de riesgo para disfunción diastólica del ventrículo izquierdo con los elementos de evaluación ecocardiográfica de disfunción ventricular

	LAVI		TRIVI		Patrón de llenado anormal		Disfunción diastólica*	
	R	p	r	p	r	P	R	p
Edad	<b>0.35</b>	<b>0.03</b>	<b>0.40</b>	<b>0.01</b>	<b>0.44</b>	<b>0.001</b>	<b>0.60</b>	<b>0.001</b>
Género	0.06	0.70	0.11	0.51	0.09	0.56	0.05	0.75
HAS	0.21	0.21	<b>0.39</b>	<b>0.01</b>	0.16	0.33	0.24	0.15
DLP	0.13	0.43	0.06	0.70	0.25	0.12	0.21	0.20
Tabaquismo	0.19	0.24	0.05	0.75	<b>0.32</b>	<b>0.05</b>	0.29	0.07
Obesidad	0.22	0.18	0.30	0.06	0.12	0.46	<b>0.31</b>	<b>0.05</b>
Glucosa >110 mg/dl	0.06	0.70	<b>0.33</b>	<b>0.04</b>	0.16	0.33	0.13	0.21
HbAlc > 6 %	0.14	0.38	0.17	0.31	0.06	0.70	0.10	0.30
MN anormal	0.17	0.30	0.25	0.12	0.05	0.77	0.03	0.41

\* Considera alteraciones en 2 de 3 elementos ecocardiográficos de evaluación (LAVI, TRIVI, Patrón de llenado); LAVI = Volumen auricular izquierdo indexado; TRIVI = Tiempo de Relajación Isovolumétrica; HbAlc % Hemoglobina glucosilada; Medicina nuclear anormal.

El patrón de llenado y el TRIVI mostraron una asociación importante con la presencia de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo. (Tabla 4.)

Tabla 4. Análisis bivariado de las diferentes formas de evaluar la función ventricular con la presencia de disfunción diastólica.

	r	p
TRIVI	0.61	0.001
LAVI	0.39	0.01
PATRÓN DE LLENADO	0.80	0.001

TRIVI = Tiempo de relajación isovolumétrica; LAVI = Volumen de la aurícula izquierda indexado.

La presencia de hipertensión arterial sistémica, dislipidemia, obesidad y niveles elevados de glucosa sérica mostraron riesgos elevados de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo aunque no fueron significativos. (Tabla 5.)

Tabla 5. Riesgo Relativo de cursar con disfunción diastólica del ventrículo izquierdo

	RR	p
Género	1.3	0.75
HAS	3.5	0.01
DLP	3.0	0.10
Tabaquismo	1.4	0.05
Obesidad	4.8	0.05
Glucosa > 110 mg/dl	2.1	0.20
HbA1c > 6%	1.08	0.90
MN anormal	2.0	0.30

HAS = Hipertensión arterial sistémica; DLP = Dislipidemia; HbA1c = Hemoglobina glucosilada; MN = Medicina nuclear anormal; RR = Riesgo relativo.

El análisis multivariado mostró impacto significativo de anomalías en la medicina nuclear, género, HAS, DLP y tabaquismo sobre la presencia de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo. (Tabla 6.)

Tabla 6. Análisis multivariado de las variables del estudio y su impacto en la presencia de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo

	P
MN anormal	0.008
Género	0.002
HAS	0.003
DLP	0.003
Tabaquismo	0.001
Obesidad	0.75
Glicemia > 110 mg/dl	0.25
HbA1c > 6 %	0.31

MN = Medicina nuclear anormal; HAS = Hipertensión Arterial Sistémica; DLP = Dislipidemia; HbA1c = Hemoglobina glucosilada.

## Discusión

La disfunción diastólica del ventrículo izquierdo es una patología poco estudiada, debido a que la insuficiencia cardíaca tradicionalmente se ha asociado con disfunción sistólica. La hipertensión, arteriopatía coronaria y miocardiopatías, especialmente la diabética, condicionan disfunción sistólica y diastólica. Se ha reportado que los pacientes con FEVI normal pueden tener una alteración en la función diastólica, específicamente en la relajación y reducción en la distensibilidad ventricular; cuando se agrega isquemia coronaria la evolución clínica se hace más evidente a corto plazo (23).

En la práctica clínica es difícil separar el rol que juegan la HAS y la cardiopatía isquémica como agravantes fisiopatológicos aislados en el desarrollo de la disfunción ventricular, especialmente en pacientes diabéticos. En este estudio el análisis multivariado mostró que la disfunción diastólica fue impactada significativamente por varios factores de riesgo, destacando la edad, HAS, obesidad, tabaquismo y DLP (Tabla 6). Contrastando con una asociación baja entre los factores de riesgo analizados con la presencia de disfunción ventricular (Tabla 4).

Los factores asociados a falla cardíaca incrementan el riesgo de disfunción diastólica (23), en el Estudio de Salud Cardiovascular de Ancianos (con edades mayores de 65 años), observaron una relación E/A por debajo de 0.7 e índice de riesgo de 3,50 (IC 95% 1,80-6,80) (11). Nosotros observamos que en paciente diabético asintomático el riesgo (RR) de disfunción diastólica es mayor cuando se presenta descontrol metabólico, aunque estos riesgos no fueron estadísticamente significativos posiblemente por el tamaño de muestra utilizado. (Tabla 5).

La prevalencia de HAS es aproximadamente el doble en pacientes diabéticos comparado con los no diabéticos (20), la HAS se asocia frecuentemente a disfunción endotelial secundaria a la diabetes mellitus y éstas a disfunción del VI. La explicación consiste en que la hiperinsulinemia y disfunción endotelial producidas en estos pacientes desencadenan procesos mórbidos a nivel molecular y celular que ocasionan rigidez de la musculatura vascular (24). Nosotros observamos que la HAS es un factor presente en la mayoría de los pacientes diabéticos (Tabla 1). La obesidad, dislipidemia, tabaquismo, género, descontrol metabólico y edad, también se han reportado con fuerte asociación para el desarrollo de disfunción ventricular, todos ellos con conocida influencia, mediante distintos mecanismos etiopatogénicos sobre la relajación y distensibilidad del tejido miocárdico, originando disfunción diastólica. En el grupo de pacientes observado encontramos mayor porcentaje de incidencia de obesidad, tabaquismo y dislipidemia (Tabla 1).

La relajación del miocardio requiere que los filamentos fuertemente unidos de actina y miosina vuelvan a un estado de baja fuerza. Por lo tanto, cualquier factor que interfiera con la separación del puente cruzado o con una salida previa de calcio desde el citosol, puede retrasar potencialmente la relajación. La alteración de la relajación puede ocurrir como consecuencia de una hipertrofia patológica del VI como ocurre en la HAS, estenosis aórtica, isquemia miocárdica, envejecimiento e hipotiroidismo.

El tono miocárdico activo al que contribuye la interacción de los miofilamentos y el calcio puede explicar algunos de los episodios agudos de IC que ocurren durante algunos periodos de hipertensión descontrolada o episodios de angina (25).

Por otro lado, Bax y col., mencionan que la prevalencia de las imágenes anormales de perfusión miocárdica por radionucleótidos en pacientes diabéticos asintomáticos oscila entre el 21 y el 59%. Estudios recientes del Cedars Sinai con 826 pacientes (26) y 1427 pacientes de la Clínica Mayo (27), publicaron una incidencia de imágenes anormales de SPECT de perfusión miocárdica del 39% y del 58% en pacientes diabéticos asintomáticos respectivamente. En el estudio DIAD (Detección de la isquemia en pacientes asintomáticos diabéticos) analizaron prospectivamente a 1,123 pacientes asintomáticos con diabetes tipo 2, con edades entre 50 y 75 años, observando sólo 16% de pacientes con imágenes anormales (28).

En nuestro estudio un porcentaje importante (48%) de los pacientes presentaron alteraciones en el SPECT de perfusión miocárdica y un porcentaje alto (70%) presentó disfunción diastólica (Tabla 2), sin embargo, la asociación observada fue baja debido a que la disfunción ventricular es de origen multifactorial, concordando esto con lo reportado en la literatura médica y con nuestros resultados (Tabla 6). Esto se entiende, porque la isquemia leve no suele ser un factor decisivo en la aparición de disfunción diastólica, contrario a lo que ocurre con grados de isquemia moderada o severa en la que además de alterar la función diastólica también se afecta la función sistólica (13).

La disfunción diastólica del VI mostró una fuerte asociación con las alteraciones en el patrón de llenado y este con TRIVI anormal. Bella y cols. (9) hicieron seguimiento a 3,008 Indios Americanos de mediana edad y ancianos (45-74 años), encontrando que el 16% de los pacientes presentaba índices E/A menores de 0.6 (patrón de llenado invertido) y el 3% tenía índices mayores de 1.5 (patrón de llenado pseudonormalizado), observando también mayor mortalidad con índices E/A por debajo de 0.6 e índices E/A superiores a 1.5. Pritchett A, y cols. recientemente publicaron que el LAVI (Volumen auricular izquierdo indexado) es un parámetro muy sensible y específico para la detección de disfunción diastólica severa ( grados III ó IV ), no así para los grados I ó II, debido posiblemente a que la cronicidad y elevación de las presiones auriculares izquierdas producen un remodelado del atrio izquierdo, produciendo alteraciones diastólicas severas. Nosotros encontramos una asociación baja de este parámetro (LAVI) pero estadísticamente significativa. En este estudio consideramos la presencia de disfunción diastólica del VI con alteración 2 de 3 parámetros ecocardiográficos, encontrando una asociación importante con alteraciones en TRIVI y Patrón de Llenado (Tabla 4) ( $p < 0.001$ ), coincidiendo con lo reportado por Aurigemma y cols. (11)

Finalmente, no observamos asociación significativa entre las alteraciones de perfusión miocárdica y descontrol glucémico con la presencia de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, posiblemente debido al número de pacientes incluidos en el estudio. No obstante, la determinación de patrón de llenado y TRIVI alterados son de gran utilidad para determinar disfunción diastólica, representando una herramienta útil para estudiar a pacientes diabéticos asintomáticos, independientemente de su control metabólico. Los hallazgos observados en este estudio indican que la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo es de origen multifactorial y coinciden con lo reportado en la literatura médica. A pesar de esto, consideramos que el escrutinio meticuloso de los parámetros ecocardiográficos para determinar disfunción diastólica en pacientes diabéticos asintomáticos debe realizarse en forma rutinaria, favoreciendo así un diagnóstico y tratamiento oportuno.

## **CONCLUSIÓN**

En pacientes con DM-2 sin sintomatología cardiovascular, la evaluación del tipo de llenado y TRIVI determinan la presencia de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo. La disfunción diastólica del ventrículo izquierdo es de origen multifactorial, ningún factor de riesgo conocido dentro de la fisiopatología influye de forma aislada, por lo tanto, el abordaje de los pacientes debe ser multidisciplinario para modificar la morbi-mortalidad.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- S. Salud Gob. Mex. 2004.
2. - Zhi You Fang, Johannes B. Prins, and H. Marwick Thomas Diabetic Cardiomyopathy: Evidence, Mechanisms, and Therapeutic Implications. *Endocrine Reviews* 2004; 25: 543-567.
- 3.- Poirier Paul M.D., Bogaty Peter M.D. Garneau Caroline MSC, Marois Louise R.T., and Dumesnil Jean-G. M.D. Diastolic Dysfunction in Normotensive Men With Well-Controlled Type 2 Diabetes. Importance of maneuvers in echocardiographic screening for preclinical diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Care* 2001; 24;1: 5-10.
- 3.- Diamant Michaela M.D., Lamb J. Hildo PhD., Groeneveld Ymte M.D., Diastolic Dysfunction is Associated with Altered Myocardial Metabolism Inasymptomatic Normointensive patients With Well-Controlled Type 2 Diabetes Mellitus. *Clinical research: Diastolic dysfunction and diabetes mellitus. Diabetes Care* 2003;16: 254-267.
- 4.- Gaasch WH, Zile MR: Left ventricular diastolic dysfunction and diastolic heart failure. *Annu Rev Med* 2004; 55:373-394.
- 5.- Hay I, Rich J, Ferber P, et al. The role impaired myocardial relaxation in the production of elevated left ventricular filling pressure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;288: 1203-1208.
- 6.- Litwin SE, Grossman W. Diastolic dysfunction as a cause of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:49-55
- 7.- Carzola O, Freiburg A, Helmes M, et al. Differential expression of cardiac titin isoforms and modulation of cellular stiffness. *Circ Res* 2000; 86: 59-67
- 8.- Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I: diagnosis, prognosis and measurements of diastolic function. *Circulation* 1998; 98:567-579.
- 9.- Bella JN, Palmieri V, Roman MJ, et al. Mitral Ratio of peak early to late diastolic filling velocity as a predictor of mortality in middle-aged and elderly adults : the Strong Heart Study. *Circulation* 2002;105: 1928-1933.
- 10.- Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community. *JAMA* 2003; 289:194-202
- 11.- Aurigemma GP, Gottdiener JS, Shemanski L, et al. Predictive value of systolic and diastolic function for incident congestive heart failure in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:1042-1048

- 12.- Kitzman DW, Higginbotham MB, Cobb FR, et al. Exercise intolerance in patients with heart failure and preserved left ventricular systolic function: failure of the Frank-Starling mechanism. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:1065-1072.
- 13.- Kitzman DW. Diastolic heart failure in the elderly. *Heart Fail Rev* 2002;17:17-27.
- 14.- Ohtake, Yokoyama I, Watanabe T, et al. Myocardial glucose metabolism in noninsulin-dependent diabetes mellitus patients evaluated by FDG-PET. *J. Nucl Med*; 36:456-463.
- 15.- Raev DC: Which left ventricular function is impaired earlier in the evolution of diabetic cardiomyopathy? An echocardiographic study of young type I diabetic patients. *Diabetes Care* 1989;17:633-639
- 16.- Strawn WB, Ferrario CM 2002 Mechanisms linking angiotensin II and atherogenesis. *Curr Opin Lipidol* 13:505-512.
- 17.- Regan TJ, Wu CF, Yeh CK, Oldewurtel HA, Haider B. Myocardial composition and function in diabetes. *Circ Res* 1981;49:1268-1277.
- 18.- Ganguly PK, Pierce GN, Dhalla KS, Dhalla NS. Defective Sarcoplasmic reticular calcium transport in diabetic cardiomyopathy. *Am J Physiol.* 1983;224:528-535.
- 19.- Van Hoeven KH, Factor SM. A comparison of the pathological spectrum of hypertensive, diabetic, and hypertensive-diabetic heart disease. 1990; 82: 848-855.
- 20.- National High Blood Pressure Education Program Working Group report on hypertension in diabetes. *Hypertension* 1994; 23:145-158
- 21.- Wienberger D. Howard. Diagnosis and Treatment of Diastolic Heart Failure. *Am J Cardiol* 2001; 57; 413-420
- 22.- Bax J, Bonow RO, Tschöpe D, et al. El potencial de la escintigrafía de perfusión miocárdica en la estratificación de riesgo de pacientes asintomáticos con DM2. *J Am Coll Cardiol* 2007;16:40-46.
- 23.- Young BA, Pugh JA, Maynard C, Reiber G: Diabetes and renal disease veterans. *Diabetes Care* 2004, 27:45-49.
- 24.- Brands MW, Fitzgerald M. Diabetes mellitus and associated hypertension, vascular disease, and nephropathy. An update. *Hypertension* 1995;26: 869-879.
- 25.- Kass DA, Bronzwaer JG, Paulus WJ. What mechanisms underlie diastolic dysfunction in heart failure?. *Circ Res* 2004;94:1533-1542

26.- Zellweger MJ, Hachamovitch R, Kang X et al. Prognostic relevance of symptoms versus objective evidence of coronary artery disease in diabetic patients. *Eur Heart* 2004;25:543-550.

27.- Rajagopalan N, Miller TD, Hodge DO, et al. Identifying high-risk asymptomatic diabetic patients who are candidates for screening stress single-photon emission computed tomographic imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005;45: 43-49.

28.- Wackers FJT, Young LH, Inzucchi SE, et al. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: The DIAD Study. *Diabetes Care* 2004;27:1954-1961.