

## ARTICULO DE REVISION

## Miocardiopatía diabética

Dra. Karina Arieta

### Introducción

La prevalencia mundial estimada de la población diabética para el año 2025 es de cerca de 300 millones, debido entre otras causas, a una mayor prevalencia de obesidad y sedentarismo, vinculadas al desarrollo.

La diabetes mellitus (DM) aumenta el riesgo de enfermedad coronaria (EC), siendo esta responsable del 50% de muertes que se producen en la población diabética, provocando una mortalidad anual del doble que la observada en la población no diabética y una reducción en la expectativa de vida de 5-10 años.

El daño cardiovascular provocado por la diabetes ocurre a diferentes niveles, en las arterias epicárdicas, disfunción autonómica, miocardiopatía diabética y enfermedad microvascular coronaria, siendo habitual la coexistencia de múltiples afectaciones.

En los pacientes diabéticos existe una prevalencia aumentada, tanto de insuficiencia cardíaca como de disfunción ventricular (sistólica, diastólica o mixta) asintomática no relacionada con enfermedad coronaria, hipertensión, alcoholismo, enfermedad valvular o congénita, entidad denominada «miocardiopatía diabética», la cual determina un pronóstico característicamente de mayor adversidad<sup>1</sup>.

La DM es un predictor independiente de mortalidad cardiovascular al considerar

únicamente a los pacientes isquémicos. Tanto el estudio SOLVD como el BEST no demostraron mayor riesgo de mortalidad en diabéticos con miocardiopatía de origen no isquémico.<sup>2,3</sup>

Varios estudios epidemiológicos de la década de 1970 a 1979 sostienen la elevada incidencia de insuficiencia cardíaca (IC) en la DM, con un riesgo 2 veces superior en varones y 5 veces mayor en mujeres, respecto a la población no diabética, emparejada por edad y sexo.<sup>4,5</sup>

Consideramos como Miocardiopatía Diabética al estado miocardiopático que puede desarrollarse en el corazón como consecuencia directa de la diabetes y distinta a la miocardiopatía dilatada isquémica secundaria a enfermedad coronaria de los vasos epicárdicos, debiendo excluirse como causas de la afectación miocárdica las enfermedades concomitantes (EC, HTA y nefropatía).

Existen diferentes causas que inducen a dicha miocardiopatía entre las que destacamos en las fases tempranas: enfermedad metabólica y en etapas más avanzadas cambios irreversibles en el miocardio como: anormalidades estructurales permanentes del colágeno por la glicosilación, compromiso de la musculatura intramural, fibrosis intersticial e hipertrofia miocelular, enfermedad microvascular y disfunción autonómica.<sup>6</sup>

Los primeros casos de miocardiopatía diabética fueron descritos en 1972, por Rubler y cols los cuales en estudios de

autopsias de pacientes con nefropatía diabética e insuficiencia cardíaca en ausencia de EC, constatándose lesiones de Kimmelstein-Wilson asociadas a hipertrofia y fibrosis miocárdica. Ello indujo a pensar que la diabetes per se es capaz de afectar la función ventricular izquierda, introduciéndose en la literatura médica el término, no aceptado por todos, de miocardiopatía diabética.<sup>7</sup>

En los pacientes diabéticos, la ecocardiografía convencional y mediante técnicas de doppler tisular se pueden identificar diferentes estadios de afectación cardíaca mucho antes de la miocardiopatía clínica. Siendo un importante desafío su diagnóstico, en estadios preclínicos.<sup>8</sup>

### Fisiopatología

La manifestación clínica de la Miocardiopatía Diabética es la disfunción ventricular que puede ser diastólica, sistólica o mixta.

Los pacientes diabéticos presentan un incremento de la masa y grosor de la pared del ventrículo izquierdo y reducción de su cavidad y función sistólica, además de un incremento de la rigidez arterial, debido al remodelado subcelular y las anomalías en el manejo del transporte del calcio tras la acumulación de metabolitos lipídicos en la membrana celular.<sup>9</sup>

En la Miocardiopatía diabética, de forma similar a otras miocardiopatías, la disfunción diastólica aparecería en primer lugar en el curso de la enfermedad.

Múltiples estudios ecográficos con técnicas de Doppler tisular en diabéticos jóvenes asintomáticos han evidenciado la presencia de disfunción ventricular subclínica, de hasta el 75%. Siendo el aumento de las

dimensiones telesistólicas y el deterioro de la contractilidad hallazgos ecocardiográficos frecuentes.<sup>10</sup>

La respuesta del ventrículo izquierdo al ejercicio proporciona datos adecuados para detectar la disfunción cardíaca latente o subclínica. Los pacientes diabéticos sin evidencia de afectación cardíaca tienen una velocidad miocárdica sistólica y protodiastólica máximas reducidas, aunque aumenta normalmente con la dobutamina.

El Doppler tisular en reposo y estrés resulta de utilidad como marcador cuantitativo sencillo de miocardiopatía diabética incipiente. El diagnóstico precoz de la miocardiopatía diabética puede ser un paso esencial en la investigación de nuevas estrategias terapéuticas.<sup>11</sup>

En los primeros estadios, se puede detectar una densidad miocárdica anormalmente aumentada mediante caracterización tisular y una función subendocárdica anormal, dichas alteraciones pueden asociarse con índices anormales de función sistólica o diastólica en el Doppler convencional o tisular aunque la Fracción de Eyección siga siendo normal.

En estadios más avanzados se puede detectar una reserva inotrópica reducida durante el esfuerzo. Finalmente, se detectan anomalías de la contractilidad segmentaria o global en reposo.

### Patogenia

Los principales mecanismos patogénicos vinculados a esta entidad se dividen en alteraciones metabólicas, fibrosis intersticial e hipertrofia miocelular, enfermedad microvascular y disfunción autonómica.

Las alteraciones metabólicas a nivel del miocardio producidas por la diabetes consisten fundamentalmente en anomalías del metabolismo de los ácidos grasos y de la homeostasis del calcio, defectos en las proteínas contráctiles, e incremento en la formación de colágeno produciendo mayor rigidez ventricular y deterioro de la contractilidad.

La acumulación de productos residuales de la glucosilación, ácidos grasos tóxicos asociado a la disminución de la utilización de glucosa, tras la disminución de la insulina inhiben la utilización de glucosa por el miocardio determinando la deplección de ATP y aumento en el consumo de oxígeno miocárdico, un incremento en la oxidación de la glucosa y descenso en la betaoxidación, conduciendo al deterioro de la contractilidad.

La hiperglucemia activa la proteincinasa C que es inhibidora de la piruvato deshidrogenasa, facilitando la necrosis y la fibrosis miocárdica, e incrementa los radicales libres y oxidantes, con el consiguiente descenso en las concentraciones de NO, el deterioro de la función endotelial y la inflamación del miocardio a través de la estimulación de la poli-ADP polimerasa-1.

La Disfunción endotelial determina tras la disminución en la producción de óxido nítrico y el aumento de radicales libres, múltiples alteraciones que determinan aumento de la trombogenesis con deterioro de la fibrinólisis y aumento de la protrombosis asociado a alteraciones en la agregabilidad y adhesión plaquetaria, incremento en la adhesión leucocitaria y aumento de la vasoconstricción.

El precondicionamiento isquémico determina que tras la exposición del miocardio a periodos transitorios de isquemia existe un factor protector para isquemias posteriores; la diabetes parece eliminar dicho mecanismo protector.

Los hallazgos histopatológicos en la miocardiopatía diabética son la presencia de fibrosis perivascular y/o intersticial y la hipertrofia miocelular, acumulo de glicoproteínas e incremento de las concentraciones miocárdicas de triglicéridos y colesterol y depósitos lipídicos intramiocárdicos.

La enfermedad microvascular en estos pacientes es causa de angina con arterias coronarias epicárdicas permeables.

Las pequeñas arterias y arteriolas en diabéticos presentan un engrosamiento hialino debido a cambios proliferativos y engrosamiento de la pared e incluso formación demicroaneurismas.<sup>12</sup> La apoptosis de miocitos, células endoteliales y fibroblastos en el corazón del paciente diabético es ampliamente mayor, que en el corazón normal.<sup>13,14</sup>

La Neuropatía Autonómica se halla presente en más del 40% de diabéticos insulino dependientes al momento del diagnóstico. La neuropatía autonómica clínica es la culminación del deterioro progresivo de las fibras nerviosas y la pérdida de las mismas.

Su desarrollo puede evitarse o retrasarse mediante un estricto control metabólico.

La asociación entre la gravedad de la disfunción ventricular izquierda y el deterioro de la inervación cardiaca adrenérgica, se ha visto también en

pacientes diabéticos y en no diabéticos afectados de miocardiopatía dilatada o IC y, aunque la relación causa-efecto no se ha comprobado, parece existir una asociación entre IC y depleción de catecolaminas.

El diagnóstico de Neuropatía autonómica se establece mediante el estudio de reflejos cardiovasculares convencionales (parasimpáticos y simpáticos) los cuales reflejan indirectamente el estado del sistema nervioso autonómico, siendo más frecuentemente las anomalías parasimpáticas, lo que sugiere que la afectación del sistema nervioso parasimpático precede a la del sistema nervioso simpático. Otros estudios que permiten realizar una valoración regional directa se basan en la utilización de radiotrazadores, análogos a la norepinefrina, facilitando la caracterización regional cuantitativa de la disfunción y pérdida neuronal, con las cuales se detectan anomalías en pacientes con estudios indirectos normales siendo la Neuropatía Autonómica más frecuente en estos pacientes de lo que se pensaba.

Dichas lesiones no son globalmente uniformes en todo el miocardio, siendo el patrón de denervación adrenérgica regional fundamentalmente en la región inferior y posterior del ventrículo izquierdo.

En pacientes diabéticos sin Neuropatía Autonómica diagnosticada en forma indirecta el patrón de denervación se localiza selectivamente en la pared inferolateral distal y, en estadios más avanzados presentan un patrón heterogéneo, incrementando la denervación en la porción distal e hiperinervación en los segmentos proximales.

La Neuropatía Autonómica diabética conlleva una tasa de mortalidad a los cinco años entre el 16-53%, correspondiendo la mayor tasa a los casos de denervación simpática sintomática avanzada e

hipotensión ortostática. La hiperactividad simpática cardíaca regional se asocia con el desarrollo de arritmias ventriculares, predispone a la fibrilación ventricular al disminuir el umbral arritmogénico y, produce un desequilibrio en la perfusión miocárdica regional al disminuir la vascularidad miocárdica. La denervación simpática se ha mostrado predictiva de muerte súbita.

Los niveles incrementados de norepinefrina en los segmentos proximales pueden contribuir a la arritmogénesis maligna al precipitar una necrosis miocárdica secundaria al incremento de calcio intracelular y a la injuria por radicales libres.

La hiperinervación simpática regional puede contribuir a la inestabilidad eléctrica, química y vascular, particularmente si la denervación regional está también presente.

Por tal motivo esto explica el mayor beneficio de los betabloqueantes en pacientes diabéticos, con una reducción más significativa de la mortalidad en el postinfarto a pesar de tener un perfil de riesgo más alto, lo que implica que la hiperreactividad cardíaca adrenérgica juega un papel importante.<sup>15</sup>

## Prevención y tratamiento

El tratamiento y la prevención de la insuficiencia Cardíaca en la diabetes consiste en tres pilares fundamentales:

- Control de la glucemia.
- Control de la Presión Arterial.
- Tratamiento Farmacológico.

El control estricto de la glucemia podría reducir la incidencia de la insuficiencia Cardíaca, siendo fundamental el control

con HbA1c la cual debe encontrarse por debajo del límite inferior de normalidad.

Los cambios tanto metabólicos como estructurales tempranos de la enfermedad muscular cardíaca diabética son reversibles con tratamiento insulínico intensivo o con algunos agentes que normalizan las alteraciones de los ácidos grasos o del metabolismo del calcio.

Las alteraciones de los intervalos de tiempo sistólico volvieron a la normalidad después de tratamiento dietético y tratamiento con hipoglicemiantes orales en diabéticos tipo 2, mejorando también la función cardíaca con el tratamiento insulínico en la evaluación mediante ecocardiografía.

El tratamiento enérgico de la HTA en el paciente diabético, la identificación y control de otros factores de riesgo coronario son medidas fundamentales en la prevención de la enfermedad cardiovascular.

Se ha descrito regresión de la hipertrofia ventricular izquierda en pacientes diabéticos

Bajo tratamiento antihipertensivo, predominantemente con enalapril, siendo de utilidad en la prevención y tratamiento de la disfunción ventricular.

Dentro de sus efectos beneficiosos se señalan: disminución de la presión diastólica del VI, disminución de los diámetros del ventrículo derecho, prevención o regresión de la hipertrofia Miocárdica, así como mejoras de la función de los miocitos cardíacos y la prevención De cambios en la matriz colágena al disminuir los niveles de angiotensina.<sup>16</sup>

El tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca es en similar en los pacientes diabéticos y no diabéticos, y se basa en la administración de diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y bloqueadores beta, así como digital, espirolactona y antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA II) en los casos adecuados.

La utilidad de estos fármacos en pacientes con insuficiencia cardíaca deriva de ensayos clínicos realizados en pacientes con fracción de eyección deprimida, no existiendo datos sobre el

Efecto pronóstico de dichos fármacos en pacientes con insuficiencia cardíaca con función

Sistólica conservada.

Los IECA son los fármacos que primero demostraron una mejora en la supervivencia de pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección deprimida y en los casos de disfunción ventricular asintomática.<sup>17</sup>

Estos datos son también aplicables a los pacientes diabéticos, como se desprende de un subanálisis del SOLVD, donde se señala que los IECA fueron tan eficaces en los diabéticos como en los no diabéticos para disminuir la mortalidad y la tasa de reingresos.

Los bloqueadores beta tienen un efecto favorable en los pacientes diabéticos, con hipertensión arterial o cardiopatía isquémica, y también en la insuficiencia cardíaca.

En relación con los ARA II, estudios con irbesartán indican que estos fármacos pueden aumentar la fracción de eyección en pacientes diabéticos con insuficiencia cardíaca.<sup>18</sup>

En el estudio RENAAL, que comparó losartán con placebo en pacientes con diabetes tipo 2 y nefropatía, el losartán produjo una reducción del riesgo de un primer ingreso por insuficiencia cardíaca de un 32%.

## Bibliografía

1. Domanski M, Krause-Steinrauf H, Deedwania P, Follman D, Ghali JK, Gilbert E, et al, BEST investigators. The effect of diabetes on outcomes of patients with advanced heart failure in the BEST trial. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:914-22.

2. De Groote P, Lamblin N, Mouquet F, Plichon D, McFadden E, Van Belle E, et al. Impact of diabetes mellitus on long-term survival in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J*. 2004;25:656-62.
3. Dries DL, Sweitzer NK, Drazner MH, Gersch BJ. Prognostic impact of diabetes mellitus in patients with heart failure according to the etiology of left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:421-8.
4. Andersson B, Waagstein F. Spectrum and outcome of congestive heart failure in a hospitalised population. *Am Heart J*. 1993;126:632-40.
5. Cosme García JL, Urrutia A, González B, Herreros J, Altimir S, Coll R, et al. Significado pronóstico de la diabetes mellitus en una población con insuficiencia cardíaca: mortalidad e ingreso por insuficiencia cardíaca a 1 año. *Med Clin (Barc)*. 2005;25: 182-3.
6. Codinach Huix, P; Freixa Pamias, R. Miocardiopatía Diabética: Concepto, Función Cardíaca Y Patogenia. *An. Med. Interna (Madrid)*. 2002. 19,6:55-62.
7. Rubler S, Duglash J, Yuceoglu Yz, Kumral T, Brandwood Aw, Grisham A. New Type Of Cardiomyopathy Associated With Diabetic Glomerulosclerosis. *Am J Cardiol* 1972; 30: 595-602.
8. Hamby Ws, Zoneraich S, Sherman L. Diabetic Cardiomyopathy. *Jama* 1974; 229: 1749-54.
9. Picano E. Diabetic cardiomyopathy: the importante of being earliest. *JACC* 2003;42:454-7.
10. Zarich SW, Arbuckle BE, Cohen LR, Roberts M, Nesto RW. Diastolic abnormalities in young asymptomatic diabetic patients assessed by pulsed doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 114-20.
11. Castaño Rodríguez S et al. Estudio ecocardiográfico y bioquímico en pacientes diabéticos. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62(10):1184-8
12. Factor SM, Okun EM, Minase T. Capillary microaneurysms in the human diabetic heart. *N Engl J Med* 1980; 302: 384-8.
13. Bell D. Diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Care*. 2003;26:2949-51.
14. Bauters C, Lamblin N, McFadden EP, Van Bell E, Millaire A, DeGroote P. Influence of diabetes mellitus on heart failure risk and outcome. *Cardiovasc Diabetol*. 2003;2:1-16.
15. Bartnik M, Malmberg K, Ryden L. Managing heart disease. Diabetes and the heart: compromised myocardial function: a common challenge. *Eur Heart J Suppl*. 2003;5:33-41.
16. Dyck PJ, O'Brien PC. Meaningful degrees of prevention or improvement of nerve conduction in controlled clinical trials of diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1989; 12: 649-52.
17. Anguita Sánchez M. Prevención y tratamiento de la insuficiencia cardíaca en los pacientes diabéticos. *Rev Esp Cardiol* 2002;55(10):1083-7.
18. Volz, Seidel, Laohachewin et al. Basic Reserch in Cardiology. Juli0