



# Disfunción endotelial evaluada a través de fotopletismografía en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Castillo-Martínez L<sup>1</sup>, Ortiz-Suárez G<sup>1</sup>, Montañez-Orozco A<sup>1</sup>, Orea-Tejeda A<sup>1</sup>, Keirns-Davis C<sup>2</sup>, Dávila-Radilla F<sup>1</sup>, Alcalá-Dávila E<sup>1</sup>, Kauffman-Ortega E<sup>1</sup>, Infante-Vázquez O<sup>3</sup>, Martínez Memije R<sup>3</sup>

## Resumen

**ANTECEDENTES:** la diabetes mellitus reduce la expectativa de vida una tercera parte, principalmente debido a que la enfermedad cardiovascular y la disfunción endotelial son de las primeras manifestaciones de la enfermedad vascular. La fotopletismografía es una técnica no invasiva que evalúa la función endotelial basada en la emisión de luz infrarroja sobre la piel.

**OBJETIVO:** evaluar la función endotelial por fotopletismografía en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 sin evidencia de enfermedad vascular.

**MATERIAL Y MÉTODO:** estudio transversal efectuado en pacientes con y sin diabetes mellitus en el que se evaluó la función endotelial utilizando la curva fotopletismográfica, considerando la forma de la curva y el tiempo de máxima de amplitud/tiempo total de duración de la misma (TAM/TT) antes y después de isquemia inducida por obstrucción arterial.

**RESULTADOS:** en 174 sujetos estudiados se encontró mayor índice TAM/TT basal en los diabéticos después de ajustar por edad, hipertensión arterial, dislipidemia e hipotiroidismo. El porcentaje de cambio en la amplitud de la curva en el periodo posisquemia comparado con el basal fue menor en los diabéticos ( $p=0.030$ ). Los pacientes con diabetes, con o sin disfunción endotelial tuvieron concentraciones comparables de HbA1c, pero los diabéticos con disfunción endotelial tuvieron menores concentraciones séricas de C-HDL ( $p=0.05$ ).

**CONCLUSIONES:** en los pacientes con diabetes mellitus la disfunción endotelial fue mayor, aunque el control de ésta no influyó en la existencia de disfunción endotelial, se asoció con menor C-HDL.

**PALABRAS CLAVE:** disfunción endotelial, fotopletismografía, diabetes mellitus tipo 2.

<sup>1</sup> Clínica de Insuficiencia Cardiaca, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México.

<sup>2</sup> Massachusetts General Hospital, Interpreter Services, Boston, MA, Estados Unidos.

<sup>3</sup> Departamento de Instrumentación, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México.

Recibido: 26 de noviembre 2015

Aceptado: abril 2016

## Correspondencia

Dr. Arturo Orea Tejeda  
Providencia 1218-A 402  
03100 Ciudad de México  
oreatart@gmail.com

## Este artículo debe citarse como

Castillo-Martínez L, Ortiz-Suárez G, Montañez-Orozco A, Orea-Tejeda A y col. Disfunción endotelial evaluada a través de fotopletismografía en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Med Int Méx. 2016 mayo;32(3):296-306.



Med Int Méx. 2016 May;32(3):296-306.

## Endothelial dysfunction assessed by photoplethysmography in patients with diabetes mellitus type 2.

Castillo-Martínez L<sup>1</sup>, Ortiz-Suárez G<sup>1</sup>, Montañez-Orozco A<sup>1</sup>, Orea-Tejeda A<sup>1</sup>, Keirns-Davis C<sup>2</sup>, Dávila-Radilla F<sup>1</sup>, Alcalá-Dávila E<sup>1</sup>, Kauffman-Ortega E<sup>1</sup>, Infante-Vázquez O<sup>3</sup>, Martínez Memije R<sup>3</sup>

### Abstract

**BACKGROUND:** Diabetes mellitus (DM) reduces life expectancy by a third, principally because of cardiovascular disease and endothelial dysfunction are considered the first manifestations of vascular disease. Photoplethysmography is a non-invasive technique to evaluate endothelial dysfunction based on the emission of infra-red light on the skin.

**OBJECTIVE:** To evaluate endothelial function by photoplethysmography in patients with type 2 DM without evidence of vascular disease.

**MATERIAL AND METHOD:** A cross-sectional study of patients with and without DM was undertaken. Endothelial function was evaluated using photoplethysmographic waves taking into consideration the shape of the curve and time of maximum amplitude/total time of the curve (TMA/TT) before and after ischemia induced by arterial obstruction.

**RESULTS:** In 174 subjects included, a greater basal TMA/TT index was found in diabetics, even after adjusting for age, hypertension, dyslipidemia and hypothyroidism. The percentage of change in amplitude post-ischemia compared to basal value was diminished in diabetics ( $p=0.030$ ). Persons with diabetes, with and without endothelial dysfunction, had comparable HbA1c concentrations; but diabetics with endothelial dysfunction had lower serum concentration of HDL-C ( $p=0.05$ ).

**CONCLUSIONS:** More endothelial dysfunction was found in patients with diabetes. While the control of diabetes did not influence endothelial dysfunction, it was associated with lower HDL cholesterol.

**KEYWORDS:** endothelial dysfunction; photoplethysmography; diabetes mellitus type 2

<sup>1</sup> Clínica de Insuficiencia Cardiaca, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México.

<sup>2</sup> Massachusetts General Hospital, Interpreter Services, Boston, MA, Estados Unidos.

<sup>3</sup> Departamento de Instrumentación, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México.

### Correspondence

Dr. Arturo Orea Tejeda  
Providencia 1218-A 402  
03100 Ciudad de México  
oreatart@gmail.com

### ANTECEDENTES

Las enfermedades cardiovasculares representan la principal causa prevenible de muerte en el mundo y los esfuerzos para la detección temprana de

enfermedad vascular podrían contribuir a reducir la morbilidad y mortalidad de estos pacientes.<sup>1</sup>

La diabetes mellitus tipo 2 incluye un grupo de alteraciones metabólicas con hiperglucemia

atribuible a un déficit en la secreción de insulina, un defecto en su actividad metabólica o ambos. La diabetes mellitus tipo 2 se asocia con complicaciones microvasculares crónicas, complicaciones neuropáticas o ambas. La expectativa de vida de los pacientes diabéticos disminuye una tercera parte y los que padecen complicaciones crónicas tienen doble riesgo de muerte respecto a la población general.<sup>2,3</sup>

Las células endoteliales a través de cambios físicos y químicos inducen cambios con una respuesta anormal vascular a adaptaciones funcionales. Esto es resultado de un proceso de expresión genética y la síntesis de proteínas altamente regulables. Esta capacidad adaptativa otorga a las células endoteliales un papel clave en la regulación de la homeostasis vascular.<sup>4</sup>

Algunos estudios demuestran la relación entre la variante del gen PIA2 y mayor incidencia de eventos cardiovasculares adversos mayores, peor pronóstico y mayor incidencia de muerte súbita, infarto de miocardio y eventos nuevos de revascularización miocárdica. Asimismo, en pacientes hipertensos con eventos cerebrovasculares, la presencia de alelos del gen PIA2 se asoció con un riesgo 4.1 veces mayor de padecer un evento cerebrovascular, más que isquemia cerebral transitoria.<sup>5</sup>

La disfunción endotelial se considera un desequilibrio entre la biodisponibilidad de sustancias vasoactivas que produce el endotelio y que pueden favorecer inflamación, vasoconstricción, aumento de la permeabilidad vascular, lo que a su vez induce ateroesclerosis, agregación plaquetaria y trombosis. Los factores de riesgo (hipercolesterolemia o disminución de lipoproteínas de baja densidad [C-LDL], tabaquismo, diabetes, hipertensión) y otros factores emergentes (radicales libres de oxígeno, hiperhomocisteinemia, infecciones, deficiencias de estrógenos) contribuyen a la disfunción endotelial.<sup>3,5,6</sup>

Una de las herramientas diagnósticas más simples para la evaluación no invasiva de la función endotelial es la fotopletismografía, método fotométrico que se basa en las propiedades ópticas de los tejidos y la sangre en un área seleccionada de la piel; su exactitud ha mejorado con las nuevas tecnologías digitales. En esta técnica una luz infrarroja es dirigida a la piel; la cantidad de luz absorbida dependerá del volumen de sangre de los vasos en el área de exposición; en consecuencia, una parte de la luz reflejada corresponderá a las variaciones en el volumen de sangre y éste puede medirse. Sin embargo, es importante considerar que sólo son posibles medidas relativas; es decir, se evalúan cambios, pero no en valores absolutos.<sup>7,8</sup>

En 2007, Aldama-Figueroa y colaboradores describieron la curva fotopletismográfica como el tiempo de trasmisión desde el pie de ascenso del volumen sistólico pico hasta el final de descenso del mismo, correspondientes a la longitud de la sístole y la diástole. Además, evalúa el tiempo de máximo ascenso de la curva, que en sujetos sanos se logra en 30% del tiempo de duración total de la curva pletismográfica. En consecuencia, la señal de la curva es asimétrica, con un tiempo de ascenso mucho más corto que de caída. Este tipo de curva se describió como normal.<sup>8</sup>

En 2005, Manfredi y su grupo cuantificaron la vasodilatación por la medición del porcentaje de flujo (VDMF%). Identificaron la existencia de disfunción endotelial cuando el porcentaje de cambio de la VDMF fue menor de 10 y severa cuando fue menor de 5. En un grupo de pacientes ambulatorios de prevención primaria, la prevalencia de disfunción endotelial fue de 66% y se asoció con aumento de la relación íntima-media de la carótidea.<sup>9</sup>

En pacientes con diabetes mellitus, Gargiulo y su grupo encontraron que el índice de hiperemia reactiva después de isquemia fue menor que el

encontrado en pacientes sin diabetes mellitus ( $1.69 \pm 0.388$  vs  $1.84 \pm 0.44$ ;  $p=0.019$ ). También observaron que los diabéticos con enfermedad coronaria se asociaron con disfunción endotelial, pero la disfunción endotelial de diabéticos sin enfermedad arterial coronaria fue comparable con la de sujetos con enfermedad coronaria sin diabetes mellitus.<sup>10</sup>

Este estudio tuvo como objetivo identificar alteraciones tempranas de la función endotelial a través de fotopletismografía en pacientes con diabetes mellitus comparados con sujetos sin diabetes.

### MATERIAL Y MÉTODO

Estudio transversal de una población de pacientes externos con diabetes mellitus tipo 2 asistentes a la Clínica de Diabetes (grupo de estudio) y pacientes del servicio de Medicina Interna sin diabetes (grupo control) del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, entre octubre de 2012 y mayo de 2013. Los pacientes recibieron tratamiento de las comorbilidades asociadas y de la diabetes (hipoglucemiantes orales, insulina o ambos).

*Criterios de exclusión:* participación en otro protocolo de investigación, diabetes tipo 1 o causada por pancreatitis, enfermedad hepática avanzada, embarazo, tratamiento o estimulación con óxido nítrico, enfermedad tiroidea descontrolada, micro o macroangiopatía conocidas, antecedente de infarto agudo de miocardio, enfermedad maligna o tratamiento oncológico o arritmia cardiaca que impidiera la interpretación del estudio.

En los pacientes que voluntariamente firmaron su consentimiento informado se realizó la fotopletismografía en la Clínica de Insuficiencia Cardiaca del mismo instituto.

Con el paciente sentado, se registró el trazo basal de la curva fotopletismográfica de 30 segundos de duración. De manera subsiguiente se indujo una fase de isquemia utilizando un brazalete de presión arterial insuflado 30 mmHg por encima de la presión sistólica durante cinco minutos. Una nueva curva fotopletismográfica se registró durante 120 segundos inmediatamente después de desinflar el brazalete (fase de posisquemia); la onda de pulso se analizó en intervalos de 30 segundos y se comparó con la del registro basal. Se obtuvieron las siguientes variables:<sup>11</sup> índice de tiempo de máxima amplitud/tiempo total de la curva (TAM/TT); éste es el intervalo desde el inicio de la onda fotopletismográfica al máximo pico sistólico (TAM) y la duración total de la curva (TT); con ellos se obtuvieron los índices TAM/TT basales y posisquemia.<sup>11</sup>

Las mediciones de la amplitud del pico sistólico de la curva fotopletismográfica y el porcentaje de cambio en la amplitud de la misma se calcularon a los 30, 60, 90 y 120 segundos posisquemia.<sup>9</sup>

Se consideró disfunción endotelial si la onda posisquémica no aumentó al menos 10% respecto al valor basal.

Se utilizó un fotopletismógrafo diseñado en el Departamento de Instrumentación del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez con dos diodos emisores de luz, uno rojo de 665 nm y otro infrarrojo de 940 nm, con el propósito de atenuar el efecto de las diferencias de absorción entre oxi y desoxihemoglobina.

### Análisis estadístico

Los datos se presentan como frecuencias absolutas y relativas para variables cualitativas y como media  $\pm$  desviación estándar o mediana y percentiles (25, 75), según la distribución simétrica o asimétrica de los datos. Para la comparación de datos entre dos grupos de variables se utilizaron

las pruebas de t de Student o U de Mann-Whitney cuando la distribución de los datos fue normal o anormal, respectivamente. Las variables cuantitativas se analizaron por  $\chi^2$ . Se utilizó Anova para el análisis de mediciones repetidas del porcentaje de cambio en el tiempo de amplitud respecto a la basal. Un valor de p menor o igual a 0.005 se consideró significativo. Todos los análisis se realizaron con el programa SPSS de Mac OS X, versión 21.0.

El protocolo fue aprobado por el Comité de Investigación Biomédica en Humanos del Instituto Nacional de Nutrición y Ciencias Médicas Salvador Zubirán.

## RESULTADOS

Se incluyeron 174 pacientes; 69% ellos eran mujeres. El promedio de edad del grupo con diabetes mellitus tipo 2 fue menor que en los controles. El antecedente de hipertensión arterial, el índice cintura-cadera y el consumo de alcohol y tabaco

fueron significativamente mayores en los pacientes con diabetes mellitus (Cuadro 1).

El Cuadro 2 muestra el tratamiento que recibían. En los diabéticos fue mayor la administración de beta-bloqueadores e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. De ellos, 83% recibía hipoglucemiantes tipo biguanida y 21%, sulfoniluras. De los pacientes que recibían insulina, ésta era de acción intermedia en 48%.

En lo que se refiere a las variables de la química sanguínea (Cuadro 3), como era de esperarse, los diabéticos tuvieron mayor glucosa en ayunas y HbA1c que los controles. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones de lípidos séricos.

En lo relativo a los hallazgos fotopletismográficos, la escasa amplitud de la curva en los diabéticos fue llamativa, aun cuando la diferencia sólo se aproximó a ser estadísticamente significativa. El tiempo total de la curva también fue menor con

**Cuadro 1.** Características generales, mediciones y comorbilidades de la población total y de sujetos con y sin diabetes tipo 2

Variable	Total n=174	Diabéticos n=126	No diabéticos n=48	p
Mujeres, n (%)	120 (69)	89 (71)	31 (65)	0.44
Edad (años)	62 (52.5-69.0)	63.0 (54.5-69.0)	58.5 (44.3-65.0)	0.04
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	28.2±4.8	28.2±4.9	28.4±4.7	0.72
ASC	1.77 (1.62-1.95)	1.76 (1.61-1.95)	1.78 (1.67-1.96)	0.27
Cintura (cm)	96.7±13.7	97.3±13.4	95.0±14.6	0.33
Cadera (cm)	102.0 (97.8-109.0)	102.0 (96.0-107.0)	104.0 (99.5-109.5)	0.21
Índice cintura/cadera	0.93±0.09	0.94±0.08	0.91±0.10	0.02
Hipertensión, n (%)	97 (56)	79 (63)	18 (38)	<0.001
Hipotiroidismo, n (%)	50 (29)	37 (29)	13 (27)	0.76
Dislipidemia, n (%)	88 (65)	73 (68)	15 (56)	0.24
Consumo de alcohol, n (%)	42 (24)	37 (29)	5 (10)	<0.001
Tabaquismo, n (%)	62 (36)	43 (34)	19 (40)	0.50
Índice tabáquico (paquetes-año)	4.3 (1.5-15.0)	7.2 (2.3-23.0)	2.0 (0.6-6.0)	0.05
GFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	88.3±30.9	85.9±30.8	99.5±29.5	0.06
Insuficiencia renal, n (%)	21 (17)	19 (19)	2 (9)	0.27

IMC: índice de masa corporal; ASC: área de superficie corporal; GFR: tasa de filtración glomerular.

Los datos se presentan como n (%), media ± desviación estándar o mediana (25-75).

**Cuadro 2.** Medicación prescrita a la población total y su comparación entre pacientes con y sin diabetes mellitus tipo 2

Variable	Población n=174	Diabéticos n=126	No diabéticos n=48	p
Beta-bloqueadores, n (%)	30 (17)	27 (21)	3 (6)	0.01
IECAs, n (%)	62 (36)	52 (41)	10 (21)	0.01
BRA, n (%)	27 (16)	22 (18)	5 (10)	0.25
Tiazidas, n (%)	24 (14)	21 (17)	3 (6)	0.07
Diuréticos de asa, n (%)	13 (8)	13 (10)	0 (0)	0.02
Estatinas, n (%)	64 (37)	51 (41)	13 (27)	0.10
Aspirina, n (%)	69 (40)	58 (46)	11 (23)	0.00
Fibratos, n (%)	35 (20)	30 (24)	5 (10)	0.04
Omega 3, n (%)	11 (603)	10 (8)	1 (2)	0.15
Levotiroxina, n (%)	49 (28)	36 (29)	13 (27)	0.84
IBP, n (%)	22 (13)	14 (11)	8 (17)	0.32
Vitamina D, n (%)	16 (9)	13 (10)	3 (6)	0.40
Ca antagonistas, n (%)	17 (10)	12 (10)	5 (10)	0.85
AINEs, n (%)	10 (6)	4 (3)	6 (13)	0.01

IECAs: inhibidores de receptores de angiotensina; BRA: bloqueadores de receptores de angiotensina 2; Ca antagonistas: antagonistas de canales de calcio; IBP: inhibidores de la bomba de protones; AINEs: antiinflamatorios no esteroides. Los datos se reportan como n (%).

**Cuadro 3.** Parámetros bioquímicos y fisiológicos de la población total y comparación entre sujetos con y sin diabetes mellitus tipo 2

Variable	Población n=174	Diabéticos n=126	No diabéticos n=8	p
Glucosa (mg/dL)	117 (92-170)	136.5 (96.3-190.0)	92 (84-95)	0.00
Creatinina (mg/dL)	0.78 (0.66-1.02)	0.79 (0.66-1.09)	0.77 (0.65-0.88)	0.36
HbA1c (%)	7.9 (6.5-9.7)	8.2 (6.8-10)	5.7 (5.5-6.0)	<0.001
Albúmina sérica (g/dL)	4.4 (4.1-4.6)	4.4 (4.1-4.6)	4.4 (3.8-4.6)	0.80
Colesterol total (mg/dL)	184.8±39.7	182.8±36.1	195.3±55.0	0.34
Triglicéridos (mg/dL)	135.0 (105.3-189)	131.0 (106.0-193.0)	138.5 (93.8-157.3)	0.53
C-HDL (mg/dL)	46.0 (40.0-56.0)	45.0 (39.5-54.0)	51.0 (40.5-60.0)	0.20
C-LDL (mg/dL)	105.3±33.0	103.3±28.8	115.2±49.3	0.30
PAS (mmHg)	120 (116-130)	130 (116-140)	120 (112-129)	0.004
PAD (mmHg)	80 (70-80)	80 (70-80)	80 (70-83)	0.22
PAM (mmHg)	93.3 (83.3-98.3)	93.3 (83.3-100)	93.3 (85.3-96.7)	0.38

HbA1c: hemoglobina glucosilada; HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; PAM: presión arterial media.

Los datos se presentan como media ± desviación estándar o mediana (25-75).

mayor índice TAM/TT en este grupo. Éste fue estadísticamente significativo después de ajustar por edad, hipertensión arterial, dislipidemia e hipotiroidismo. Las otras diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Cuando los pacientes diabéticos con disfunción endotelial se compararon con los que no la tenían, el único hallazgo estadísticamente significativo fue en la concentración sérica de C-HDL ( $p=0.05$ ). El resto de los resultados no mostró diferencias (Cuadro 4).

El porcentaje de pacientes con disfunción endotelial fue casi el doble en los diabéticos: 30 vs 17% en no diabéticos, aunque esta diferencia sólo mostró tendencia a ser estadísticamente significativa. Sin embargo, cuando el porcentaje de cambio en la amplitud de la curva en la fase posisquemia se comparó con la medición basal, ésta fue menor en los diabéticos ( $p=0.030$ ). Figura 1

## DISCUSIÓN

La ateroesclerosis es una enfermedad multifactorial e implica interacciones entre diversos factores,

**Cuadro 4.** Comparación de variables antropométricas, clínicas y bioquímicas en pacientes diabéticos con y sin disfunción endotelial

Variable	Con disfunción endotelial	Sin disfunción endotelial	P
Mujeres, n (%)	26 (70.3)	61 (70.9)	0.94
Edad (años)	63.0 (53.5-69.0)	63.0 (55.0-69.5)	0.97
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	29.4±4.2	27.5±4.8	0.08
Cintura (cm)	99.91±12.08	95.44±13.27	0.08
Cadera (cm)	103.0 (99.0-112.0)	101.0 (96.0-107.0)	0.14
Índice cintura/cadera	0.95±0.09	0.93±0.09	0.22
Diabetes mellitus 2 (años)	15.0 (4.5-22.0)	15.5 (7.0-24.0)	0.61
Hipertensión arterial, n (%)	51 (59.3)	25 (67.6)	0.38
Hipotiroidismo, n (%)	22 (25.6)	14 (37.8)	0.17
Dislipidemia, n (%)	48 (65.8)	24 (75.0)	0.4
Consumo de alcohol, n (%)	24 (27.9)	11 (29.7)	0.83
Tabaquismo, n (%)	28 (32.6)	15 (40.5)	0.39
Índice tabáquico (paquetes/año)	7.2 (2.0-25.0)	6.9 (2.0-15.0)	0.71
GFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	89.6±28.1	83.5±31.2	0.35
Insuficiencia renal, n (%)	12 (18.2)	6 (18.8)	0.94
Glucosa (mg/dL)	144.0 (93.8-183.3)	134.5 (97.0-203.5)	0.82
Creatinina (mg/dL)	0.79 (0.66-1.02)	0.76 (0.66-1.10)	0.93
HbA1c (%)	8.58±1.95	8.43±2.10	0.73
Albúmina sérica (g/dL)	4.3±0.4	4.3±0.5	0.81
Colesterol total (mg/dL)	183.3±38.7	183.6±35.1	0.97
Triglicéridos (mg/dL)	138 (111-219)	127 (104-186)	0.36
C-HDL (mg/dL)	44 (38-50)	48 (41-58)	0.05
C-LDL (mg/dL)	102.7±31.4	104.4±27.9	0.79
PAS (mmHg)	122 (110-130)	130 (120-140)	0.25
PAD (mmHg)	70 (70-80)	80 (70-80)	0.36
PAM (mmHg)	90.0 (83.3-98.3)	93.3 (85.8-100.0)	0.29

IMC: índice de masa corporal; GFR: tasa de filtración glomerular; HbA1c: hemoglobina glucosilada; HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; PAM: presión arterial media.

Los datos se presentan como n (%), media ± desviación estándar o mediana (25-75).

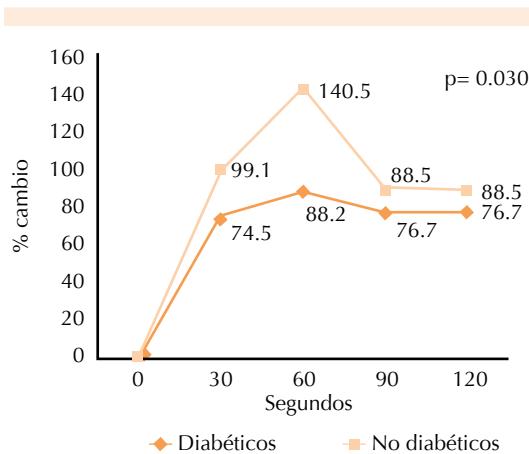
entre ellos, los identificados como de riesgo cardiovascular, así como determinantes genéticos asociados con las plaquetas. En este sentido, la relación entre la variante del gen PIA2 y la incidencia de mayores eventos adversos cardiovasculares se ha mencionado como causa de mal pronóstico, con mayor incidencia de muerte cardiaca, infarto de miocardio y nuevos procedimientos de revascularización miocárdica, así como mayor riesgo de padecer eventos cerebrovasculares.<sup>5</sup>

Varios estudios demostraron la asociación entre el polimorfismo de GPIIIa PI(A1/A2) y trombosis

coronaria, también como favorecedores de eventos cerebrovasculares en pacientes hipertensos que comparten el polimorfismo P1(A2).<sup>12</sup>

La disfunción endotelial como factor de riesgo coronario es potencialmente reversible, lo que hace de su identificación un aspecto clínicamente muy importante.<sup>13</sup>

En un grupo de pacientes ambulatorios la prevalencia de disfunción endotelial fue de 66% y se asoció con incremento en el grosor íntima-media.<sup>9</sup> En la distribución por terciles,



**Figura 1.** Porcentaje de cambio de la amplitud de la curva sobre el tiempo en diabéticos y no diabéticos.

los pacientes con diabetes mellitus con grosor íntima-media de 0.82 mm tuvieron un riesgo relativo (OR) de 4.77, con 95% de intervalo de confianza de 1.36-16.77,  $p=0.001$ , ajustado a edad y sexo. Cuando se tomó como punto de corte la media del grosor íntima-media, la disfunción endotelial tuvo sensibilidad de 71% y especificidad de 58% para grosor íntima-media de 0.76 mm. La disfunción endotelial también se asoció con placas ateromatosas (OR 3.66, IC95% 1.52-8.8;  $p=0.0001$ ).<sup>9</sup>

El papel de las calciomodulin quinasas (CaMKs) dependientes de calcio en la función cardiovascular está aumentado y se ha establecido que la CaMKII es un factor importante de respuesta cardiovascular y regulación del tono vascular a través de mecanismos que involucran la activación de eNOS y procesos fosforilativos. El daño en la activación de eNOS mediado por CAMK y en la delación en el gen CAMK4 que induce hipertensión en ratones con este fenotipo produce daño orgánico típico.<sup>14</sup> De manera indudable, hay otros factores participantes en la regulación del tono vascular.

En 1981, Hecht y su grupo describieron anormalidades en la perfusión cardiaca y encontraron

en 7% de sus casos un patrón gammagráfico de redistribución reversa, en los que 85% tuvo enfermedad arterial coronaria severa con obstrucciones mayores a 90%. En consecuencia, la redistribución reversa se considera un marcador de lesiones coronarias.<sup>12</sup>

La asociación entre insuficiencia cardiaca y diabetes mellitus tipo 2 aún es poco clara; se han propuesto numerosas hipótesis que incluyen disregulación neurohormonal, aumento en el depósito de colágena en el intersticio miocárdico, aumento en disfunción microvascular y aterosclerosis. Se asume que los pacientes que requieren insulina tienen mayor riesgo cardiovascular que los que no la reciben,<sup>15</sup> aunque los estudios CARE-HF y MADIT-CRT demostraron mejoría similar en la función del ventrículo izquierdo en pacientes con y sin diabetes.<sup>14</sup>

En pacientes con insuficiencia cardiaca, Orea-Tejeda y su grupo encontraron que la administración de L-arginina y citrulina normalizaba el índice TAM/TT y que esto tuvo un efecto positivo en la hemodinámica sistémica y pulmonar.<sup>13</sup>

En 2011, Gargiulo y colaboradores reportaron que el índice de hiperemia reactiva fue menor en pacientes diabéticos respecto a los que no lo eran ( $1.69 \pm 0.38$  vs  $1.84 \pm 0.44$ ,  $p=0.019$ ) y que la diabetes mellitus y la enfermedad coronaria se asociaron con disfunción endotelial. La proporción de disfunción endotelial en diabéticos con enfermedad coronaria fue comparable a la de los pacientes sin diabetes, pero con enfermedad coronaria.<sup>10</sup>

En este estudio, el principal hallazgo fue que los pacientes con diabetes tuvieron mayor índice cintura-cadera y consumo de tabaco, así como mayor prevalencia de hipertensión arterial y consumo de alcohol y menor tasa de filtración glomerular que los sujetos sin diabetes mellitus. Recibían más medicamentos, en particular

beta-bloqueadores e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Las dosis administradas de biguanidas fueron consistentes con mayor índice de masa corporal en ambos grupos de diabéticos.

El índice TAM/TT de base fue mayor en diabéticos que en los pacientes control. En esta población se consideró normal un índice menor de 30, asumiendo que el flujo en el pico sistólico se alcanzó más rápido en el lumen vascular. En la mayoría de los pacientes los índices fueron menores a esa cifra; sin embargo, los pacientes diabéticos tuvieron valores significativamente mayores que los controles, lo que permite considerar que aun cuando el índice TAM/TT permanezca en límites normales, la flexibilidad de la pared está dañada y le toma más tiempo alcanzar el pico de flujo sistólico su máxima amplitud. Como otros autores sugieren, esto puede explicarse por la disminución de la secreción de factores vasodilatadores y la respuesta atenuada a éstos en la pared arterial. Por tanto, aun cuando atendiendo al punto de corte utilizado no podríamos identificar, estrictamente hablando, la disfunción endotelial, en nuestros pacientes, el mayor índice en los diabéticos implica una alteración en la función endotelial.

Si utilizamos el criterio de Manfredi y su grupo de disfunción endotelial:<sup>9</sup> la incapacidad de aumentar la amplitud de la onda de pulso en la fase de posisquemia en más de 10% con respecto a la amplitud basal de la curva fotopletismográfica, encontramos mayor prevalencia de disfunción endotelial en pacientes diabéticos que en los controles, aunque la diferencia sólo mostró una tendencia a la significación estadística. Esto último puede ser resultado del pequeño tamaño de la muestra. Nuestros hallazgos son similares a los de Gargiulo y su grupo; si bien en su estudio las diferencias sí fueron estadísticamente significativas. Esto podría estar influido por el punto de corte usado por ellos (un valor menor

a dos desviaciones estándar de la media de sus pacientes control). Nosotros no consideramos esto un punto de corte apropiado en nuestros casos debido a que los controles no eran sujetos del todo sanos, pues tenían comorbilidades y afecciones que podrían influir potencialmente en su función endotelial.

Los pacientes diabéticos con o sin disfunción endotelial tuvieron valores comparables de HbA1c, en contraste con lo encontrado por Gargiulo.<sup>10</sup> Esto puede explicarse porque los valores de glucosa en ayunas fueron similares en los dos grupos, lo que sugiere que nuestra población de diabéticos no estaba adecuadamente controlada. Esto nos obliga a considerar que éste sea un factor causal adicional de disfunción endotelial.

En pacientes diabéticos las concentraciones elevadas de triglicéridos y reducidas de C-HDL y LDL pequeñas y densas son frecuentes (dislipidemia diabética).<sup>16</sup> Como se observó en nuestra población, las concentraciones de C-HDL fueron menores en pacientes con disfunción endotelial, este hallazgo concuerda con lo reportado por Toikka y su grupo,<sup>14</sup> quienes encontraron que la vasodilatación mediada por flujo fue mayor en pacientes con mayores concentraciones de C-HDL en comparación con los sujetos en los que fue menor ( $5.5 \pm 3.2$  vs  $0.2 \pm 1.2\%$ ,  $p=0.001$ ), aunque el diámetro de la arterial braquial y en incremento de flujo durante la hiperemia ( $454 \pm 241$  vs  $561 \pm 188\%$ ,  $p=0.33$ ) fueron similares en los dos grupos. En todos los sujetos la vasodilatación mediada por flujo correlacionó con el C-HDL ( $r=0.59$ ,  $p=0.006$ ). Besler<sup>17</sup> refiere que la disponibilidad de HDL es importante en la producción de óxido nítrico al inhibir la actividad inflamatoria endotelial y reducir la actividad de NF- $\kappa$ B, la expresión de VCAM-1 y adhesión de monocitos a la pared vascular, factores que tienen un papel significativo en el desarrollo y progresión de la aterosclerosis. Más aún, las HDL inducen la reparación del endotelio de ratón con



deficiencia de eNOS.<sup>17</sup> Los resultados de nuestro estudio muestran que los pacientes con diabetes mellitus tienen alteraciones en la función endotelial y que ésta se hace evidente como menor incremento en la amplitud de la onda de pulso respecto a la basal en diferentes mediciones del periodo posisquemia, comparados con pacientes sin diabetes. Aunque esto es lo esperado, la detección temprana de disfunción endotelial hace posible identificar el subgrupo de pacientes en riesgo alto de enfermedad cardiovascular.

Gargiulo y colaboradores reportaron que los pacientes sin diabetes pero con enfermedad coronaria tuvieron disfunción endotelial, como aquéllos con diabetes y sin enfermedad coronaria. Es posible inferir que nuestros pacientes con disfunción endotelial podrían tener enfermedad coronaria, lo que justifica el seguimiento estrecho de ese grupo y establecer un estrategia de prevención antes de la aparición de síntomas o de disfunción ventricular asintomática.

#### Limitaciones

Una especial limitación de este estudio fue que no se consideró la frecuencia cardíaca para estandarizar el análisis de la onda de pulso; sin embargo, consideramos que esto no invalida nuestros hallazgos.

Algunos autores recomiendan normalizar las mediciones con el brazo contralateral como control de efectos sistémicos no dependientes del endotelio, lo que no realizamos; sin embargo, esta decisión no se ha aceptado universalmente. No obstante, de acuerdo con el estudio de Gargiulo,<sup>10</sup> estos resultados justifican el seguimiento de estos pacientes.

Tampoco realizamos estudios de expresión genética, pero tampoco existe suficiente información del papel que desempeñan en la función endotelial.

#### CONCLUSIONES

Los pacientes con diabetes mellitus tienen disminuida la función endotelial de acuerdo con la respuesta reducida en la amplitud de la curva fotopletismográfica. Los sujetos con concentraciones bajas de C-HDL tienen mayor afectación. En los pacientes con concentraciones bajas de C-HDL el seguimiento a largo plazo de la función endotelial y su tratamiento antes de la aparición de síntomas o de disfunción ventricular estarían justificados.

#### REFERENCIAS

1. Goldberg RB. Cardiovascular disease in patients who have diabetes. *Cardiol Clin* 2003;21:399-413.
2. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and non-diabetics subjects and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-234.
3. De Vries AS, Verbeuren TJ, Van de Voorde J, Lamire NH, et al. Endothelial dysfunction in diabetes. *Br J Pharmacol* 2000;130:963-974.
4. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). *JAMA* 2001;285:2486-2497.
5. Scognamiglio R, Negut Ch, De Kreutzenberg SV, Tiengo A, Avogaro A. Postprandial myocardial perfusion in healthy subjects and in type 2 diabetic patients. *Circulation* 2010;112:179-184.
6. Kuvvin J, Patel A, Sliney K, Pandian G, et al. Assessment of peripheral vascular endothelial function with finger arterial pulse wave amplitude. *Am Heart J* 2003;146:168-174.
7. Aldama A, Álvarez H, Rodríguez A, Reyes B. Evaluación cualitativa de la morfología de la señal fotopletismográfica en el diagnóstico de la insuficiencia arterial. *Rev Cubana Invest Bioméd* 2008;27.
8. Kasper, Braunwald, Fauci, Hauser, Longo and Jameson. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16<sup>th</sup> ed. USA: McGraw Hill, 2009;1510-1513.
9. Manfredi JA, Pisabarro R, Recalde A, Chaftare Y, Ronco A. Disfunción endotelial, espesor de íntima media y placas de ateroma carotídeas en pacientes con factores de riesgo aterosclerótico. *Rev Urug Cardiol* 2005;20:21-31.
10. Gargiulo P, Marciano C, Savarese G. Endothelial dysfunction in type 2 diabetic patients with normal coronary arteries. *Int J Cardiol* 2011, doi:10.1016/j.ijcard.2011.07.076

11. Montaño P, Orozco J, Castillo-Martínez L. Efecto de una bebida láctea a base de cacao sobre la presión arterial y función endotelial en pacientes con insuficiencia cardiaca: ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Rev Cubana Cardiol Cir Cardiovasc 2011;17:52-61.
12. Hecht H, Hopkins J, Rose J, Blumfield D, Wong M. Reverse redistribution: worsening of thallium 201 myocardial images from exercise to redistribution. Radiology 1981;140:177-181.
13. Orea-Tejeda A, Orozco-Gutiérrez JJ, Castillo- Martínez L, et al. The effect of l-arginine and citrulline on endothelial function in patients in heart failure with preserved ejection fraction. Cardiol J 2010;17:464-470.
14. Toikka JO, Ahotupa M, Viikari J. Constantly low HDL-cholesterol concentration relates to endothelial dysfunction and increased in vivo LDL-oxidation in healthy young men. Atherosclerosis 1999;147:133-138.
15. Sardu C, Marfella R, Santulli G. Impact of diabetes mellitus on the clinical response to cardiac resynchronization therapy in elderly people. J Cardiovasc Trans Res 2014;7:362-368.
16. Jaiswal M, Schinske A, Pop-Busui R. Lipids and lipid management in diabetes. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2014;28:325-338.
17. Besler Ch, Heinrich K, Rohrer L. Mechanisms underlying adverse effects of HDL on eNOS-activating pathways in patients with coronary artery disease. J Clin Invest 2011;121:2693-2708. doi:10.1172/JCI42946.

#### AVISO PARA LOS AUTORES

*Medicina Interna de México* tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: [www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login](http://www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login) podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.