

**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE  
PUEBLA**

**Facultad de Ciencias Químicas y Centro de Química-  
Instituto de Ciencias  
Posgrado en Ciencias Químicas**

**Tesis**

**“ESTUDIO DE LOS CAMBIOS MORFOFUNCIONALES DEL  
VENTRÍCULO DERECHO DE RATAS CON DIABETES  
EXPERIMENTAL”**

**Tesis presentada para obtener el título de:  
Maestría en Ciencias Químicas en el área de Bioquímica y  
Biología Molecular**

**Presenta:**

**MVZ Ana Yessica Tepox Galicia**

**Dirección:**

**Dr. José Gustavo López y López  
Dr. Alejandro Rodolfo Reynoso Palomar**

**Comisión revisora:**

**Dra. Bertha Alicia León Chávez  
Dra. Verónica Vallejo Ruiz  
Dr. Thomas Rainer Friedrich Scior  
Dr. Jorge Flores Hernández**

**Agosto 2018**



## *Agradecimientos*

### *A mis padres*

Argelia Galicia y Manuel Tepox, por apoyarme en la toma de decisiones y creer en mí.

### *A mis hermanos*

Miriam Tepox y Manuel Tepox, por el apoyo tanto económico como emocional, e inspirarme para ser mejor cada día.

### *A mis asesores y los miembros de la comisión revisora*

Al doctor Gustavo López y López, por permitirme ser parte de su grupo de trabajo, así como, su asesoría para concluir la tesis de maestría, además de, su apoyo en la vida personal del estudiante. Al doctor Alejandro Rodolfo Reynoso Palomar, por apoyarme y asesorarme desde las clases en la licenciatura, el servicio, la tesis de licenciatura y el día de hoy en la tesis maestría.

Al doctor José Fausto Atonal Flores, por haber participado en mi formación académica.

A la Dra. Bertha Alicia León Chávez y al Dr. Thomas Rainer Friedrich Scior, por sus sugerencias y puntos claves que le dieron mucho más estructura y consistencia a esta tesis.

Por último, a la Dra. Verónica Vallejo Ruiz y al Dr. Jorge Flores Hernández por las sugerencias y correcciones detalladas dadas a la tesis.

### *A mis compañeros de laboratorio y de generación*

A la maestra Celeste Santa María Juárez y la maestra Silvia Herrera López por el trabajo en equipo y su apoyo incondicional. A Dulce Letras, María Corazón Flores, Ana Karina Aguilar, Alejandro Gonzáles y Getulio Flores, por su amistad, asesorías y trabajo en equipo.

### *A mis amigos*

Felipe Patricio Martínez, por brindarme su apoyo y conocimiento.

Pablo Armando Cruz, por su apoyo.

*A las instituciones de financiamiento y apoyo al posgrado*

Al CONACYT y a la VIEP (No. proyecto). También, a la PROFOCIE y a la PRODEP.





**BUAP**

**A QUIEN CORRESPONDA:**

Por este conducto la Comisión Revisora formada por la Dra. Bertha Alicia León Chávez, Dra. Verónica Vallejo Ruiz, Dr. Thomas Rainer Friedrich Scior y el Dr. Jorge Flores Hernández, informan haber leído y aprobado para su impresión, la tesis denominada **“EVALUACIÓN DE LOS CAMBIOS MORFO-FUNCIONALES DEL VENTRÍCULO DERECHO DE LAS RATAS CON DIABETES EXPERIMENTAL”**, que presenta la alumna **Ana Yessica Tepox Galicia** para obtener el grado de Maestría en Ciencias Químicas.

Se extiende la presente a los dos días del mes de agosto del año dos mil dieciocho.

**ATENTAMENTE**

Dra. Bertha Alicia León Chávez

Dra. Verónica Vallejo Ruiz

Dr. Thomas Rainer Friedrich Scior

Dr. Jorge Flores Hernández

## Congresos en los que se presentó el trabajo de tesis



**BUAP**

La Benemérita Universidad Autónoma de Puebla  
Facultad de Ciencias Químicas  
Otorgan la presente

# Constancia

a: Ana Yessica Tepox Galicia, Fausto Atonal Flores, Alejandro Rodolfo Reynoso Palomar, José Gustavo López y López

Por su participación en el Concurso de Carteles con el tema:

“Evaluación de la Función Ventricular en Ratas con Diabetes Experimental”

Durante el evento Ciencia que Palpita

Pensar bien, para vivir mejor.  
H. Puebla de Zaragoza, a  
13 de octubre de 2017



D.C. Jorge Raúl Cerna Cortez  
Director de la Facultad



Activa  
Ve a Cor

## RESUMEN

Se ha comprobado en estudios epidemiológicos que los pacientes diabéticos tienen un mayor riesgo a desarrollar complicaciones micro y macrovasculares, de las cuales las enfermedades cardiovasculares (ECV) son las de mayor índice de mortalidad. Sin embargo, el estudio de la remodelación del ventrículo derecho (VD) en pacientes diabéticos, es deficiente, en contraste con el ventrículo izquierdo (VI). Es de destacar que, la respuesta del VD a la DM no debe extrapolarse a partir de experimentos del VI, ya que, la embriología, estructura y función es distinta.

Y aunque se han reportado estudios del remodelamiento del VD tanto en pacientes diabéticos como en modelos experimentales, sólo recientemente estos cambios en la geometría y la función del VD se asociaron a la presencia de Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP), derivada de la remodelación en la circulación pulmonar por hiperglucemia local. Y es bien conocido que la HAP genera remodelación y disfunción del VD. En base a nuestra revisión, no encontramos estudios detallados sobre los cambios longitudinales, mediante ecocardiografía (ECO), en los procesos de mala adaptación del VD (cambios morfológicos y funcionales) en modelos de DT1-HP; debido a que la mayoría de estudios sobre estructura y función cardíaca dependen técnicas de análisis postmortem como lo son CCD e índice de Fulton.

El objetivo de este estudio es realizar un seguimiento longitudinal de los cambios morfológicos y funcionales del ventrículo derecho, y en paralelo del ventrículo izquierdo, en un modelo de rata con diabetes experimental tipo I e hipertensión arterial pulmonar. Se realizó un análisis de imagen (ECO) longitudinal *in vivo*, de la remodelación ventricular derecha, en un modelo diabético inducido mediante estreptozotocina (STZ) durante 12 semanas. Evaluando tanto la morfología como la función biventricular. Lo cual permitió llevar a cabo un análisis más detallado de la enfermedad.

La HAP inducida por DM experimental genera remodelamiento ventricular derecho que consiste en hipertrofia y disfunción sistólica. Lo cual conlleva al remodelamiento del VI debido a la interdependencia ventricular. Con un alto riesgo de insuficiencia cardíaca.

# ÍNDICE GENERAL

RESUMEN .....	1
ÍNDICE GENERAL.....	2
ÍNDICE DE GRÁFICAS Y FIGURAS .....	5
ÍNDICE DE TABLAS Y CUADROS .....	9
LISTA DE ABREVIATURAS .....	10
CAPITULO I .....	14
<b>1. Introducción .....</b>	<b>14</b>
<b>2. Marco teórico.....</b>	<b>15</b>
2.1 Anatomía del sistema cardiovascular .....	15
2.1.1 Configuración externa de corazón: Situación, forma y posición .....	15
2.1.2 Configuración interna del corazón: cavidades y vasos sanguíneos .....	17
2.2 Fisiología del sistema cardiovascular .....	21
2.2.1 Propiedades de la célula miocárdica (cardiomiocito) .....	21
2.2.2 Circulación sanguínea y la bomba cardíaca .....	23
2.2.2.1 Ciclo cardíaco .....	24
2.2.2.2 Determinantes de la descarga sistólica .....	26
2.2.3 Volumen minuto Cardíaco .....	27
2.2.3.1 La función sistólica depende de la contractilidad y de la carga .....	28
2.2.3.2 La función diastólica depende de la relajación y de la precarga .....	29
2.2.4 Sistema vascular .....	30
2.2.4.1 Flujo, presión y resistencia .....	30
2.3 Diabetes Mellitus (DM) .....	31
2.3.1 Insulina y su mecanismo de acción.....	31
2.3.2 Definición, clasificación y epidemiología de la DM.....	33
2.3.3 Fisiopatología de la DT1 y la DT2 .....	35
2.3.3.1 Diabetes tipo 1 (DT1).....	35
2.3.3.2 Diabetes tipo2 (DT2).....	38
2.3.4 Complicaciones de la DT1 y la DT2 .....	40
2.3.5 Diagnóstico y tratamiento de la DT1 y la DT2.....	45
2.4 Hipertensión arterial pulmonar (HAP) .....	46
2.4.1 Circulación pulmonar (CP) .....	46
2.4.2 Definición, clasificación y epidemiología de la HAP .....	47
2.4.3 Fisiopatología de la HAP .....	49

2.4.4 Diagnóstico y tratamiento de la HAP .....	52
2.5 Remodelamiento del VD .....	53
<b>3. Antecedentes .....</b>	<b>56</b>
3.1 Hallazgos fisiopatológicos de la HAP .....	56
3.1.1 Alteraciones histopatología observadas en el pulmón y en el VD durante la HAP y mecanismos celulares subyacentes.....	56
3.1.2 Remodelamiento cardiaco funcional y estructural observados durante la HAP .....	58
3.2 DM e HAP .....	63
3.2.1 Mecanismos patológicos propuestos en el miocardio durante la HAP inducida por DM .....	64
3.2.1.1 Diabetes Mellitus y la microvasculatura pulmonar .....	64
3.2.1.2 Insuficiencia ventricular derecha (IVD) y DM .....	67
3.2.2 Remodelamiento cardiaco funcional y estructural observado durante la HAP inducida por DM .....	69
<b>4. Planteamiento del problema .....</b>	<b>71</b>
<b>5. Justificación .....</b>	<b>72</b>
<b>6. Hipótesis .....</b>	<b>73</b>
<b>7. Objetivos .....</b>	<b>73</b>
7.1. Objetivo general.....	73
7.2 Objetivos específicos.....	73
<b>CAPITULO II .....</b>	<b>74</b>
<b>8. Materiales y métodos.....</b>	<b>74</b>
8.1 Grupos experimentales .....	74
8.1.1 Descripción general .....	74
8.1.2 Diagrama de trabajo .....	75
8.2 Variables, técnicas y procedimientos.....	75
8.3 Análisis estadístico .....	78
<b>CAPITULO III.....</b>	<b>79</b>
<b>9. Resultados.....</b>	<b>79</b>
9.1 Caracterización del modelo de diabético.....	79
9.2 El grupo diabético presentó hipertensión arterial pulmonar .....	83
9.3 Evaluación de la geometría cardiaca: se presentó adaptación geométrica (remodelamiento) biventricular debido a la sobrecarga de presión del VD y a la interdependencia ventricular en el grupo diabético.....	85
9.3.1 El espesor de la pared posterior del VD aumentó y el espesor de la pared posterior del VI disminuyó en el grupo diabético .....	85
9.3.2 El diámetro interno del VD aumentó y el diámetro interno del VI disminuyó en el grupo diabético ..	89
9.3.3 Se presentó rectificación del septo interventricular en el grupo diabético .....	92
9.3.4 Parámetros estructurales que no presentaron modificaciones significativas entre los grupos.....	96
9.4 Evaluación de la función cardiaca: se presentó disfunción sistólica severa del VD e inicios de disfunción ventricular izquierda en el grupo diabético .....	97

9.4.1 Se presentó disfunción sistólica severa del VD en el grupo diabético .....	97
9.4.2 Se presentó función sistólica ventricular izquierda preservada y una posible disfunción diastólica en el grupo diabético .....	103
9.5 El grupo diabético presentó un incremento en el riesgo de IC .....	107
<b>10.    Discusión de resultados.....</b>	<b>109</b>
10.1 Caracterización del modelo diabético.....	109
10.2 El grupo diabético presentó hipertensión arterial pulmonar .....	112
10.3 Se presentó adaptación geométrica (remodelamiento) biventricular debido a la sobrecarga de presión del VD y a la interdependencia ventricular en el grupo diabético .....	114
10.4 Se presentó disfunción sistólica severa del VD e inicios de disfunción ventricular izquierda en el grupo diabético .....	118
10.5 El grupo diabético presentó un incremento en el riesgo de IC .....	121
<b>CAPITULO IV .....</b>	<b>123</b>
<b>11.    Conclusión.....</b>	<b>123</b>
<b>12.    Perspectivas .....</b>	<b>123</b>
<b>13.    Bibliografía.....</b>	<b>124</b>

## ÍNDICE DE GRÁFICAS Y FIGURAS

FIGURA 1. EJES Y PLANOS DEL CORAZÓN. (1) EJE LONGITUDINAL, (2) EJE TRANSVERSAL, (A) PLANO SAGITAL, (B) PLANO TRANSVERSAL, (C) PLANO FRONTAL, (IMAGEN MODIFICADA TOMADA DE GARCÍA ET AL., 2004).	15
FIGURA 2. VENTRÍCULO DERECHO (VD) Y SUS ESTRUCTURAS (IMAGEN TOMADA DE TRESGUERRES ET AL., 2009). .....	19
FIGURA 3. VÁLVULAS CARDIACAS Y SUS VALVAS. (A) ESTA DISECCIÓN DE LA BASE CARDÍACA MUESTRA LA UBICACIÓN CENTRAL DE LA VÁLVULA AÓRTICA, ENTRE LAS VÁLVULAS MITRAL Y TRICÚSPIDE, Y DETRÁS DE LA VÁLVULA PULMONAR. LA LÍNEA DISCONTINUA MARCA EL TABIQUE VENTRICULAR CURVADO. LAS VALVAS DE LA VÁLVULA TRICÚSPIDE SE DESIGNAN SEPTAL (S), ANTERO-SUPERIOR (A-S) Y MURAL (M) (HO Y NIHOYANNOPOULOS, 2006). (B) IMAGEN REPRESENTATIVA DE LAS VÁLVULAS CARDIACAS Y SUS VALVAS, D: DERECHA, I: IZQUIERDA, A: ANTERIOR, P: POSTERIOR, S: SEPTAL (IMAGEN TOMADA DE TRESGUERRES ET AL., 2009).	20
FIGURA 4. VENTRÍCULO IZQUIERDO (VI) Y SUS ESTRUCTURAS (IMAGEN TOMADA DE TRESGUERRES, ET AL. 2009).	21
FIGURA 5. CAVIDADES DEL CORAZÓN CIRCUITOS VASCULARES, (IMAGEN TOMADA DE TRESGUERRES ET AL., 2009).	23
FIGURA 6. ACONTECIMIENTOS DEL CICLO CARDÍACO PARA LA FUNCIÓN DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO, QUE MUESTRAN LOS CAMBIOS DE LA PRESIÓN AURICULAR IZQUIERDA, DE LA PRESIÓN VENTRICULAR IZQUIERDA, DE LA PRESIÓN AÓRTICA Y DEL VOLUMEN VENTRICULAR (IMAGEN MODIFICADA TOMADA DE GUYTON Y HALL, 2011).	26
FIGURA 7. CORTE TRANSVERSAL DE 2 VASOS DE DIFERENTE DIÁMETRO, DONDE SE PUEDE OBSERVAR EL FLUJO LAMINAR (IMAGEN MODIFICADA TOMADA DE GUYTON Y HALL, 2011).	31
FIGURA 8. DIFERENTES ROLES DE LOS LOCI DE RIESGO EN LA PATOGENIA DE A1. LOS DATOS ACTUALES SUGIEREN QUE MUCHOS LOCI DE RIESGO PARA LA A1 PUEDEN EJERCER SUS EFECTOS A TRAVÉS DEL SISTEMA INMUNE. DENTRO DE LA RESPUESTA INMUNE ESTOS GENES PUEDEN ACTUAR EN MÚLTIPLES NIVELES; AFECTANDO LA FUNCIÓN DE LOS DIFERENTES TIPOS DE CÉLULAS EN EL SISTEMA INMUNE O LA REGULACIÓN DE LAS RESPUESTAS CELULARES QUE PUEDEN CONDUCIR A LA AUTOINMUNIDAD ((IMAGEN TOMADA DE CONCANNON ET AL., 2009).	36
FIGURA 9. LOS FACTORES DE RIESGO GENÉTICOS Y AMBIENTALES AFECTAN LA INFLAMACIÓN, LA AUTOINMUNIDAD Y EL ESTRÉS METABÓLICO. ESTOS ESTADOS AFECTAN LA MASA Y / O FUNCIÓN DE LAS CÉLULAS B DE FORMA TAL QUE LOS NIVELES DE INSULINA SON FINALMENTE INCAPACES DE RESPONDER SUFICIENTEMENTE A LAS DEMANDAS DE INSULINA, LO QUE LLEVA A NIVELES DE HIPERGLUCEMIA SUFICIENTES PARA DIAGNOSTICAR LA DM. EN ALGUNOS CASOS, LOS FACTORES DE RIESGO GENÉTICOS Y AMBIENTALES Y LAS INTERACCIONES GENÉTICO-AMBIENTALES PUEDEN AFECTAR DIRECTAMENTE LA MASA Y / O FUNCIÓN DE LAS CÉLULAS B. INDEPENDIENTEMENTE DE LA FISIOPATOLOGÍA DE LA DIABETES, LOS NIVELES CRÓNICOS DE GLUCOSA EN SANGRE SE ASOCIAN CON COMPLICACIONES MICROVASCULARES Y MACROVASCULARES QUE AUMENTAN LA MORBILIDAD Y LA MORTALIDAD DE LAS PERSONAS CON DIABETES. ESTE MODELO POSICIONA LA DESTRUCCIÓN Y / O DISFUNCIÓN DE LAS CÉLULAS B COMO EL FACTOR COMÚN NECESARIO PARA TODAS LAS FORMAS DE DIABETES. (IMAGEN TOMADA DE SKYLER ET AL., 2017).	42
FIGURA 10. (A) EFECTOS DE LA MONOCROTALINA (MCT) EN EL ESPESOR DE LA PARED VASCULAR EN LAS ARTERIAS PULMONARES, EN COMPARACIÓN CON LOS CONTROLES (IMAGEN TOMADA DE XIE ET AL., 2012).	57
FIGURA 11. (SUPERIOR) IMÁGENES REPRESENTATIVAS DE LA TINCIÓN ROJA PICO-SIRIUS DE LOS VENTRÍCULOS DERECHOS CORTADAS EN SECCIÓN TRANSVERSAL. SE PUEDE OBSERVAR DEPOSICIÓN SIGNIFICATIVA DE FIBRAS DE COLÁGENO INTERSTICIAL EN EL GRUPO CON CAP (B) EN COMPARACIÓN CON EL GRUPO SHAM (A). (INFERIOR) CONJUGADO AGLUTININA-FITC DE GERMEN DE TRIGO (WGA), DONDE SE PUEDE	

OBSERVAR EN SECCIÓN TRANSVERSAL LA HIPERTROFIA DEL CARDIOMIOCITO EN EL GRUPO CAP (D), EN COMPARACIÓN CON EL GRUPO SHAM (C) (IMAGEN TOMADA DE LUITEL ET AL., 2017).....	58
FIGURA 12. MEDIDA DEL EI (D1 / D2) EN UNA VISTA DE EJE CORTO. D1, DIÁMETRO ANTEROPOSTERIOR; D2, DIÁMETRO SEPTO-LATERAL (DATOS PROPIOS NO PUBLICADOS) (IMAGEN TOMADA DE VON SIEBENTHAL ET AL., 2016). .....	59
FIGURA 13. LAS RATAS TRATADAS CON MCT DESARROLLARON HIPERTROFIA Y DILATACIÓN MARCADA, ASÍ COMO DISFUNCIÓN SISTÓLICA. EVIDENTE MEDIANTE EL AUMENTO DE LA PARED LIBRE DEL VD (A), EL VOLUMEN DEL VD (B) EL ÍNDICE DE FULTON (C) Y LA DISMINUCIÓN DE LA FAVD (D) EN LAS RATAS TRATADAS CON MCT (IMAGEN TOMADA DE XIE ET AL., 2012).....	60
FIGURA 14. MEDICIÓN DEL FLUJO PULMONAR UTILIZANDO DOPPLER DE ONDA PULSADA EN UN RATÓN. EL PANEL SUPERIOR MUESTRA UNA VISTA DE EJE CORTO PARAESTERNAL 2D OBTENIDA AL NIVEL DE LA VÁLVULA AÓRTICA. EL PANEL INFERIOR MUESTRA LA ADQUISICIÓN DE DOPPLER DE ONDA PULSADA DEL FLUJO PULMONAR. RA: AURÍCULA DERECHA, LA: AURÍCULA IZQUIERDA, RVOT: TRACTO DE SALIDA DEL VENTRÍCULO DERECHO, PA: ARTERIA PULMONAR, AO: VÁLVULA AÓRTICA, PAT: TIEMPO DE ACELERACIÓN PULMONAR, ET: TIEMPO DE EYECCIÓN, TVI: INTEGRAL DE LA VELOCIDAD DEL TIEMPO (IMAGEN TOMADA DE THIBAUT ET AL., 2010). .....	61
FIGURA 15. (A) IMAGEN ECOCARDIOGRÁFICA EN MODO M DE LA PARED LIBRE DEL VD, DONDE SE OBSERVA LA DILATACIÓN E HIPERTROFIA DE ESTE VENTRÍCULO. (B) IMAGEN ECOCARDIOGRÁFICA, EN MODO B CON DOPPLER COLOR, DONDE SE PUEDE OBSERVAR LA PRESENCIA DE UN MOSAICO DE COLORES EN LA VT INDICATIVO DE REGURGITACIÓN DE ESTA VÁLVULA (IMAGEN TOMADA DE JONES ET AL., 2002). .....	62
FIGURA 16. PATRÓN ASIMÉTRICO DE FLUJO DE LA AP DE RATAS CON HAP (IMAGEN TOMADA DE REYNOLDS ET AL., 2016).....	63
FIGURA 17. FOTOMICROGRAFÍAS REPRESENTATIVAS (× 400, LA BARRA DE ESCALA, 50 MICRAS) DE LAS SECCIONES TRANSVERSALES DE LOS PULMONES (TEÑIDAS CON HEMATOXILINA Y EOSINA) QUE MUESTRA LAS ARTERIAS MUSCULARES DEL GRUPO CONTROL (A), Y EL GRUPO DIABÉTICO (B) (IMAGEN TOMADA DE MORAL-SANZ, ET AL. 2012). .....	65
FIGURA 18. PAPEL DE LA DM EN LA PROMOCIÓN DE LA VASOCONSTRICCIÓN DENTRO DE LA ARTERIOLA PULMONAR Y EL IMPACTO POTENCIAL SOBRE LA EFICACIA DE LOS MEDICAMENTOS COMÚNMENTE UTILIZADOS PARA TRATAR LA HIPERTENSIÓN PULMONAR (IMAGEN TOMADA DE GRINNAN, ET AL. 2016). .....	66
FIGURA 19. (A) REPRESENTACIÓN DE UN CORAZÓN CON HIPERTROFIA DEL VENTRÍCULO DERECHO Y FIBROSIS. (B) RESUMEN DE LAS VÍAS CONOCIDAS QUE VINCULAN LA DM A LA FIBROSIS Y A LA HIPERTROFIA DEL VD (IMAGEN TOMADA DE GRINNAN ET AL., 2016).....	69
FIGURA 20. (A) AUMENTO DEL ÍNDICE DE FULTON EL GRUPO DIABÉTICO. (B) PRESIÓN ARTERIAL PULMONAR SISTÓLICA, DIASTÓLICA Y MEDIA (C: CONTROL Y D: DIABÉTICO) (IMAGEN TOMADA DE MORAL-SANZ, ET AL. 2012). .....	70
FIGURA 21. (A) IMAGEN REPRESENTATIVA DEL AUMENTO DE PESO DEL GRUPO CTRL. (B) DISMINUCIÓN DE PESO EN EL GRUPO DM. NÓTESE LA PRESENCIA DE MEGACOLON Y/O ASCITIS Y EL PELO HIRSUTO EN EL GRUPO DM, AUSENTE EN EL GRUPO CTRL. ....	81
FIGURA 22. CARACTERIZACIÓN DEL MODELO DM. (A) CONCENTRACIONES DE GLUCOSA EN SANGRE. (B) GANANCIA DE PESO (C) FRECUENCIA CARDIACA. LOS VALORES SON PRESENTADOS COMO LA MEDIA ± EE, * P <0.05, ** P <0.03, *** P <0.01, N = 7 RATAS POR GRUPO.....	82
FIGURA 23. IMAGEN REPRESENTATIVA DEL ANÁLISIS MORFOLÓGICO DEL FLUJO DE LA ARTERIA PULMONAR (AP) Y EL TIEMPO DE ACELERACIÓN DE LA ARTERIA PULMONAR (TAAP). (A) PATRÓN DE FLUJO TIPO 1 Y TAAP NORMAL EN EL GRUPO CONTROL EN SEMANA 12. (B) MUESCA PROTOSISTOLICA (FLECHA AMARILLA) QUE COINCIDE CON UN PATRÓN DE FLUJO TIPO II Y DISMINUCIÓN DEL TAAP QUE INDICA UN INCREMENTO DE LA PRESIÓN SISTÓLICA DE LA ARTERIA PULMONAR, DEL GRUPO DM EN SEMANA 12. ....	83

- FIGURA 24. INCREMENTO GRADUAL DE LA PRESIÓN SISTÓLICA ARTERIAL PULMONAR (PSAP) EN EL GRUPO DM. LOS VALORES SON PRESENTADOS COMO LA MEDIA  $\pm$  EE, \* P <0.05, \*\* P <0.03, \*\*\* P <0.01, N = 7 RATAS POR GRUPO. .... 84
- FIGURA 25. IMAGEN REPRESENTATIVA DE UN CORTE ECOCARDIOGRÁFICO TRANSVERSAL A NIVEL DE LA BASE DEL CORAZÓN EN MODO B, APLICANDO DOPPLER COLOR EN EL GRUPO DIABÉTICO (B) Y EN EL GRUPO CONTROL (A) EN SEMANA 12. DONDE SE PUEDE DISTINGUIR EN EL GRUPO DM LA PRESENCIA DE REGURGITACIÓN DE LA VÁLVULA PULMONAR (FLECHA AMARILLA). TSVD; TRACTO DE SALIDA DEL VD, VP; VÁLVULA PULMONAR, AO; AORTA. .... 85
- FIGURA 26. CORTE TRANSVERSAL DEL CORAZÓN A NIVEL DE LOS MÚSCULOS PAPILARES, EN MODO M (IZQUIERDA) Y EN MODO B (DERECHA). (A) IMAGEN REPRESENTATIVA EN MODO M DEL GRUPO CTRL A LAS 12 SEMANAS, DONDE SE PUEDEN OBSERVAR LAS PAREDES VENTRICULARES Y EL ESPESOR DEL SIV EN SÍSTOLE Y EN DIÁSTOLE. (B) IMAGEN REPRESENTATIVA EN MODO M DEL GRUPO DM A LAS 12 SEMANAS, DONDE SE PUEDEN OBSERVAR EL AUMENTO DEL ESPESOR DE LA PPVD, EL ESPESOR DE LA PPVI SIN MODIFICACIONES APARENTES Y EL ESPESOR DEL SIV SIN MODIFICACIONES, EN SÍSTOLE Y EN DIÁSTOLE. . 86
- FIGURA 27. REMODELACIÓN PARIETAL BIVENTRICULAR EN EL GRUPO DM. (A) ESPESOR DE LA PARED POSTERIOR DEL VD EN SÍSTOLE. (B) ESPESOR DE LA PARED POSTERIOR DEL VD EN DIÁSTOLE. (C) ESPESOR DE LA PARED POSTERIOR DEL VI EN SÍSTOLE. (D) ESPESOR DE LA PARED POSTERIOR DEL VI EN DIÁSTOLE. (E) (1) EJE LONGITUDINAL, (2) EJE TRANSVERSAL, A; PLANO SAGITAL, B, PLANO TRANSVERSAL, C; PLANO FRONTAL, (IMAGEN MODIFICADA DE GARCÍA, ET AL. 2004). (F) CORTE TRANSVERSAL DE CORAZÓN Y ESPESORES DE LAS PAREDES VENTRICULARES DEL GRUPO CTRL Y EL GRUPO DM. LOS VALORES SON PRESENTADOS COMO LA MEDIA  $\pm$  EE, \* P <0.05, \*\* P <0.03, \*\*\* P <0.01, N = 7 RATAS POR GRUPO. .... 88
- FIGURA 28. CORTE TRANSVERSAL DEL CORAZÓN A NIVEL DE LOS MÚSCULOS PAPILARES, EN MODO M (IZQUIERDA) Y EN MODO B (DERECHA). (A) IMAGEN REPRESENTATIVA EN MODO M DEL GRUPO CTRL A LAS 12 SEMANAS, DONDE SE PUEDEN OBSERVAR LOS DIÁMETROS INTERNOS VENTRICULARES EN SÍSTOLE Y EN DIÁSTOLE. (B) IMAGEN REPRESENTATIVA EN MODO M DEL GRUPO DM A LAS 12 SEMANAS, DONDE SE PUEDEN OBSERVAR EL AUMENTO DEL DIÁMETRO INTERNO DEL VD Y LA REDUCCIÓN DEL DIÁMETRO INTERNO DEL VI EN SÍSTOLE Y EN DIÁSTOLE. .... 89
- FIGURA 29. REMODELACIÓN EN EL DIÁMETRO BIVENTRICULAR EN EL GRUPO DM. (A) DIÁMETRO INTERNO DEL VD EN SÍSTOLE. (B) DIÁMETRO INTERNO DEL VD EN DIÁSTOLE. (C) DIÁMETRO INTERNO DEL VI EN SÍSTOLE. (D) DIÁMETRO INTERNO DEL VI EN DIÁSTOLE. (E) (1) EJE LONGITUDINAL, (2) EJE TRANSVERSAL, A; PLANO SAGITAL, B, PLANO TRANSVERSAL, C; PLANO FRONTAL, (IMAGEN MODIFICADA DE GARCÍA, ET AL. 2004). (F) CORTE TRANSVERSAL DE CORAZÓN, Y DIÁMETROS DE LOS VENTRÍCULOS DEL GRUPO CTRL Y EL GRUPO DM. LOS VALORES SON PRESENTADOS COMO LA MEDIA  $\pm$  EE, \* P <0.05, \*\* P <0.03, \*\*\* P <0.01, N = 7 RATAS POR GRUPO. .... 91
- FIGURA 30. SUPERIOR, CORTE TRANSVERSAL DEL CORAZÓN A NIVEL DE LOS MÚSCULOS PAPILARES EN MODO B. IMAGEN REPRESENTATIVA EN MODO B DEL GRUPO CTRL A LAS 12 SEMANAS, EN SÍSTOLE (A) Y EN DIÁSTOLE (B). DONDE SE PUEDEN OBSERVAR AL VD CÓNCAVO (FORMA DE MEDIALUNA), AL SIV CÓNCAVO HACIA EL VD Y CONVEXO HACIA EL VI, Y POR ÚLTIMO VI CONVEXO (FORMA DE CHAMPIÑÓN), ADEMÁS DE UNA RELACIÓN DEL IE (A/B) DE 1 APROXIMADAMENTE. INFERIOR, CORTE TRANSVERSAL DEL CORAZÓN A NIVEL DE LOS MÚSCULOS PAPILARES EN MODO B. IMAGEN REPRESENTATIVA EN MODO B DEL GRUPO DM A LAS 12 SEMANAS, EN SÍSTOLE (C) Y EN DIÁSTOLE (D). DONDE SE PUEDEN OBSERVAR QUE EL VD HA PERDIDO SU CARACTERÍSTICA CÓNCAVA (FORMA DE MEDIALUNA), AL SIV RECTO Y AL VI EL CUAL HA PERDIDO SI CARACTERÍSTICA CONVEXA (FORMA DE CHAMPIÑÓN), ADEMÁS DE UNA RELACIÓN DEL IE SUPERIOR A 1 APROXIMADAMENTE. .... 93
- FIGURA 31. EL IE SISTÓLICO Y DIASTÓLICO AUMENTÓ EN EL GRUPO DM, DEBIDO A LA RECTIFICACIÓN DEL SIV. (A) ÍNDICE DE EXCENTRICIDAD SISTÓLICO Y (B) ÍNDICE DE EXCENTRICIDAD DIASTÓLICO. (C) CORTE ECOCARDIOGRÁFICO TRANSVERSAL DEL CORAZÓN QUE EJEMPLIFICA EL IE DEL GRUPO CTRL (A/B). (D) CORTE TRANSVERSAL DEL CORAZÓN QUE EJEMPLIFICA EL IE (A/B) DEL GRUPO CTR Y EL GRUPO DM. LOS

VALORES SON PRESENTADOS COMO LA MEDIA $\pm$ EE, * P <0.05, ** P <0.03, *** P <0.01, N = 7 RATAS POR GRUPO. ....	95
FIGURA 32. SUPERIOR, CORTE LONGITUDINAL DEL CORAZÓN DE 4 CÁMARAS EN MODO B. IMAGEN REPRESENTATIVA EN MODO B DEL GRUPO CTRL A LAS 12 SEMANAS, EN SÍSTOLE (A) Y EN DIÁSTOLE (B). DONDE SE PUEDE OBSERVAR UN ACORTAMIENTO ADECUADO DEL VD Y POR TANTO UN VOLUMEN SISTÓLICO Y FRACCIÓN DE EYECCIÓN INALTERADOS. INFERIOR, CORTE LONGITUDINAL DEL CORAZÓN DE 4 CÁMARAS EN MODO B. IMAGEN REPRESENTATIVA EN MODO B DEL GRUPO DM A LAS 12 SEMANAS, EN SÍSTOLE (C) Y EN DIÁSTOLE (D). SE PUEDE OBSERVAR UNA DISFUNCIÓN CONTRÁCTIL DEL VD Y POR TANTO UNA DISMINUCIÓN EN EL VOLUMEN SISTÓLICO Y FRACCIÓN DE EYECCIÓN.....	98
FIGURA 33. DETERMINACIÓN DE LA FUNCIÓN SISTÓLICA DEL VD, PRESENTANDO DISFUNCIÓN SISTÓLICA DEL VD. (A) FRACCIÓN DE EYECCIÓN DEL VD. (B) VOLUMEN SISTÓLICO DEL VD. (C) FRACCIÓN DE ACORTAMIENTO DEL VD. (D) FRACCIÓN DE ACORTAMIENTO DEL ÁREA DEL VD. LOS VALORES SON PRESENTADOS COMO LA MEDIA $\pm$ EE, * P <0.05, ** P <0.03, *** P <0.01, N = 7 RATAS POR GRUPO. ....	102
FIGURA 34. DETERMINACIÓN DE LA FUNCIÓN SISTÓLICA DEL VD, PRESENTANDO UNA FUNCIÓN SISTÓLICA VENTRICULAR IZQUIERDA PRESERVADA. (A) FRACCIÓN DE EYECCIÓN DEL VI. (B) VOLUMEN SISTÓLICO DEL VI. (C) GASTO CARDIACO, GC. (D) FRACCIÓN DE ACORTAMIENTO DEL VI. LOS VALORES SON PRESENTADOS COMO LA MEDIA $\pm$ EE, * P <0.05, ** P <0.03, *** P <0.01, N = 7 RATAS POR GRUPO.....	106
FIGURA 35. FLUJO DE LA VÁLVULA MITRAL OBTENIDO MEDIANTE DOPPLER PULSADO E ÍNDICE DE TEI. IMAGEN REPRESENTATIVA EN SEMANA 12 DEL GRUPO CONTROL (A) Y DEL GRUPO DIABÉTICO (B). SE PUDE OBSERVAR EL INCREMENTO DEL ÍNDICE DE TEI (IC), EN EL GRUPO DM AUSENTE EN EL GRUPO CTRL. TCIV: TIEMPO DE CONTRACCIÓN ISOVOLUMÉTRICA, TRIV: TIEMPO DE RELAJACIÓN ISOVOLUMÉTRICA Y TE: TIEMPO DE EYECCIÓN.....	107
FIGURA 36. INCREMENTO DEL RIESGO DE IC. ÍNDICE DE TEI. LOS VALORES SON PRESENTADOS COMO LA MEDIA $\pm$ EE, * P <0.05, ** P <0.03, *** P <0.01, N = 7 RATAS POR GRUPO. ....	108

## ÍNDICE DE TABLAS Y CUADROS

ECUACIÓN 1. REPRESENTA LA LEY DE LAPLACE, DONDE T= TENSIÓN; P= PRESIÓN; R= RADIO Y E= ESPESOR.	28
TABLA 1. DIAGRAMA DE TRABAJO.	75
TABLA 2. ECUACIONES PARA PARÁMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS.	78
TABLA 3. EL ESIV DEL GRUPO DM, EN SÍSTOLE Y EN DIÁSTOLE, SE MANTUVO SIN MODIFICACIONES.	92
TABLA 4. EL DIÁMETRO-VP Y LA CIRCUNFERENCIA-VP SE MANTUVIERON SIN MODIFICACIONES ENTRE LOS GRUPOS EN EL ESTUDIO.	96
TABLA 5. EL H/R SE MANTUVO SIN CAMBIOS ENTRE LOS GRUPOS EN TODO EL ESTUDIO.	96
TABLA 6. VOLUMEN DIASTÓLICO Y SISTÓLICO FINAL DEL VD DE RATAS DIABÉTICAS (DM) AUMENTÓ EN COMPARACIÓN CON LOS CONTROLES (CTRL).	100
TABLA 7. VOLUMEN DIASTÓLICO Y SISTÓLICO FINAL DEL VI DE RATAS DIABÉTICAS (DM) DISMINUYÓ EN COMPARACIÓN CON LOS CONTROLES (CTRL).	104

## LISTA DE ABREVIATURAS

1A - Diabetes inmunomediada  
1B - Diabetes idiopática  
5HT - Serotonina  
5HTT - Transportador de la 5HT  
Acetil CoA - Acetil coenzima A  
AD - Aurícula derecha  
ADA - Asociación Americana de Diabetes  
ADP - Adenosín difosfato  
AGEs - Productos finales de la glicación avanzada  
AGL - Ácidos grasos libres  
ALAT - Departamento de Circulación Pulmonar de la Asociación Latinoamericana de Tórax  
AO - Arteria aorta  
AP - Arteria pulmonar  
A-S - Antero-superior  
ATP - Adenosín trifosfato  
AV - Auriculo ventricular  
BMPR2 - Proteína morfogenética ósea.  
Ca<sup>2+</sup> - Calcio  
CAD - Cetoacidosis diabética  
cAMP - Adenosín monofosfato cíclico  
CAP - Cerclaje de la arteria pulmonar  
CCD - Cateterismo cardíaco derecho  
CF6 - Factor de acoplamiento 6  
cGMP - Monofosfato de guanosina cíclico  
CHD - Enfermedad coronaria  
cHDL - Lipoproteínas de alta densidad  
cLDL - Colesterol de las lipoproteínas de baja densidad  
cLDL - Colesterol LDL  
CMLV - Célula del músculo liso vascular  
COX-2 - Ciclooxygenasa 2  
CP - Circulación pulmonar  
DBP - Displacia broncopulmonar  
DIVD s y d - Diámetro interno del ventrículo derecho en sístole y en diástole  
DIVI s y d - Diámetro interno del ventrículo izquierdo en sístole y en diástole  
DM - Diabetes Mellitus  
DMG - Diabetes mellitus gestacional  
DT1 - Diabetes tipo 1  
DT2 - Diabetes tipo 2  
ECAE - Enfermedad cardiovascular aterosclerótica  
ECO - Ecocardiografía  
ECV - Enfermedades cardiovasculares  
eNOS - ON sintasa  
EPPVD s y d - Espesor de la pared posterior del ventrículo derecho en sístole y en diástole

EPPV s y d - Espesor de la pared posterior del ventrículo izquierdo en sístole y en diástole  
ERO - Especies reactivas de oxígeno  
EROS - Especies reactivas de oxígeno  
ESIV s y d - Espesor del septo interventricular en sístole y en diástole  
ESRD - Enfermedad renal en etapa terminal  
ET - Endotelina  
ETP - Enfermedad tromboembólica pulmonar  
FAA VD- Fracción de acortamiento del área del ventrículo derecho  
FAVD- Fracción de acortamiento del ventrículo derecho  
FAVI – Fracción de acortamiento del ventrículo izquierdo  
FC - Frecuencia cardíaca  
FCEV - Factor de crecimiento derivado de endotelio vascular  
FD - Función diastólica  
FEVD - Fracción de eyección del VD  
FEVI - Fracción de eyección del VI  
FS - Función sistólica  
FTCB - Factor transformador de crecimiento beta  
FVD - falla cardíaca del VD  
GAD - Anticuerpos anti glutamato decarboxilasa  
GAD - Glutamato decarboxilasa  
GC - Gasto cardíaco  
GLP-1 - Péptido similar al glucagón tipo 1  
Glut 1 - Transportador de glucosa tipo 1  
Glut 4 - Transportador de glucosa tipo 4  
h/r - Índice parietal relativo  
HAP - Hipertensión arterial pulmonar  
HAPI - HAP idiopática  
HAS - Hipertensión arterial sistémica  
HP - Hipertensión pulmonar  
HPP - Hipertensión pulmonar primaria  
HVP - Hipertensión venosa pulmonar  
IA-2 - Tirosina fosfatasas  
IA-2b - Tirosina fosfatasas  
IC - Insuficiencia cardíaca  
IE - Índice de excentricidad  
IFN- $\gamma$  - Interferón gamma  
IL-1 - Interleucina 1  
IL-1 $\beta$  - Interleucina 1 beta  
IL-6 - Interleucina 6  
ILGF-1 - Factor de crecimiento similar a la insulina  
IMC - Masa corporal  
IRS-1 - Sustrato del receptor de la insulina 1  
IVD - Insuficiencia ventricular derecha  
L-NAME -  $\omega$ -nitro-L-arginina metil éster  
M - postero-inferior o mural  
MCD - Miocardiopatía diabética

MCT - Monocrotalina  
MP - Músculos papilares  
NAC - Neuropatía diabética cardiaca  
NAD<sup>+</sup> - Dinucleótido de nicotinamida y adenina  
NADPH - Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato  
NF-k β - Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas  
O<sub>2</sub> - Oxígeno  
O-Glc-NAc - O-GlucosilNAcetilación  
OMS - Organización Mundial de la Salud  
ON - Óxido nítrico  
PA - Potencial de acción  
PAP – Presión arterial pulmonar  
PC - Prostaciclina  
PCP - Presión capilar pulmonar  
PDAP – Presión diastólica de la AP  
PDGF - Factor de crecimiento derivado de plaquetas  
PFD - Presión de fin de diástole  
PIV - Péptido intestinal vasoactivo  
PKC - Proteína quinasa C  
PMAP - Presión media de la AP  
PPARγ) - Receptor gamma activado por proliferador de peroxisoma (  
PSAP - Presión sistólica de la AP  
PSVD - Presión sistólica del VD  
RELAHP - Registro Latinoamericano de Hipertensión Pulmonar  
RMC - Resonancia Magnética Cardíaca  
RMC - Resonancia magnética cardiovascular  
RS - Retículo sarcoplásmico  
RT - Regurgitación tricúspidea  
RT - Regurgitación tricúspidea  
RVD - Remodelación ventricular derecha  
RVP - Resistencia vascular pulmonar  
S - Septal (S)  
SA - Nodo sinusal  
SGLT2 - Cotransportador de sodio-glucosa 2  
SHR - Ratas espontáneamente hipertensas  
SIA - Tabique (septum) interauricular  
SIEG - Potenciación de la secreción de insulina estimulada por glucosa  
SIV - Tabique (septum) interventricular  
SSF - Solución salina fisiológica  
STZ - Estreptozotocina  
TAAP - Tiempo de aceleración del flujo de la arteria pulmonar  
Tc - Troponina C  
TCIV - Tiempo de contracción isovolumétrica  
TE - Tiempo de eyección  
TGF-β - Factor de crecimiento transformante- β  
TNF-α – Factor de necrosis tumoral alfa

TRIV - Tiempo de relajación isovolumétrica  
VCS - Vena cava superior  
VCSI - Vena cava inferior  
VD - Ventriculo derecho  
VDF - Volumen diastólico final  
VDF VD - Volumen diastólico final del ventrículo derecho  
VDF VI - Volumen diastólico final del ventrículo izquierdo  
VI - Ventriculo izquierdo  
VLDL - Lipoproteína de muy baja densidad  
VM - Válvula mitral o bicúspide  
VMVD - Volumen del miocardio del VD  
VMVI - Volumen del miocardio del VI  
VP - Válvula pulmonar  
VS - Volumen sistólico  
VSF - Volumen sistólico final  
VSF VD - Volumen sistólico final del ventrículo derecho  
VSF VI - Volumen sistólico final del ventrículo izquierdo  
VSVD - Volumen sistólico del ventrículo derecho  
VSVI - Volumen sistólico del ventrículo izquierdo  
VT - Válvula tricúspide  
ZnT8 - Transportador de zinc 8

## CAPITULO I

### 1. INTRODUCCIÓN

La diabetes es un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia como resultado de defectos en la secreción de insulina, la acción de la insulina o ambas. Por otro lado, se ha comprobado en estudios epidemiológicos que los pacientes diabéticos tienen un mayor riesgo a desarrollar complicaciones micro y macrovasculares, de las cuales las enfermedades cardiovasculares (ECV) son las cuales siguen siendo la principal causa de muerte al rededor del mundo (OMS, 2016).

Por otro lado, la prevalencia del remodelamiento del ventrículo izquierdo (VI) en pacientes diabéticos es importante, sin embargo, existe poca información sobre el impacto de la diabetes en la estructura y función del ventrículo derecho (VD). Recientemente, se ha incrementado el interés en el estudio del VD, debido su importancia en la insuficiencia cardiaca y a que la función del VD es el principal predictor del pronóstico en enfermedades que involucran una sobrecarga de presión o volumen (Ho y Nihoyannopoulos, 2006)

Es importante destacar que la respuesta del VD a la DM no debe extrapolarse a partir de experimentos del VI, ya que, a pesar de la estrecha proximidad del VD al VI, la embriología, la estructura y la función de ambos es distinta. El remodelamiento y la disfunción del VD es un proceso complejo que involucra cambios estructurales, hemodinámicos, histopatológicos y genéticos. El proceso puede ser multifactorial y se encuentra con frecuencia en diversos estados patológicos tales como la DM, hipertensión arterial pulmonar (HAP), IC, e infarto del miocardio. Sin embargo, sólo recientemente se ha comenzado a entender que la DM es un factor que predispone a HAP (Grinnan et al., 2016).

## 2. MARCO TEÓRICO

### 2.1 Anatomía del sistema cardiovascular

#### 2.1.1 Configuración externa de corazón: Situación, forma y posición

El sistema cardiovascular está formado por un órgano central, el corazón, y un sistema de conductos vasculares. El corazón se sitúa en la parte central del tórax, lateralizado hacia la izquierda en un espacio denominado mediastino medio, y envuelto en un saco serofibroso, el pericardio, que lo separa de las estructuras adyacentes y le permite libertad de movimientos, la hoja fibrosa externa del pericardio, pericardio fibroso, establece los límites de esta región (Tresguerres et al., 2009). Detrás de ellos se encuentra el mediastino posterior, por delante una región muy pequeña donde emergen los grandes vasos del corazón llamada mediastino anterior y por arriba el mediastino superior (San Mauro, 2013).

La forma del corazón varía continuamente durante los movimientos de contracción y relajación, pero para su descripción lo consideramos como una pirámide formada por una base y un vértice (ápice), dos ejes y sus planos y cuatro caras (García et al., 2004). La base está orientada hacia arriba, atrás y a la derecha, es el lugar de entrada de los troncos venosos, y está formada principalmente por la aurícula izquierda con menor contribución de la aurícula derecha. El ápice del corazón está orientado hacia abajo, a la izquierda y adelante, corresponde al ventrículo izquierdo y se localiza a nivel del quinto espacio intercostal izquierdo (Tresguerres et al., 2009).

El eje longitudinal o largo del corazón, línea que lo atraviesa desde la mitad de la base al vértice, es oblicuo hacia abajo, adelante y a la izquierda. Y paralelo a este eje, se encuentran los planos sagital y frontal (Rouvière y Delmas, 2005).

El eje transversal o corto se encuentra perpendicular al eje longitudinal, y paralelo a este se encuentra el plano transversal, (Fig. 1) (García et al., 2004). Las caras del corazón se nombran según las estructuras con las que se relacionan. La *cara anterior* o

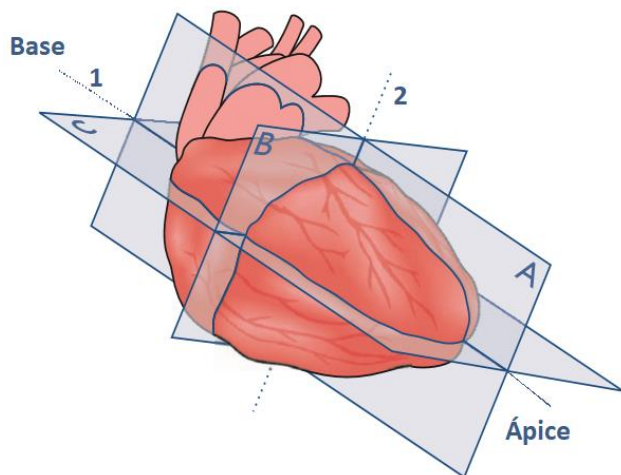


Figura 1. Ejes y planos del corazón. (1) Eje longitudinal, (2) eje transversal, (A) plano sagital, (B) plano transversal, (C) plano frontal, (Imagen modificada tomada de García et al., 2004).

*esternocostal*, está formada principalmente por el ventrículo derecho (VD) (Tresguerres et al., 2009). En la parte más alta de esta cara se observan de derecha a izquierda; la llegada de la vena cava superior (VCS) a la aurícula derecha (AD), la orejuela de la AD que cubre parte de la aorta ascendente, el tronco de la arteria pulmonar (AP) y la orejuela de la aurícula izquierda (AI) (San Mauro, 2013).

La *cara pulmonar derecha*, está compuesta por las estructuras afines a la AD (Tresguerres et al., 2009). En la parte superior de esta cara se observa la desembocadura de la VCS. En la región media de la cara lateral derecha se encuentran (desde la columna al esternón; el cuerpo de la AD, el surco terminal es una fosa vertical que se dirige desde el borde anterior del a VCS hasta el borde anterior de la vena cava inferior (VCI). Se corresponde a la cresta terminal de la cavidad de la AD (véase configuración interna); y separa la AD de, la orejuela de la AD que va a proyectarse hacia la cara anterior (San Mauro, 2013).

La *cara pulmonar izquierda*, compuesta casi en su totalidad por el VI (Tresguerres et al., 2009), hacia atrás (hacia la columna) se observa el surco auriculo-ventricular izquierdo donde discurre la arteria circunfleja y el seno venoso. Hacia arriba se encuentra la base de implantación de la orejuela izquierda (su vértice se observa desde la cara anterior). Hacia atrás y arriba se observa el borde izquierdo de la AI con sus venas pulmonares pulmonares izquierdas superior e inferior (San Mauro, 2013).

La *cara inferior o diafragmática*, debe su nombre al hecho que se encuentra apoyado sobre la cara superior del diafragma. Las estructuras que estrictamente conforman esta cara son; el VI, (Tresguerres et al., 2009), que representa la mayor parte de esta cara (2/3), y el VD (1/3); y entre ellos el surco interventricular posterior que aloja una rama de la coronaria derecha, la descendente posterior (San Mauro, 2013).

La *cara posterior*: El elemento principal de esta cara es la aurícula izquierda (AI), por tal motivo se la conoce también como aurícula posterior. Se encuentra en un plano un más alto que el VI (la AI es como una mochila que lleva el VI). Sobre su lateral izquierdo llegan las dos venas pulmonares izquierdas, superior e inferior. Sobre su lateral derecho, pero en un plano anterior se encuentra el borde posterior de la AD con la llegada de las dos venas cavas superior e inferior. La cara posterior, se compone principalmente de la AI, por tal motivo se la conoce también como aurícula posterior. Se encuentra en un plano un más alto que el VI. Sobre su lateral izquierdo llegan las dos venas pulmonares izquierdas, superior e inferior. Sobre su lateral

derecho, pero en un plano anterior se encuentra el borde posterior de la AD con la llegada de las dos venas cavas superior e inferior (San Mauro, 2013).

La *cara superior o pediculada*, corresponde a la emergencia de los grandes vasos (por esa razón se la conoce como cara pedicular). La AP y la aorta (AO), tienen su emergencia del lado opuesto del ventrículo que las origina. Así en un plano más anterior la AP se dirige hacia la izquierda y la AO en un plano horizontal en una ubicación central se dirige hacia la derecha. Por lo tanto, la relación entre ambas nunca es paralela sino transversal. La AO es vertical y central; la AP es horizontal anterior y en un plano algo más alto que la válvula aórtica. Esta relación es importante para el diagnóstico de algunas cardiopatías congénitas en que ambas arterias son paralelas (transposición de los grandes vasos) (San Mauro, 2013).

Es de destacar que en la rata las mediciones de las estructuras cardiacas (Krinke, 2000) promedio; como el grosor de la pared del VI, el diámetro telediastólico y telesistólico, y la raíz aórtica y el diámetro de AI; son aproximadamente 1/10 de los informados en seres humanos (Krinke, 2000).

### **2.1.2 Configuración interna del corazón: cavidades y vasos sanguíneos**

El corazón es un tubo valvulado con cámaras sometidas a muy diferentes regímenes de presiones. Durante un periodo del desarrollo las cámaras se encuentran comunicadas (San Mauro, 2013). Cada una de estas características se ven reflejadas en la configuración interna de sus cámaras (el espesor parietal, el complejo valvular, las fosas y paredes formadas tardíamente), debido al mecanismo de adaptación hipertrófico normal de corazón (crecimiento) durante el desarrollo del individuo (Nadal-Ginard, 2001).

Las aurículas forman la base del corazón, son cámaras que contribuyen al llenado ventricular durante el ciclo cardíaco y a diferencia de los ventrículos trabajan a baja presión. Sus paredes son delgadas y elásticas, su interior es liso salvo en algunas zonas que presentan pequeñas columnas musculares llamadas músculos pectíneos. El tabique (septum) interauricular (SIA) separa ambas aurículas, se sitúa oblicuamente, de modo que la aurícula derecha ocupa una posición más anterior que la aurícula izquierda. Por otra parte, los ventrículos se sitúan delante de las aurículas y se extiende desde la unión AV, hacia la izquierda, hasta el ápex. Tienen forma piramidal con el vértice orientado hacia la punta del corazón (Tresguerres et al., 2009). Sus paredes son más gruesas que las de las aurículas y en su cara interna presentan salientes

musculares denominados trabéculas carnosas. Los músculos papilares (MP) son trabéculas de forma cónica en cuyo vértice se fijan pequeñas cuerdas tendinosas de las válvulas auriculoventriculares. El tabique (septum) interventricular (SIV) separa ambos ventrículos. Debido a la curvatura del tabique ventricular en el corazón normal, el VD se encuentra envolviendo al VI. En un corte transversal su cara izquierda es cóncava y completa la forma circular del VI, mientras su cara derecha convexa determina la forma de medialuna del VD. La parte superior del tabique, porción membranosa, está formada por tejido conjuntivo; la parte inferior, porción muscular, es músculo cardíaco, representa nueve décimas partes del tabique y su espesor aumenta de arriba hacia abajo. La porción membranosa del tabique no es totalmente interventricular, su parte más alta se encuentra entre el VI y la AD (Tresguerres et al., 2009). Para describir la configuración interna del corazón seguiremos la dirección de la circulación, es decir comenzaremos por la aurícula derecha el sistema de la válvula tricúspide, el ventrículo derecho, el sistema valvular pulmonar, la aurícula izquierda, el sistema de la válvula mitral, el ventrículo izquierdo y el sistema valvular aórtico (San Mauro, 2013).

La *aurícula derecha* (AD), está formada por una cavidad principal y un divertículo, la orejuela, que se prolonga hacia delante. La pared interna de la AD es lisa en su parte posterior, el seno venoso, donde desembocan las venas cavas, y rugosa en su parte anterior debido a la presencia de músculos pectíneos. El límite entre ambas zonas lo marca un reborde muscular llamado cresta terminal. La AD, recibe sangre de todo el organismo mediante la apertura de los orificios de las venas cavas superior e inferior, del seno coronario y de las venas cardíacas mínimas. La vena cava superior, recoge la sangre de la mitad superior del cuerpo y gran parte del dorso, y desemboca en la parte superior de la AD, su agujero carece de válvula. La vena cava inferior, drena la sangre de la mitad inferior del cuerpo y desemboca en la parte inferior de la AD. Su orificio está provisto de la válvula de Eustaquio, un pliegue delgado insuficiente para impedir el reflujo de sangre venosa. El seno coronario, vierte la mayor parte de la sangre venosa procedente del corazón y se sitúa en la parte posterior del surco coronario. Su orificio está situado delante del orificio de la vena cava inferior y se encuentra protegido por la válvula de Thebesio o válvula del seno coronario, una válvula rudimentaria sin función. Las venas cardíacas mínimas llevan sangre de la pared cardíaca, vierten mediante pequeños orificios dispersos. Desde la AD la sangre pasa al VD a través del orificio auriculo ventricular (AV) derecho ocupado por la válvula tricúspide (VT) (Tresguerres et al., 2009).

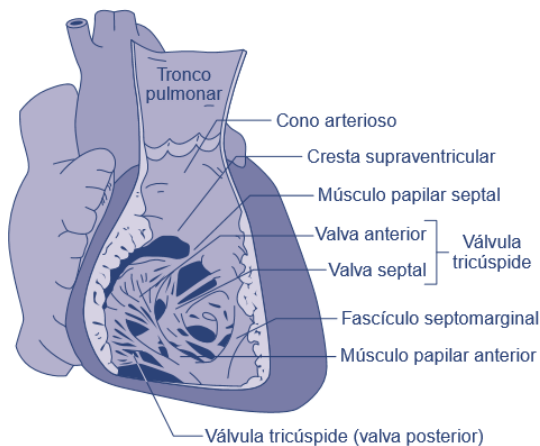


Figura 2. Ventrículo derecho (VD) y sus estructuras (Imagen tomada de Tresguerres et al., 2009).

El *ventrículo derecho* (VD), se encuentra situado inmediatamente detrás del esternón, por lo cual es la cámara cardíaca que se sitúa más anteriormente. También marca el borde inferior de la silueta cardíaca. En contraste con la forma casi cónica del VI, el VD tiene una forma más triangular cuando se ve desde el frente y se curva sobre el VI, (Fig. 2). Cuando se ve desde el vértice, el borde derecho del VD es filoso, formando el margen agudo del

corazón. En la sección transversal, la cavidad tiene forma de una media luna. La cavidad de la cámara puede ser descrita en tres componentes; el tracto de entrada, la porción trabecular apical, y el tracto de salida, como se sugiere por Goor y Lillehei (Goor y Lillehei, 1975). El componente trabecular apical es el que permite la distinción morfológica directa entre los ventrículos derecho e izquierdo. Las trabeculaciones musculares en la parte apical del VD son más gruesas que las del VI las cuales muestran un patrón entrecruzado. En ambos ventrículos, la pared en la punta del vértice es notablemente delgada (Ho y Nihoyannopoulos, 2006).

El tracto de entrada del VD es la porción de la base donde se encuentra el anillo AV que contiene la VT, se extiende desde la unión AV marcada por la HingeLine de la VT, hasta las inserciones de los MP en las paredes ventriculares. La VT tiene tres valvas: septal (S), antero-superior (A-S) y postero-inferior o mural (M). La valva S se distingue mucho mejor ya que tiene múltiples cuerdas tendinosas que la unen directamente al SIV (Ho y Nihoyannopoulos, 2006). Los MP presentes en esta porción se denominan septal (medial), anterior y posterior. También se encuentran numerosas trabéculas carnosas, la trabécula septomarginal es una cresta muscular que marca el límite inferior del tracto de entrada y contiene una rama del sistema de conducción del corazón (Tresguerres et al., 2009).

Después del VD, la sangre pasa hacia la AP donde se encuentra la válvula pulmonar (VP), la cual está separada de la VT por un pliegue muscular denominado ventriculoinfundibular. Este pliegue forma la cresta supraventricular en su margen septal, donde se inserta entre las extremidades anterior y posterior de la trabeculación septomarginal. Desde su margen septal, el pliegue continúa hacia arriba en el infundíbulo subpulmonar el tracto de salida del VD. La pared

antero-superior del VD, completa el tubo muscular conocido como infundíbulo subpulmonar que conduce a la VP. El infundíbulo levanta la VP y la separa del tabique ventricular. El infundíbulo subpulmonar generalmente está libre de trabeculaciones musculares. Sin embargo, proximalmente no existe una demarcación clara entre el tracto de salida y la porción trabecular apical ya que con frecuencia se encuentran trabeculaciones que van desde el tabique hasta la pared posterior. Las válvulas semilunares pulmonar y aórtica constan de tres valvas cada una; derecha, izquierda y posterior para la válvula aórtica, y anterior, derecha e izquierda para la pulmonar (Ho y Nihoyannopoulos, 2006).

La curvatura del tabique ventricular coloca al tracto de salida antero-cefálico del VD a la del VI que resulta en una relación "cruzada" entre las salidas del VD y el VI. Por otro lado, la musculatura del infundíbulo subpulmonar sobrepone la VP sobre el tabique ventricular para situarla como la más superior de las válvulas cardíacas (Fig. 3A). El ápice del VD es con frecuencia inferior al del VI (Ho y Nihoyannopoulos, 2006). Las válvulas semilunares pulmonar y aórtica constan de tres valvas cada una; derecha, izquierda y posterior para la válvula aórtica, y anterior, derecha e izquierda para la pulmonar (Fig. 3B) (Tresguerres et al., 2009).

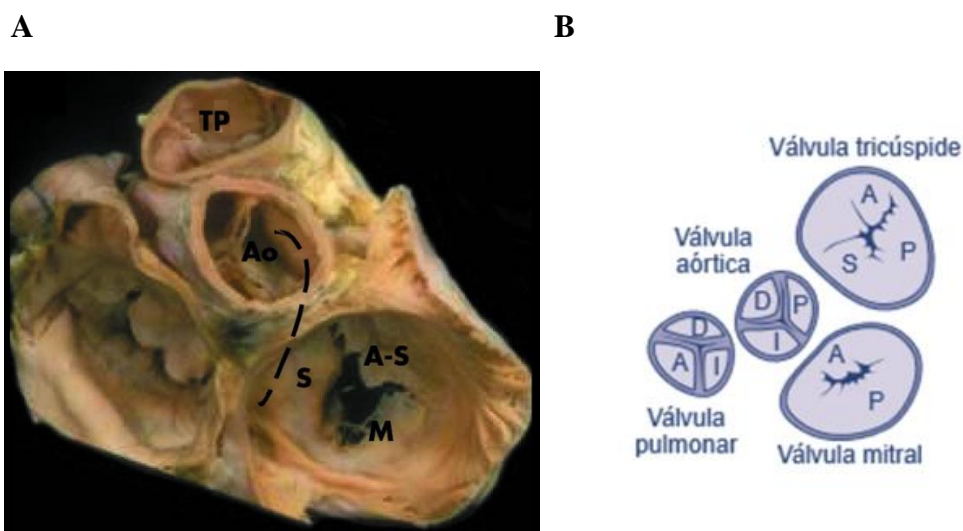


Figura 3. Válvulas cardíacas y sus valvas. (A) Esta disección de la base cardíaca muestra la ubicación central de la válvula aórtica, entre las válvulas mitral y tricúspide, y detrás de la válvula pulmonar. La línea discontinua marca el tabique ventricular curvado. Las valvas de la válvula tricúspide se designan septal (S), antero-superior (A-S) y mural (M) (Ho y Nihoyannopoulos, 2006). (B) Imagen representativa de las válvulas cardíacas y sus valvas, D: derecha, I: izquierda, A: anterior, P: posterior, S: septal (Imagen tomada de Tresguerres et al., 2009).

La aurícula izquierda (AI), es la cavidad cardíaca más posterior, forma la mayor parte de la base del corazón y por detrás se relaciona con el esófago. Tiene una forma irregularmente

redondeada, se continúa hacia fuera con la orejuela izquierda, única zona de la AI que tiene músculos pectíneos. En su cara posterior desembocan cuatro venas pulmonares sin válvulas, dos procedentes de cada pulmón. El SIA muestra una depresión ovalada que se corresponde por su posición con la fosa oval de la AD. Comunica con el VI por el agujero AV izquierdo protegido por la válvula mitral (VM) o bicúspide (Tresguerres et al., 2009).

El *ventrículo izquierdo* (VI), tiene las paredes más gruesas del corazón debido a que impulsa la sangre a las arterias sistémicas de presión elevada. Presenta dos MP, anterior y posterior (Fig.

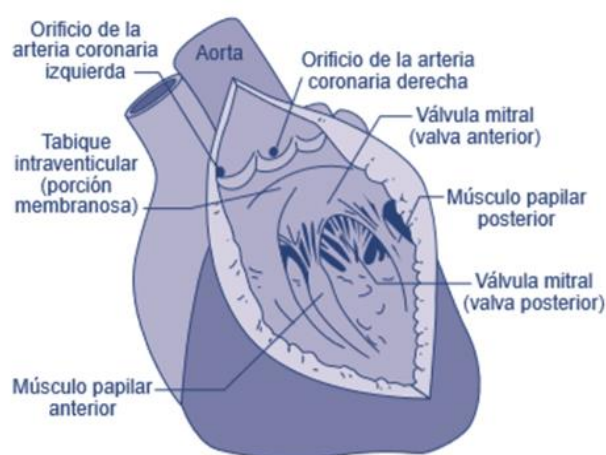


Figura 4. Ventrículo izquierdo (VI) y sus estructuras (Imagen tomada de Tresguerres, et al. 2009).

4). Es una estructura cónica, con su vértice hacia abajo, la base está formada por el orificio AV y aórtico, ambos provistos de sus correspondientes válvulas (Fig. 3). Al igual que en el VD, en el izquierdo consideramos una cámara de entrada trabeculada que recibe sangre de la AI y una cámara de salida o vestíbulo aórtico, de paredes lisas, situada entre el tabique y la valva anterior de la válvula M que dirige la sangre hacia el orificio aórtico (Guyton y Hall, 2011).

## 2.2 Fisiología del sistema cardiovascular

### 2.2.1 Propiedades de la célula miocárdica (cardiomiocito)

La actividad cardíaca es una secuencia de eventos que es regulada por cinco propiedades de las células miocárdicas (Dvorkin y Cardinali, 1975). Esta es iniciada y dirigida por estímulos eléctricos que se originan en el nódulo sinusal (automatismo o cronotropismo), y se propagan (conductividad o dromotropismo) como potencial de acción (PA) de membrana (excitabilidad o batmotropismo) a través del sistema de conducción formado por el nódulo auriculoventricular, el haz de His y el sistema de Purkinje (López et al., 2009). El PA de membrana es un estímulo eléctrico despolarizante que requiere la maquinaria contráctil (sarcómero) de los cardiomiocitos para ponerse en marcha (contractilidad o inotropismo). Llevándose este evento primero a las aurículas y luego a los ventrículos lo que permite la contracción en secuencia de las cavidades

cardíacas. Por último, la actividad cardiaca finaliza con la relajación o el lusitropismo del musculo cardiaco (Dvorkin y Cardinali, 1975).

Los fenómenos eléctricos que inician la contracción muscular se producen en la membrana sarcoplásmica, pero las proteínas que constituyen la maquinaria contráctil se encuentran en el interior de la célula. El elemento que acopla estos dos fenómenos es el  $\text{Ca}^{2+}$ . Las fibras cardíacas contienen una concentración elevada de  $\text{Ca}^{2+}$ ; sin embargo, este no se encuentra libre en el citoplasma y no está disponible para la contracción, sino ligado a algunas estructuras, como el núcleo, las mitocondrias, y en especial en las cisternas del retículo sarcoplásmico (RS) (Lossnitzer et al., 1983).

La contracción muscular se inicia con el disparo de un PA en la membrana que se conduce a lo largo de la fibra y permite la entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  a la célula; sin embargo, el  $\text{Ca}^{2+}$  que ingresa a través de la membrana no llega al RS, por lo que la membrana cuenta con el sistema de túbulos T (invaginaciones de la membrana). Al llegar el PA a esta estructura abre canales activos de  $\text{Ca}^{2+}$  (de tipo L) que permiten el ingreso de este ion hacia la célula miocárdica, pero ahora adyacente a las cisternas del RS (fase 2 del PA). El  $\text{Ca}^{2+}$  que ingresa no activa en forma directa el sistema contráctil, sino que provoca una gran liberación de  $\text{Ca}^{2+}$  desde el RS. El  $\text{Ca}^{2+}$  exógeno, se une a un receptor específico ubicado en la cisterna, lo que permite la apertura de canales cisternales químicamente excitables y libera el  $\text{Ca}^{2+}$  almacenado al citoplasma, permitiendo la contracción de la célula (Dvorkin y Cardinali, 1975).

Dentro de cada sarcómero se producen los procesos elementales de la contracción. Básicamente el acortamiento se fundamenta en el siguiente mecanismo. El  $\text{Ca}^{2+}$  liberado al citoplasma se unen a la Tc, almacenada en los filamentos actínicos, alterando la conformación del complejo T y despegando la troponina I de la actina, que en reposo impide la interacción entre la actina y la miosina, y arrastra consigo la troponina T, que a su vez despega la tropomiosina a de la cadena de actina para permitir la unión de la actina con la miosina. El complejo actina-miosina rompe ATP y produce el acercamiento de los sarcómeros lo que genera una tensión en los extremos. El sarcómero cada vez se hace más corto y puede de este modo ser reducido hasta un máximo de aproximadamente el 70% de su longitud inicial (López et al., 2009).

La contracción del sarcómero gasta energía que se obtiene por la transformación del ATP en ADP. Las cabezas de meromiosina pesada unidas al ATP presentan gran afinidad por las moléculas de actina G. Si se unen forman un puente de actomiosina que tiene la propiedad de

lisar el ATP en ADP y P, y usar la energía liberada para hacer que la cabeza rote y mueva la actina y todo el filamento formado por esta. Si hay ATP disponible, el ADP es reemplazado por una nueva molécula de ATP y el puente se suelta. La cabeza vuelve a su posición original, ahora un poco más adelante en relación con el filamento fino (Dvorkin y Cardinali, 1975).

Si hay más  $\text{Ca}^{2+}$  en el citosol, un nuevo puente de actomiosina se forma al repetirse el ciclo mientras se mantengan los niveles de ATP para que los puentes se suelten y para la energía para la flexión de la cabeza y  $\text{Ca}^{2+}$  para mantener libres las moléculas de actina G (Lossnitzer et al., 1983).

### 2.2.2 Circulación sanguínea y la bomba cardiaca

Además del órgano central, el corazón, el sistema circulatorio está formado por un sistema de conductos vasculares de diferente estructura que se ramifican por todo el organismo: las arterias, venas, capilares y vasos linfáticos. Para realizar un circuito completo, la sangre pasa dos veces por el corazón, una por las cavidades derechas (AD-VD), ingresando por las venas cavas y egresando por la AP, y otra por las cavidades izquierdas (AI-VI) ingresando por las venas pulmonares y egresando por la arteria AO. Y se compone de dos circuitos vasculares, uno situado entre el corazón y los pulmones (circulación menor o pulmonar), y otro que conecta del corazón con los tejidos periféricos (circulación mayor o sistémica) (Fig. 5) (Tresguerres et al., 2009).

Para que la sangre circule por el sistema vascular, es necesario que haya

una diferencia de presión entre los extremos. El ventrículo es la respuesta a la necesidad de impulsar la sangre al funcionar como una bomba dentro del sistema vascular con la capacidad de generar presión durante su contracción. Cuando las fibras musculares del ventrículo se contraen, la cavidad se reduce (acorta) presionando su contenido (Dvorkin y Cardinali, 1975). El movimiento del miocardio es un mecanismo muy eficiente, de modo que un acortamiento de las fibras de tan sólo el 15% puede expulsar el 70% de su contenido (Fernández-Pérez et al., 2014). Esta presión genera el flujo de sangre y es responsable de la apertura y el cierre de las válvulas del sistema. Las válvulas cardiacas son elementos pasivos que se abren o se cierran de

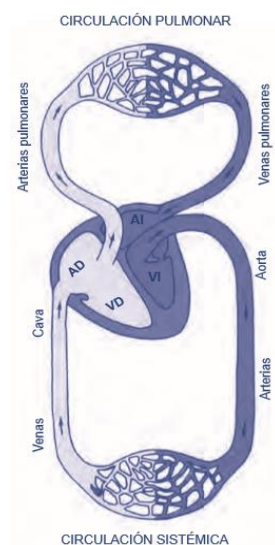


Figura 5. Cavidades del corazón circuitos vasculares, (Imagen tomada de Tresguerres et al., 2009).

acuerdo con las diferencias de presión entre las cavidades, y su función principal es lograr que la sangre se desplace en una sola dirección y evitar el reflujo (López et al., 2009).

Estas pueden ser de entrada y de salida, las válvulas de entrada impiden el flujo de sangre retrogrado y las válvulas de salida permiten el paso de sangre durante la contracción. Después de la contracción la cavidad debe relajarse para llenarse de nuevo, así se determina un flujo pulsátil y no continuo. Al relajarse y disminuir la presión en su interior, la válvula de entrada se abre para permitir el ingreso de sangre en la cavidad. La sangre expulsada del ventrículo tiende a volver a la cavidad porque la presión es menor que en el vaso. Por otro lado, mientras los ventrículos se contraen y expulsan parte de su contenido, las aurículas se llenan y cuando su presión supera la presión ventricular, las válvulas se abren y aportan con rapidez una gran cantidad de sangre. Además, las aurículas tienen la capacidad de contraerse y aportar una cantidad de sangre adicional, aun cuando el ventrículo esté casi lleno. Entre los vasos que llegan al corazón (venas) y las aurículas, no hay válvulas, lo que facilita el llenado constante por el retorno venoso (y cierto flujo durante su contracción) (Dvorkin y Cardinali, 1975).

Es así que, para cumplir su función de bomba el corazón presenta un patrón cíclico en el trabajo cardíaco, el trabajo cardíaco presenta dos fases; la contracción, que es la fase en la cual se genera presión dentro de la cavidad abriendo la válvula sigmoidea y expulsando la sangre, y la relajación, que es la fase en la que la presión ventricular desciende y permite el llenado. Ambos procesos requieren energía, ya que la contracción utiliza ATP para acortar el sarcómero y la relajación lo requiere para la recaptación activa de  $Ca^{2+}$  (López et al., 2009).

### **2.2.2.1 Ciclo cardíaco**

Los fenómenos cardíacos que se producen desde el comienzo de un latido cardíaco hasta el comienzo del siguiente se denominan ciclo cardíaco. El ciclo cardíaco presenta tres fenómenos; la contracción (sístole), la relajación (diástole) y el llenado. La función sistólica (FS) permite la expulsión ventricular y la función diastólica (FD) permite el llenado (Guyton y Hall, 2011).

Cada ciclo es iniciado por la generación espontánea de un potencial de acción en el nódulo sinusal y posteriormente es dirigido al sistema de conducción, como se explicó anteriormente. El ciclo cardíaco se puede estudiar desde distintos puntos de vista, sin embargo, el punto de vista anatomofuncional (ecocardiográfico) es el de nuestro interés. En la Fig. 6 se muestra los

acontecimientos del ciclo cardíaco para la función del ventrículo izquierdo (Guyton y Hall, 2011).

**Diástole (llenado ventricular).** Comienza cuando las válvulas auriculoventriculares se abren y permiten que la sangre almacenada en las aurículas ingrese en los ventrículos siguiendo un gradiente de presión. La relajación del ventrículo es fundamental para que se llene. En una imagen ecocardiográfica normal se observa la pared delgada y la cavidad amplia del ventrículo relajado. El llenado ventricular posee dos fases, el llenado *pasivo* y el *activo*. El llenado *pasivo* se produce por diferencias de presión y este puede ser rápido o lento. En el llenado rápido la diferencia de presión entre aurícula y ventrículo es máxima y se abre la válvula AV lo que determina que gran cantidad de sangre pase al ventrículo. En la imagen ecocardiográfica se observa las válvulas abiertas con amplitud. En el llenado lento o diástasis, a medida que el ventrículo se llena, su presión tiende a aumentar igualando la de la aurícula, por lo que el flujo disminuye y en cierto punto se detiene. En este punto, las válvulas AV tienen al semicierre. El llenado *activo*, se produce por la contracción auricular. Esta contracción logra aumentar la presión auricular y superar así la del ventrículo una vez más para lograr introducir en este último hasta un 30% más del volumen de fin de diástole en condiciones de reposo. En la imagen ecocardiográfica se observa la disminución del diámetro auricular y la nueva apertura de las válvulas AV (Dvorkin y Cardinali, 1975).

**Sístole (contracción ventricular).** El ventrículo comienza a contraerse en respuesta al estímulo eléctrico. El aumento de presión que se produce en el ventrículo hace que las válvulas AV se cierren. El periodo de contracción se puede dividir en *contracción isovolumétrica* y *periodo expulsivo*. La *contracción isovolumétrica* inicia al cerrarse las válvulas AV, las cuatro válvulas cardíacas quedan cerradas (las sigmoideas ya se encuentran cerradas). La contracción produce un aumento de presión de la sangre contenida en la cavidad y cuando la presión intraventricular supera a la de las arterias, las válvulas sigmoideas se abren y comienza la expulsión ventricular. El *periodo expulsivo* se compone del periodo eyectivo mínimo, máximo y reducido. En el periodo eyectivo mínimo la presión aumentada expulsa la sangre del ventrículo y le imparte energía para que circule por los vasos. En ecocardiografía, se puede observar la reducción del volumen de la cavidad ventricular y el engrosamiento de las paredes. La inercia que presenta la columna de sangre en la aorta ascendente, absorbe parte de la energía generada en el ventrículo por lo que al abrir las válvulas sigmoideas el flujo de salida no es muy alto. Una vez que ya se

superó la inercia de la sangre se presenta el periodo eyectivo máximo, donde la gran presión ventricular determina la salida de un volumen de sangre importante hacia las arterias. En el periodo eyectivo reducido, el ventrículo comienza a relajarse en respuesta a la captación de  $\text{Ca}^{2+}$  por parte del retículo sarcoplásmico, lo que determina la caída de la presión ventricular. La sangre sigue saliendo del ventrículo hasta que la presión diastólica de las arterias la supere, momento en el que se cierran las válvulas sigmoideas. En este momento el corazón presenta sus 4 válvulas cerradas de nuevo, dando lugar a la *relajación isovolumétrica*. Durante la relajación isovolumétrica la presión intraventricular continúa cayendo. En la ecocardiografía se puede observar que la cavidad se relaja y presenta poco volumen en su interior, hasta que la presión en la aurícula supere a la del ventrículo y se abra de nuevo la válvula AV, lo que da lugar a un nuevo ciclo (Dvorkin y Cardinali, 1975). Es importante señalar que las enfermedades cardíacas suelen acompañarse de anomalías en la FS en algún momento de su evolución (Fernández-Pérez et al., 2014).

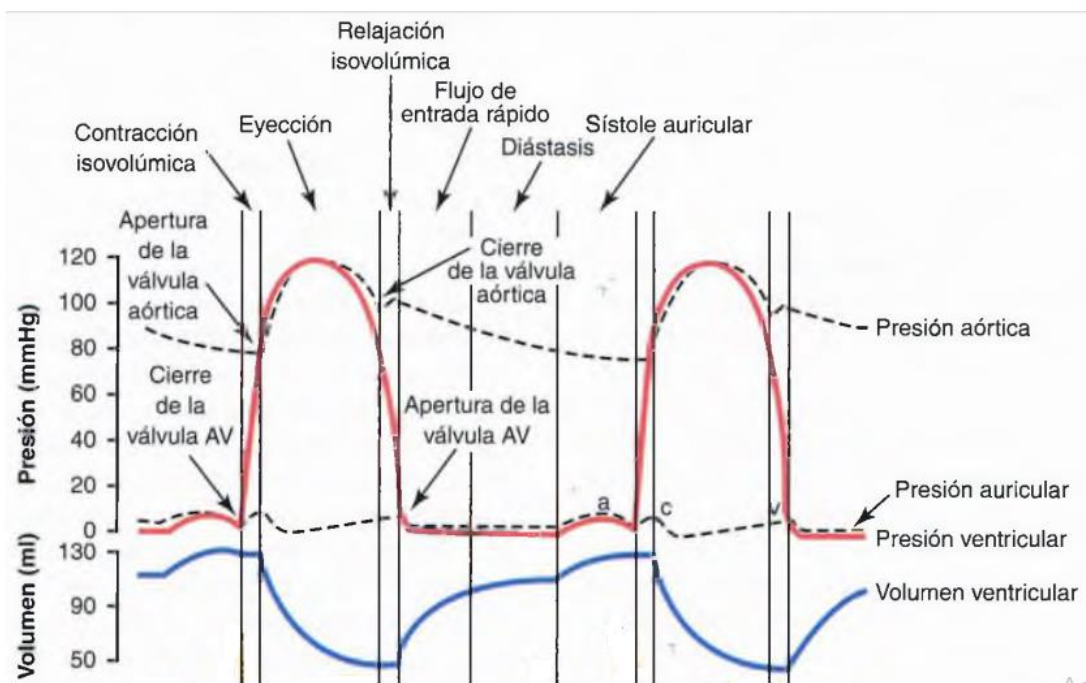


Figura 6. Acontecimientos del ciclo cardíaco para la función del ventrículo izquierdo, que muestran los cambios de la presión auricular izquierda, de la presión ventricular izquierda, de la presión aórtica y del volumen ventricular (Imagen modificada tomada de Guyton y Hall, 2011).

### 2.2.2.2 Determinantes de la descarga sistólica

Los determinantes de la descarga sistólica son la *precarga*, la *contractilidad* y la *poscarga* (Guyton y Hall, 2011). Las condiciones de carga que influyen en la función diastólica están

representadas por la *precarga*, que se define como la tensión que soportan las paredes ventriculares al final de la diástole, durante la precarga existe un gradiente de presión a positivo. A mayor precarga, habrá mayor expulsión posterior. La *contractilidad*, es la propiedad del corazón de acortarse y generar presión en sus paredes. A mayor presión, mayor expulsión. La *poscarga* representa las condiciones de carga sistólicas y se define como la tensión parietal que soporta la pared durante la fase eyectiva de la sístole. Es la resistencia a la eyección ventricular durante la expulsión. A mayor poscarga, menor salida. Se denomina tensión a la fuerza que soportan las paredes en relación con la circunferencia o el área de sección (Dvorkin y Cardinali, 1975). Para la cuantificación de estos conceptos, se asignan parámetros clínicos:

- ❖ Precarga: presión de enclavamiento pulmonar.
- ❖ Contractilidad: fracción de eyección (FE), fracción de acortamiento (FA), presión de pulso arterial. Cuantificable por ecocardiografía.
- ❖ Poscarga: resistencia periférica.

Alteraciones en alguno de estos determinantes repercuten en los demás, por ejemplo, en un aumento súbito de la poscarga (como en una crisis hipertensiva) la expulsión finaliza antes, el volumen sistólico disminuye y se incrementa el volumen residual. En consecuencia, se produce un aumento en la contractilidad como mecanismo de compensación (Guyton y Hall, 2011).

### **2.2.3 Volumen minuto Cardiac**

El volumen minuto cardíaco o gasto cardíaco (GC) es una medida del flujo, se define como el volumen expulsado por el ventrículo en un minuto. Y se encuentra determinado por la función de la bomba, el volumen sistólico (VS) y la frecuencia cardíaca (FC), y por las necesidades metabólicas de los tejidos (Dvorkin y Cardinali, 1975). El VS está determinado por el trabajo cardíaco y es la diferencia en el volumen que presenta el ventrículo al final de la diástole (VDF) y el volumen al final de la sístole (VSF). Aunque el GC es el mismo para ambos ventrículos, el VD realiza una cuarta parte del trabajo sistólico. Debido principalmente a que la resistencia vascular pulmonar es una décima parte de la resistencia vascular sistémica además de que la masa muscular de la VD es aproximadamente una sexta parte del VI. Sin embargo, la interdependencia ventricular es el resultado de su tabique interventricular compartido y el pericardio los rodea (AO'Rourke y JDell'italia, 2004).

### 2.2.3.1 La función sistólica depende de la contractilidad y de la carga

La FS del corazón se expresa mediante el VS y depende de la contractilidad del ventrículo y de sus condiciones de carga, que se expresan como tensiones parietales. La contractilidad permite la generación de presión con independencia de las condiciones de carga y además del ATP, depende de sustratos utilizados por las proteínas contráctiles como el O<sub>2</sub> y el Ca<sup>2+</sup>, así como de la velocidad o de la cinética de interacción de estas proteínas entre sí. La influencia principal de la contractilidad es el tono simpático, que actúa para aumentar la disponibilidad de Ca<sup>2+</sup> hacia los miofilamentos y para incrementar la sensibilidad de estos hacia el catión. La contractilidad puede ser afectada por pérdida de masa contráctil por la muerte de cardiomiocitos, al impedir el ingreso de Ca<sup>2+</sup> al músculo, al no mantener los niveles adecuados de ATP como en la isquemia (Dvorkin y Cardinali, 1975). Y cuando se afecta la contractilidad, el miocardio no puede satisfacer las necesidades metabólicas de los tejidos. Sus determinantes principales son la *geometría ventricular*, la *impedancia aórtica*, y la *resistencia periférica*. La *geometría ventricular* afecta la tensión sistólica de la pared ventricular, que se puede expresar mediante la ley de Laplace, la cual expresa que la tensión que sufren las paredes de una cavidad es directamente proporcional a la presión en esa cavidad, a su radio e inversamente proporcional a su espesor (Dvorkin y Cardinali, 1975).

*Ecuación 1. Representa la ley de Laplace, donde T= tensión; P= presión; r= radio y e= espesor.*

$$T = \frac{P \times r}{2e}$$

Es decir que las paredes de un ventrículo soportan mayor tensión o tendrán mayores dificultades para la expulsión cuanto mayor presión deban desarrollar para la expulsión, cuanto mayor sea el diámetro de la cavidad y cuanto menor sea su espesor. Un ejemplo de la modificación de este determinante es la dilatación ventricular que cursa con poscarga elevada.

La *impedancia aórtica* representa la resistencia ofrecida por esa arteria a la salida de sangre de la cavidad ventricular, e involucra tanto la resistencia de sus paredes como la ofrecida por el contenido. La *resistencia periférica* es la resistencia a la expulsión ventricular que se genera más allá de la aorta. Se localiza sobre todo a nivel de las arteriolas porque en esta porción del árbol vascular hay una capa mayor de células musculares que rodean los vasos. Estas poseen

receptores que permiten su regulación mediante la modificación de su diámetro, que es el determinante principal del flujo (Dvorkin y Cardinali, 1975).

### **2.2.3.2 La función diastólica depende de la relajación y de la precarga**

La función diastólica permite el llenado ventricular. La primera fase del llenado depende de la relajación miocárdica que implica la recaptación (con gasto de energía) del  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular disponible para la contracción por el retículo sarcoplásmico. Sin sustrato para la contracción, las proteínas contráctiles no pueden mantener la presión intraventricular elevada y ésta comienza a descender hasta provocar primero el cierre de la válvula sigmoidea aórtica y luego la apertura de la válvula mitral. La primera fase del llenado ventricular se favorece entonces tanto por la relajación ventricular, que ejerce un efecto de succión, como por el gradiente de presión que existe entre aurícula y ventrículo; este se ve influido por la llegada permanente de sangre a la aurícula (retorno venoso). La relajación es incompleta en la taquicardia, en la isquemia y en la presencia de necrosis miocárdica. Las condiciones de carga que influyen en la función diastólica están representadas por la precarga, por otro lado, la tensión durante la precarga, esta generada por el volumen y por la presión de fin de diástole (PFD). Es así que, la PFD y el VDF son los indicadores de la precarga. En el corazón normal un aumento de la precarga conlleva a un incremento del VS y su descenso lo disminuye; esto es independiente de la poscarga y de la contractilidad. La precarga y sus indicadores dependen del retorno venoso, de la distensibilidad ventricular y de la sístole auricular. El retorno venoso se expresa como la cantidad de sangre que retorna a la aurícula, favorecida en mayor medida por la bomba muscular, por la disminución de la presión intratorácica y en inspiración y la reducción de la presión intraauricular que se produce cuando esta es succionada por el ventrículo durante la expulsión. En conclusión, es el determinante principal de la precarga (Dvorkin y Cardinali, 1975).

La distensibilidad ventricular influye en la última fase del llenado ventricular, cuando el gradiente de presión para el llenado pasivo disminuyó. No debe confundirse con la relajación, ya que la distensibilidad es un parámetro que relaciona el volumen de la cavidad con la presión que este volumen genera; es un fenómeno pasivo determinado mayormente por la geometría ventricular. Cuando un ventrículo se vuelve menos distensible como en la hipertrofia ventricular o en los estados en que aumenta el volumen residual, se afecta la fase tardía del llenado pasivo.

La sístole auricular completa el llenado ventricular (*llenado activo*) y modifica el VDF y, por lo tanto, la precarga. La aurícula aporta del 15 al 20% de llenado ventricular en reposo y este puede aumentar en estados hiperdinámicos o de presión de fin de diástole aumentada.

En la presencia de taquicardia se acorta en grado significativo el tiempo de diástole y puede afectarse el llenado y, por consiguiente, la precarga (Dvorkin y Cardinali, 1975). Al aumentar el retorno venoso sin variar la contractilidad, se producirá una mayor descarga sistólica por un incremento en la fuerza de contracción de los miocitos. Fenómeno descrito por O. Frank y luego por Starling.

#### **2.2.4 Sistema vascular**

La función de las arterias es transportar la sangre a alta tensión a los tejidos por lo que cuentan con fuertes paredes vasculares. Los vasos arteriales de gran calibre son expandibles y elásticos y absorben gran parte de la energía que otorga el ventrículo a la sangre para devolverla con retroceso elástico durante la diástole, lo que rectifica el flujo. A medida que el sistema arterial se divide en arterias de menor calibre se modifica sus paredes, con reducción de la cantidad de fibras elásticas y aumento en la cantidad de musculo liso vascular. Las arteriolas son las ramas más pequeñas de este sistema y actúan como válvulas de control de flujo hacia los capilares. Las arteriolas son las ramas terminales del sistema arterial y son vasos de resistencia al flujo; convierte el flujo cardiaco intermitente en flujo continuo en el nivel capilar. Posteriormente se encuentran las vénulas que son similares a los capilares con una pared delgada compuesta por un tejido epitelial y una capa pequeña de tejido conjuntivo. Recolectan sangre desde los capilares y confluyen de manera gradual en trocos venosos de mayor diámetro, para conducir la sangre de regreso al corazón (Dvorkin y Cardinali, 1975). El lecho que comprende las arteriolas, capilares y vénulas se denomina microcirculación (López et al., 2009).

##### **2.2.4.1 Flujo, presión y resistencia**

El flujo es cantidad de sangre que pasa por un punto en determinado tiempo, y se expresa en ml o L por minuto. Se considera igual al volumen minuto porque es la cantidad de sangre que bombea el ventrículo a la arteria cada minuto. El flujo a través de los vasos sanguíneos está determinado por dos factores, la diferencia de presión entre los extremos del vaso, que es la fuerza que impulsa la sangre y la resistencia que imprime el vaso. La resistencia está determinada entre otros factores por el diámetro del vaso.

El flujo de sangre presenta un patrón laminar en los vasos, denominado “Flujo laminar” o “flujo aerodinámico”, es decir presenta diferentes capas con velocidades diferentes. El flujo se produce de forma aerodinámica cuando se mantiene en equilibrio a través de un vaso largo y liso, manteniéndose cada capa de sangre a la misma distancia de la pared del vaso. La porción de sangre más en contacto con la pared presenta menor velocidad, mientras que, la porción de sangre más central presenta mayor velocidad.

Entonces en un vaso grande, donde se presenta un flujo laminar, la sangre de la capa que toca la pared del vaso apenas se mueve porque está adherida al endotelio vascular. La capa siguiente de sangre hacia el centro del vaso se desliza sobre la primera fluyendo con mayor rapidez y las siguientes capas fluyen con velocidades crecientes. Por lo contrario, en un vaso pequeño, no hay una capa central de sangre que fluya con rapidez porque toda la sangre esta ceca de la pared (Fig. 7). Un flujo turbulento, se presenta cuando el flujo sanguíneo transcurre en todas las direcciones del vaso y se mezcla continuamente en su interior (Guyton y Hall, 2011).



Figura 7. Corte transversal de 2 vasos de diferente diámetro, donde se puede observar el flujo laminar (Imagen modificada tomada de Guyton y Hall, 2011).

## 2.3 Diabetes Mellitus (DM)

### 2.3.1 Insulina y su mecanismo de acción

**Insulina.** La insulina es una hormona polipeptídica que es sintetizada y secretada por las células  $\beta$  de los islotes de Langerhans en el páncreas. Estas células corresponden al 65% de la totalidad de las células de los islotes (Mendoza et al., 2005). La estructura cristalina de la insulina está bien documentada, así como las características estructurales que confieren afinidad y actividad de unión al receptor (Weiss et al., 2014). Esta hormona contiene dos cadenas polipeptídicas, A y B de 21 y 30 aminoácidos respectivamente, unidas por diferentes enlaces. Es sintetizada como preproinsulina de la cual se escinde la proinsulina que es realmente la molécula precursora de la insulina (Mendoza et al., 2005).

Biológicamente, la insulina es una de las hormonas anabólicas más importantes, es necesaria para el transporte de glucosa y aminoácidos a través de las membranas celulares, la formación de glucógeno en el músculo esquelético, la síntesis de lípidos, la síntesis de ácidos nucleicos y la síntesis de las proteínas. Su principal función metabólica consiste en aumentar la velocidad

del transporte de la glucosa hacia el interior de las células musculares y adiposas (Mendoza et al., 2005).

**Mecanismo de acción de la insulina.** La insulina liberada por el páncreas, como respuesta al aumento en los niveles de glucosa en sangre, es transportada en la circulación hacia las células diana en donde es reconocida por la porción extracelular del receptor insulínico (Mendoza, et al. 2005). Los transportadores de membrana específicos facilitan el movimiento de la glucosa hacia las células para reducir las concentraciones de glucosa en plasma en respuesta a la estimulación con insulina. La glucosa transportada se utiliza posteriormente como combustible metabólico o se almacena como una estructura polimérica compleja, designada como glucógeno (Weiss et al., 2014). La interacción entre la insulina y su receptor produce un cambio conformacional en el dominio TK del receptor, promoviendo su auto fosforilación, este proceso activa una cascada de eventos moleculares que lleva a la fosforilación de la proteína IRS-1. Este punto de la cascada es de gran importancia, porque a partir de él se activan las rutas implicadas en la traslocación del Glut -4, proteína integral de membrana encargada de transportar la glucosa desde la sangre hacia el citosol de las células insulino dependientes. La cascada de señalización de la insulina activa también importantes procesos anabólicos, mecanismos de crecimiento y diferenciación celular, en cuyo paso inicial está involucrado la fosforilación del dominio TK.13-16. A continuación se describirán los procesos moleculares implicados en la traslocación del Glut 4 en las células musculares y adiposas. Cualquier alteración a nivel del receptor de la insulina o de las vías anteriormente expuestas, genera un colapso en los procesos de señalización mediados por la insulina, lo que se traduce en altos niveles de glucosa en sangre característicos de la diabetes insulinoresistente (TD2) (Mendoza et al., 2005).

La elevación de la glicemia, después de la digestión de alimentos ricos en carbohidratos, estimula la secreción de insulina en el páncreas, la cual al unirse a su receptor en las células adiposas y de músculo esquelético activa la cascada de señalizaciones que permite la entrada de glucosa a estas células, normalizando los niveles en sangre. En el individuo no diabético, la glucosa es utilizada para la síntesis de glucógeno hepático y muscular glucogénesis, una de las enzimas claves de esta ruta es la glucógeno sintetasa, la cual es regulada positivamente por la insulina. Cuando los niveles de glucosa disminuyen a nivel plasmático, el glucógeno es utilizado para la síntesis hepática de glucosa, la cual es liberada a la circulación para restablecer la glucemia. Este proceso se denomina glucógenolisis y es activado por la hormona glucagón,

secretada por las células  $\alpha$  del páncreas. El glucagón, a través del cAMP activa al enzima glucógeno fosforilasa e inhibe al glucógeno sintetasa, lo que promueve la glucógenolisis. En los estados de ayuno temprano la glucosa proveniente de la glucogénesis hepática ingresa a las células que la requieren como fuente primaria de energía (Mendoza, et al. 2005).

Una de estas células son los eritrocitos, a ellos ingresa la glucosa a través del transportador Glut 1 y es utilizada para la síntesis de ATP mediante la glucólisis, en este proceso se genera lactato y  $\text{NAD}^+$ . El lactato es liberado a la circulación sanguínea e ingresa a los hepatocitos donde puede ser transformado nuevamente en glucosa por medio de gluconeogénesis. Esta glucosa puede ser almacenada en forma de glicógeno, utilizada en la síntesis de aminoácidos glucogénicos o para la síntesis de lípidos por medio de la lipogénesis (Mendoza, et al. 2005).

### **2.3.2 Definición, clasificación y epidemiología de la DM**

La diabetes (DM) es un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia en la sangre del individuo afectado como resultado de defectos en la síntesis de la insulina, secreción de esta hormona, o en la disminución del número de sus receptores y/o en su afinidad por la insulina (Mendoza, et al. 2005). La hiperglucemia crónica en la DM se asocia con daño a largo plazo, disfunción y falla de diferentes órganos, especialmente los ojos, los riñones, los nervios, el corazón y los vasos sanguíneos siendo estos dos últimos de relevancia para este estudio (ADA, 2011).

Varios procesos patogénicos están involucrados en el desarrollo de la DM. Sin embargo, la base de las anormalidades en el metabolismo, de carbohidratos, grasas y proteínas, durante la DM es la acción deficiente de la insulina en los tejidos diana. La acción deficiente de la insulina resulta de una secreción de insulina inadecuada y/o de respuestas tisulares disminuidas a la insulina en uno o más puntos en las rutas complejas de acción de la hormona (ADA, 2011).

Por otro lado, en los últimos 30 años la heterogeneidad genética y fenotípica de la DM se ha separado cuidadosamente para revelar una familia de trastornos que se caracterizan por la alteración de la homeostasis de la glucosa pero que tienen causas fundamentalmente diferentes (Concannon et al., 2009). Por lo que, la clasificación de la DM es importante para determinar la terapia. Un Comité de Expertos en Diagnóstico y Clasificación de la DM clasifica a la DM en las siguientes categorías generales:

- ❖ Diabetes tipo 1 (DT1): anteriormente llamada "diabetes insulino dependiente" o "diabetes de inicio juvenil", se presenta debido a la destrucción de células  $\beta$  pancreáticas, que generalmente conduce a la deficiencia absoluta de insulina. Esta forma, representa sólo el 5-10% de las personas con diabetes (ADA, 2016).
- ❖ Diabetes tipo2 (DT2): conocida anteriormente como diabetes no insulino dependiente o diabetes de inicio en adultos, abarca individuos que tienen resistencia a la insulina y generalmente tienen una deficiencia de insulina relativa (en lugar de absoluta). Al menos inicialmente, y a menudo a lo largo de su vida, estas personas no necesitan un tratamiento intensivo para sobrevivir. Esta forma, representa entre el 90 % y el 95 % de las personas con diabetes (ADA, 2016).
- ❖ Diabetes mellitus gestacional (DMG): este tipo de diabetes es diagnosticada en el segundo o tercer trimestre del embarazo (ADA, 2016).
- ❖ Tipos específicos de diabetes: es un tipo de diabetes generada por otras causas (ADA, 2016), por ejemplo, síndromes de diabetes monogénica (como diabetes neonatal y diabetes de inicio en la madurez de los jóvenes), enfermedades del páncreas exocrino (como fibrosis quística) y drogas o diabetes inducida por productos químicos (como el uso de glucocorticoides, en el tratamiento del VIH / SIDA o después del trasplante de órganos) (ADA, 2011).

La DM se está convirtiendo rápidamente en la epidemia del siglo XXI y en un reto de salud global. Estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) indican que, a nivel mundial, en 1995 existían 135 millones de pacientes diabéticos y a la fecha casi se ha triplicado el número de personas que viven con DM, con una cifra actual estimada en más de 347 millones de personas (OMS, 2016). Las estimaciones presentadas por los organismos internacionales reportan que se esperan alrededor de 450 millones de personas con DM para el año 2030 (Irigoyen et al., 2017) (Hernández et al., 2013) (OMS, 2016). De acuerdo con la Federación Internacional de Diabetes, China, India, Estados Unidos, Brasil, Rusia y México, son en ese orden los países con mayor número de diabéticos (Hernández et al., 2013).

Según ENSANUT, 2012 la prevalencia de la DM en México en adultos por diagnóstico previo se encuentra en 9.2% y en Puebla se encuentra entre 8.2% y 9.2% (Jiménez et al., 2012). Por otro lado, se estima que la incidencia de T1D aumentará aproximadamente de 4,4 millones en el 2000 a más de 5,4 millones en los años siguientes (Concannon et al., 2009).

### **2.3.3 Fisiopatología de la DT1 y la DT2**

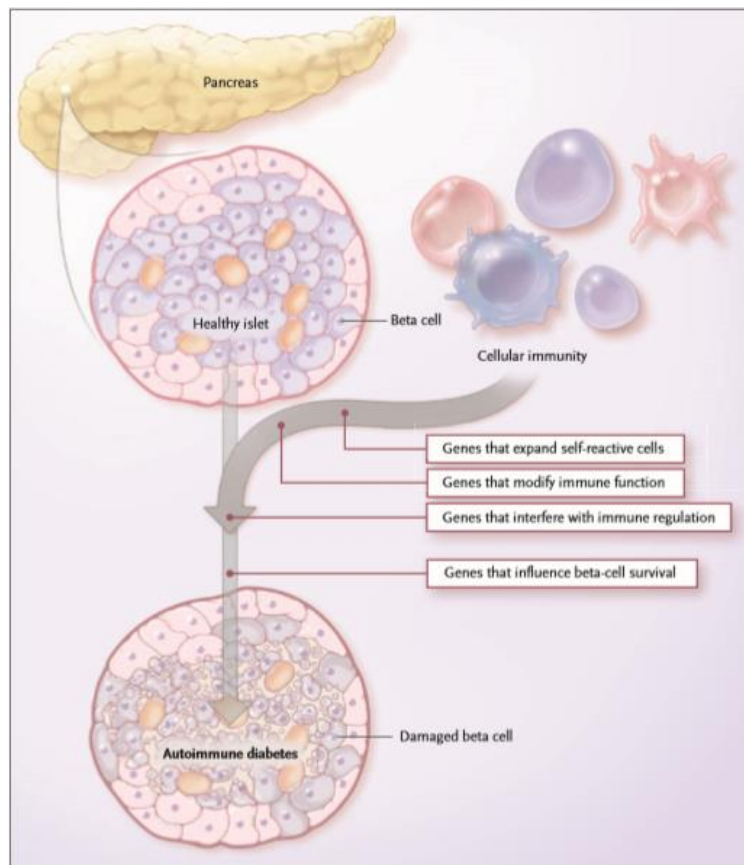
Como se mencionó anteriormente la clasificación de la enfermedad es importante para determinar la terapia, por lo que es necesario conocer la fisiopatología de la enfermedad (ADA, 2016). Tanto la DT1 como la DT2 son enfermedades poligénicas en las que muchas variantes comunes, en gran parte con un tamaño de efecto pequeño, contribuyen al riesgo general de enfermedad. Sin embargo, las dos enfermedades tienen una base genética muy distinta, que podría aprovecharse para clasificar la DM (Skyler et al., 2017). Por otra parte, en ambos tipos de DM la disfunción de las células  $\beta$  pancreáticas juega un papel importante en la patogénesis, ya que, ambos tipos de DM se caracterizan por una destrucción progresiva de las células  $\beta$  por hiperglucemia, de la cual la apoptosis es la forma principal. Y aunque la pérdida de células  $\beta$  es causada por nutrientes excesivos en DT2 y una reacción autoinmune (entre otras causas) en DT1, hay una convergencia en las vías de señalización celular entre los dos tipos de DM (Fu et al., 2013). Comprender el estado de la célula  $\beta$  es clave para definir subtipos de DM (Skyler et al., 2017).

Por otro lado, a pesar de los fundamentos genéticos de las enfermedades, la prevalencia de la DT1 y la DT2 está aumentando a nivel mundial a un ritmo que supera la variación genética, lo que sugiere que los factores ambientales también juegan un papel clave en ambos tipos de DM. Los factores ambientales comunes están asociados con la DT1 y DT2, incluidos los factores dietéticos, los disruptores endocrinos y otros contaminantes ambientales, y la composición del microbioma intestinal. Además de los roles bien establecidos en la DT2, la obesidad y la resistencia a la insulina pueden ser aceleradores de la DT1. Por el contrario, la autoinmunidad de los islotes asociada con posibles desencadenantes ambientales (p. Ej., Dieta, infección) puede tener un papel en un subconjunto de personas diagnosticadas con DT2 (Skyler et al., 2017).

#### **2.3.3.1 Diabetes tipo 1 (DT1)**

La DT1 se vuelve clínicamente aparente después de un período preclínico de duración variable, durante el cual la destrucción autoinmune (o no autoinmune) reduce la masa de células  $\beta$  en los islotes pancreáticos a un nivel en el que los niveles de glucosa en sangre ya no se pueden mantener en un rango fisiológico. Esta enfermedad tiene dos subtipos; la 1A, que incluye las formas comunes e inmunes de la enfermedad; y la 1B, que incluye formas no inmunes (idiopáticas) (Concannon et al., 2009).

**Diabetes inmunomediada (1A).** La mayor prevalencia de DT1 observada en familiares implica un riesgo genético (Skyler et al., 2017). Se cree que la A1 está determinada por las acciones y posibles interacciones de múltiples factores genéticos y ambientales (Concannon et al., 2009). Las influencias genéticas sobre el desencadenamiento de la autoinmunidad (número y la acción de los genes) de los islotes y la progresión de la enfermedad se están definiendo en los familiares (Fig. 8) (Concannon et al., 2009).



*Figura 8. Diferentes roles de los loci de riesgo en la patogenia de A1. Los datos actuales sugieren que muchos loci de riesgo para la A1 pueden ejercer sus efectos a través del sistema inmune. Dentro de la respuesta inmune estos genes pueden actuar en múltiples niveles; afectando la función de los diferentes tipos de células en el sistema inmune o la regulación de las respuestas celulares que pueden conducir a la autoinmunidad ((Imagen tomada de Concannon et al., 2009).*

La exposición a alimentos como el cereal y nutrientes como el gluten puede influir en la autoinmunidad de las células  $\beta$ . Las bajas concentraciones séricas de vitamina D se han relacionado con la DT1. También, los factores de riesgo perinatales y las dosis tóxicas de compuestos de nitrosamina han sido implicados en la génesis de la DM (Skyler et al., 2017).

En esta forma de DM es mediada por células T. El contacto directo de las células  $\beta$  pancreáticas con células T y macrófagos infiltrados, además de, su exposición a mediadores solubles secretados por estas células inmunes infiltradas como radicales libres de oxígeno, ON, y citocinas incluyendo IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$ , provoca insulitis y apoptosis consecuente. Sin embargo, estos mecanismos patogénicos no están completamente definidos (Fu et al., 2013).

La tasa de destrucción de células  $\beta$  es muy variable, siendo rápida en algunos individuos (principalmente bebés y niños) y lenta en otros (principalmente adultos). Los niños y adolescentes pueden presentar cetoacidosis como la primera manifestación de la enfermedad. Otros tienen hiperglucemia en ayunas modesta que puede cambiar rápidamente a hiperglucemia grave y/o cetoacidosis con infección u otro estrés. Los adultos pueden retener la función suficiente de las células  $\beta$  para prevenir la cetoacidosis durante muchos años; tales individuos eventualmente se vuelven dependientes de insulina para supervivencia y están en riesgo de cetoacidosis. En esta última etapa de la enfermedad, hay poca o ninguna secreción de insulina, como se manifiesta por niveles bajos o indetectables de péptido C en plasma (ADA, 2016).

Debido a que las células  $\alpha$  del páncreas son funcionales en estos pacientes, ellos pueden producir el glucagón y por tanto realizar glucogenólisis. Los pacientes no presentan problemas para hacer síntesis de glucosa por medio de la gluconeogénesis. Sin embargo, la baja producción de insulina trae como consecuencia una disminución del número de transportadores de glucosa Glut 4 en el músculo esquelético y en las células adiposas. El resultado es entonces una hiperglicemia persistente después de la ingestión de alimentos ricos en carbohidratos. El organismo del diabético responde ante los bajos niveles de glucosa en las células dependientes de insulina, como si estuviera en un estado de ayuno prolongado o inanición, movilizand sus reservas de lípidos y proteínas para obtener la glucosa, lo cual agrava la hiperglicemia. En el caso del tejido adiposo este empieza a movilizar sus lípidos, los ácidos grasos y el glicerol liberados se unen a lipoproteínas plasmáticas y son transportados al hígado. El metabolismo incrementado de los ácidos grasos y la disminución de la lipogénesis, como producto del déficit de NADPH, da origen al incremento de la síntesis de los cuerpos cetónicos, acetoacetato y acetona, a partir del Acetil CoA. Las altas concentraciones de cuerpos cetónicos consumen progresivamente las reservas alcalinas, desencadenando una acidosis metabólica. Debido a que la insulina interviene en la captación de los triglicéridos en las células, una secreción deficiente

de esta hormona se relaciona con la hipertrigliceridemia característica en estos pacientes. Adicionalmente, la ausencia de insulina disminuye la entrada de los aminoácidos a las células musculares, lo que incrementa el catabolismo de sus proteínas. Los aminoácidos glucogénicos liberados por la proteólisis quedan disponibles para la gluconeogénesis hepática lo que genera un balance negativo del nitrógeno, que conduce al agotamiento de las proteínas y al desgaste tisular (Mendoza, et al. 2005).

**Diabetes idiopática (1B).** Algunas formas de DT1 no tienen etiologías conocidas. Estos pacientes tienen insulinopenia permanente y son propensos a la cetoacidosis, pero no tienen evidencia de autoinmunidad de células  $\beta$ . Aunque sólo una minoría de pacientes con DT1 cae en esta categoría, de los que sí lo hacen, la mayoría tiene ascendencia africana o asiática. Las personas con esta forma de DM sufren de cetoacidosis episódica y muestran grados variables de deficiencia de insulina entre los episodios. El deterioro de la secreción de insulina y los defectos en la acción de la insulina con frecuencia coexisten en el mismo paciente, y a menudo no está claro qué anomalía, si es solo, es la causa principal de la hiperglucemia (ADA, 2016).

### **2.3.3.2 Diabetes tipo2 (DT2)**

La de DT2 es el resultado de la resistencia crónica a la insulina y la pérdida de la masa y función de las células  $\beta$ , estos dos factores son fundamentales para la patología de esta enfermedad (Fu et al., 2013). En este tipo de DM, el paciente puede sintetizar la insulina en forma normal, sin embargo, no puede utilizarla para la regulación del metabolismo de la glucosa, aminoácidos y lípidos. Esta situación puede ser consecuencia de defectos en la estructura de la insulina, disminución en el número de receptores de la insulina y/o en su afinidad por la hormona o producción insuficiente de insulina por las células  $\beta$  que pueda superar la resistencia (Mendoza, et al. 2005). La obesidad es un factor patogénico importante para generar resistencia a la insulina, y posteriormente DT2, con etiología genética y ambiental compleja que siempre se asocia con deterioro en el metabolismo energético, causando un aumento en el contenido de grasa intracelular en hígado, músculo esquelético, así como en islotes pancreáticos que contribuye a la disminución de la función de las células  $\beta$ , la inflamación de los islotes y la muerte eventual de las células  $\beta$  (Skyler et al., 2017). Entonces la resistencia crónica a la insulina progresará a DT2 cuando las células  $\beta$  no puedan producir cantidades adecuadas de insulina, para compensar la disminución de la sensibilidad a esta hormona, debido principalmente a la

disfunción secretora de la insulina y la pérdida significativa de células  $\beta$  funcionales. De hecho, aquellos individuos con DT2 siempre manifiestan un aumento de la apoptosis de las células  $\beta$  y una reducción de la masa de las células  $\beta$  (Fu et al., 2013).

Sin embargo, aunque la obesidad está asociada con DT2, la mayoría de las personas obesas no desarrollan la enfermedad, ya que, aumentan la secreción de insulina debido a la función mejorada de las células  $\beta$  preexistentes o expanden la masa de células  $\beta$  que compensa y restablece los niveles de glucosa en sangre. La funcionalidad mejorada implica un aumento en las señales de nutrientes que estimulan el aumento de la señalización del factor de crecimiento en las células  $\beta$ . En particular, el aumento de la carga de nutrientes en el intestino puede mejorar la producción de GLP-1 que conduce a los efectos antiapoptóticos y promotores del crecimiento en las células (Fu et al., 2013).

Por otro lado, en los individuos susceptibles, la compensación se vuelve insuficiente y se produce una disfunción celular. En general, el diagnóstico de DT2 se asocia con una reducción aproximada del 50% en la función de los islotes, y se cree que se manifiesta por lo menos de 10 a 12 años antes del diagnóstico, una condición agravada por la elevación de la glucemia en ayunas. Los humanos obesos no diabéticos muestran un aumento del volumen de células  $\beta$  en islotes, mientras que los obesos diabéticos, con alteración de la glucosa en ayunas y DT2, muestran al menos una reducción del 40% en el volumen de células  $\beta$ . Se ha observado que en pacientes con DT2 la apoptosis de las células  $\beta$  aumenta sustancialmente y es el principal mecanismo implicado en la disminución de la masa de las células. Aunque la masa de células  $\beta$  está controlada por varios factores como el tamaño celular y la tasa de renovación celular por la proliferación de células preexistentes o neogénesis (diferenciación de otras células precursoras) y la tasa de apoptosis. A medida que disminuye el número de células  $\beta$  por islote en pacientes con DT2, el espacio de los islotes está dominado por los depósitos de placa amiloidea, aunque el papel de los depósitos de amiloide en la disfunción de las células  $\beta$  no está claro (Skyler et al., 2017).

Las teorías que prevalecen sobre las causas en la falla de las células  $\beta$  durante la progresión de la DT2 implican la exposición crónica de las células  $\beta$  a glucosa y ácidos grasos, también conocidos como glucotoxicidad y lipotoxicidad, respectivamente. Se sabe que la exposición transitoria de islotes a ácidos grasos libres (AGL) (por ejemplo, horas) puede aumentar la potenciación de la secreción de insulina estimulada por glucosa (SIEG), mientras que la

exposición a largo plazo (por ejemplo, días) disminuye la secreción de insulina. En general, se acepta que la hiperglucemia precede a las condiciones de lipotoxicidad, mientras que la glucotoxicidad puede ocurrir independientemente de la lipotoxicidad. Llevando esta idea un paso más allá, la combinación de estos factores se conoce como glucolipototoxicidad. Definimos la glucolipototoxicidad como la exposición crónica de los islotes a concentraciones de glucosa y ácidos grasos mayores que las fisiológicas, lo que daña las células  $\beta$  (Fu et al., 2013).

El aumento de la grasa visceral se ha relacionado con el aumento de la producción de la resistina y de citoquinas pro-inflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF  $-\alpha$ ), estos pueden bloquear la cascada de señalización de la insulina, disminuyendo el número de transportadores de la glucosa Glut 4. La respuesta del organismo frente a estos eventos es aumentar la secreción de la insulina, es por esto que estos pacientes suelen presentar hiperinsulinemia. En la DT2, la glucosa proveniente de la glucogenólisis hepática no puede ser utilizada por las células musculares y adiposas, esto debido a la resistencia a la insulina. El metabolismo hepático favorece la síntesis de lípidos a partir del glicerol y de los ácidos grasos que provienen de la dieta y/o de las reservas del tejido adiposo, lo que favorece el desarrollo de un hígado graso. Los triglicéridos, que son liberados a la sangre en forma de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), se van acumulando lo que favorece la hipertrigliceridemia (Mendoza, et al. 2005).

### **2.3.4 Complicaciones de la DT1 y la DT2**

Una vez que ocurre la hiperglucemia, las personas con diferentes formas de DM corren el riesgo de desarrollar las mismas complicaciones (Fig. 9) aunque las tasas de progresión pueden diferir (Skyler et al., 2017). El riesgo de desarrollar complicaciones está influenciado por muchos factores, incluida la duración de la DM y los factores genéticos. Estas complicaciones se clasifican en general como microvasculares, que incluyen neuropatía, nefropatía y retinopatía, o macrovasculares, que incluyen enfermedades cardiovasculares y vasculares periféricas; y representan una enorme mortalidad, discapacidad y morbilidad (Kantharidis et al., 2011). En un estudio en el que se examinaron los efectos a largo plazo de la DT2 en comparación con la DT1, se observó que la DT2 presenta una mayor prevalencia de enfermedades macrovasculares y, por lo tanto, una tasa de mortalidad mayor en pacientes jóvenes (Constantino et al., 2013). Se han hecho pocos intentos para cuantificar la gravedad general de las complicaciones de la DM de

manera reproducible para la evaluación de riesgos Young et al., 2008, o para la predicción de la mortalidad o las necesidades y costos futuros de tratamiento Tanaka et al., 2013.

Es importante destacar que el desarrollo de complicaciones microvasculares y macrovasculares tienen algunas diferencias. Mientras que la retinopatía diabética y la nefropatía diabética tienden a desarrollarse después del inicio de la DM, el riesgo de complicaciones macrovasculares, como enfermedad coronaria (CHD), podría estar presente antes del diagnóstico de DM, en parte debido a la resistencia subyacente a la insulina y al riesgo cardiometabólico coexistente. Se ha resaltado que los pacientes con DM de aparición temprana, con una mayor exposición a la DM con el tiempo, tienen un alto riesgo de complicaciones vasculares y enfermedad renal en etapa terminal (ESRD) (Ma, 2016).

La hiperglucemia y la duración de la DM son los dos principales factores de riesgo tanto de complicaciones microvasculares. Sin embargo, sigue existiendo una necesidad crítica de comprender mejor los mecanismos subyacentes de la enfermedad responsables de las complicaciones de la DM con el fin de desarrollar nuevas y mejores estrategias terapéuticas para estas afecciones crónicas (Kantharidis et al., 2011). Se sabe que varias vías están implicadas en la patogénesis de las complicaciones vasculares diabéticas. Estos incluyen la activación de la ruta de la proteína quinasa C (PKC), la formación de productos finales de la glicación avanzada (AGEs) y la acumulación de sorbitol a través de la ruta de la aldosa reductasa (Moore et al., 2009). Se ha propuesto una hipótesis unificadora, con la generación de especies reactivas de oxígeno (ERO) como el tema central clave que une estos diferentes mecanismos patogénicos. Además de estas vías clave, que se activan por hiperglucemia, existen otros mecanismos importantes implicados en el desarrollo de complicaciones diabéticas, que incluyen, por ejemplo, en relación con la hipertensión e hiperlipidemia coexistentes, la activación del sistema renina-angiotensina, la producción de adipocinas, plegamiento de proteínas y modificaciones postraduccionales, tales como modificaciones de O-Glc-NAc, inflamación y factores de crecimiento (Ma, 2016).

Si bien el desarrollo de complicaciones macrovasculares comparte similitudes con los de complicaciones microvasculares, como se mencionó anteriormente, también existen diferencias importantes. Aunque la hiperglucemia es un importante mediador de la disfunción endotelial, una de las manifestaciones más tempranas de la disfunción vascular, las complicaciones macrovasculares tienen resistencia a la insulina, pérdida de señalización de la insulina y

progresión de la aterosclerosis como procesos centrales que conducen a la patología. Por último, varias líneas de evidencia sugieren que los factores genéticos podrían estar implicados en el desarrollo de complicaciones diabéticas microvasculares, así como macrovasculares (Ma, 2016).

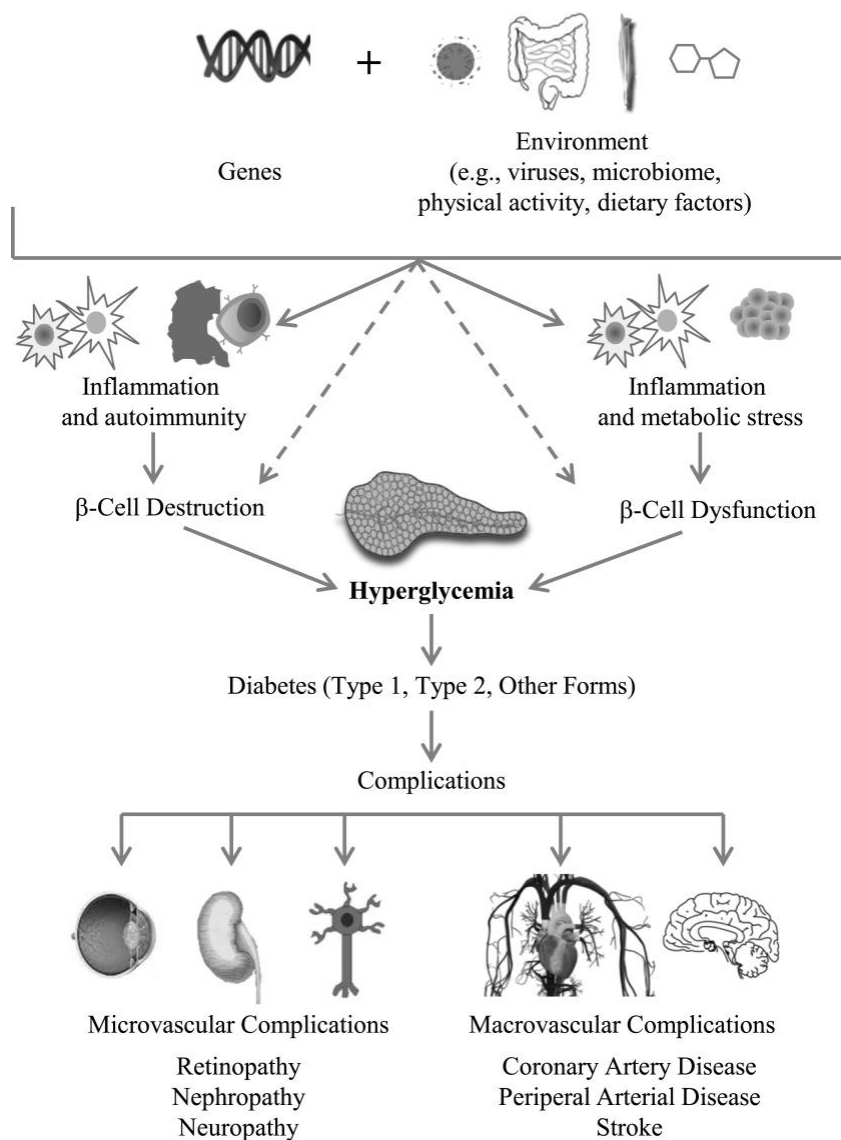


Figura 9. Los factores de riesgo genéticos y ambientales afectan la inflamación, la autoinmunidad y el estrés metabólico. Estos estados afectan la masa y / o función de las células  $\beta$  de forma tal que los niveles de insulina son finalmente incapaces de responder suficientemente a las demandas de insulina, lo que lleva a niveles de hiperglucemia suficientes para diagnosticar la DM. En algunos casos, los factores de riesgo genéticos y ambientales y las interacciones genético-ambientales pueden afectar directamente la masa y / o función de las células  $\beta$ . Independientemente de la fisiopatología de la diabetes, los niveles crónicos de glucosa en sangre se asocian con complicaciones microvasculares y macrovasculares que aumentan la morbilidad y la mortalidad de las personas con diabetes. Este modelo posiciona la destrucción y / o disfunción de las células  $\beta$  como el factor común necesario para todas las formas de diabetes. (Imagen tomada de Skyler et al., 2017).

**Complicaciones microvasculares.** Las personas con DM corren un riesgo sustancial de lesión tisular en órganos suministrados por un sistema de arteria final debido a la microangiopatía (Moore et al., 2009). Estas complicaciones microvasculares incluyen a la nefropatía diabética, retinopatía diabética y neuropatía diabética (ADA, 2016), que conducen a las secuelas comúnmente asociadas con la DM, como la insuficiencia renal, la ceguera y las amputaciones de extremidades distales (Moore et al., 2009). Se estima que un 32% de los diabéticos presenta retinopatía, un 25% neuropatía y un 23% nefropatía. La retinopatía diabética afecta entre el 15 y el 50% de los pacientes con DT2, y alrededor del 10% presenta retinopatía proliferativa. A largo plazo, todos los pacientes con DT1 y el 60% de los pacientes con DT2 presentarán retinopatía diabética (Bosch, et al. 2002).

Al evaluar la función renal en sujetos con DT2 de inicio temprano en comparación con la DT1 y sujetos controles, Dart et al., 2012 encontraron una alta prevalencia de enfermedad renal y un riesgo cuádruple de insuficiencia renal en sujetos con DT1. Constantino et al., 2013, también observaron que la neuropatía, así como, la dislipidemia, implicada en la neuropatía diabética, eran menos favorables en la cohorte de DT2 de pacientes jóvenes que en la DT1 (Moore et al., 2009).

La nefropatía diabética es una condición que puede conducir a enfermedad renal en etapa terminal que requiere diálisis y eventual trasplante. Los pacientes pueden desarrollar inicialmente microalbuminuria que puede convertirse en proteinuria macroscópica. La proteinuria macroscópica es una indicación de enfermedad microvascular diseminada. Estos pacientes también desarrollan presión sanguínea elevada y disminución de la filtración glomerular, lo que finalmente conduce a insuficiencia renal. La retinopatía es el resultado de la oclusión macrovascular y la filtración microvascular en la retina. La neuropatía diabética es el resultado de la disminución de la conducción motora y nerviosa sensorial que con mayor frecuencia se desarrolla entre 5 y 10 años después del inicio de la enfermedad. La neuropatía puede presentarse como una neuropatía periférica sensoriomotora, craneal, periférica y autonómica (Moore et al., 2009).

**Complicaciones macrovasculares.** Al igual que las complicaciones microvasculares, las complicaciones macrovasculares son determinantes para la esperanza de vida y la calidad de vida. Las macrovasculares, que incluyen enfermedades cardiovasculares (enfermedad arterial coronaria, accidente cerebrovascular) y vasculares periféricas. Si bien en los últimos 30 años, la

mayoría de los estudios de enfermedades macrovasculares se han centrado en la población de DM2, se encuentran disponibles estudios más recientes que examinan específicamente la población de DM1 (Moore et al., 2009).

Las enfermedades cardiovasculares (ECV), son la mayor causa de morbilidad y mortalidad en personas con DM (Iglesias, et al. 2014). Entre las que se encuentran el desarrollo de insuficiencia cardíaca (IC) incluso en ausencia de enfermedad coronaria, hipertensión u otras comorbilidades. Se ha demostrado que en pacientes con DM las funciones sistólica y diastólica del VD están alteradas, teniendo la FE disminuida (Parsaee et al., 2012). Por lo contrario, Kosmala et al., 2004, encontró en pacientes diabéticos un deterioro de la función ventricular derecha que implica anomalías diastólicas, pero no las sistólicas.

Estas constituyen a la causa de muerte de dos tercios de los pacientes diabéticos. Además, cuando contraen una patología cardiovascular, la mortalidad es mucho mayor entre los diabéticos que entre los no diabéticos. Estos datos han llevado a que diversas instituciones científicas, como la American Heart Association, hayan declarado la DM como uno de los principales factores de riesgo para desarrollar ECV. Por ello, es esencial detectar la aparición inicial de enfermedad cardiovascular en estos pacientes. Una de las principales razones del mal pronóstico de los pacientes con DM y cardiopatía isquémica es la mayor prevalencia de disfunción ventricular y de IC, lo que ha venido en llamarse la miocardiopatía diabética (Bosch et al., 2002).

Por otro lado, como se mencionó anteriormente, en individuos genéticamente predispuestos, la obesidad y el sedentarismo conducen a la resistencia a la insulina, estado que precede a la DT2 y que suele acompañarse con factores de riesgo cardiovasculares como la dislipidemia, la hipertensión y factores protrombóticos. La frecuente asociación en un mismo individuo de estos factores de riesgo es lo que se denomina el síndrome metabólico. La detección de resistencia a la insulina es fundamental para la prevención primaria de ECV (Bosch et al., 2002).

La hipertensión es una comorbilidad de la DM que afecta a muchos pacientes, y la prevalencia depende del tipo de DM, la edad, el índice de masa corporal (IMC) y la etnia. La hipertensión es un factor de riesgo importante para la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECAE) y para las complicaciones microvasculares. En la DT1, la hipertensión es el resultado de una enfermedad renal diabética subyacente, mientras que, en la DT2, por lo general coexiste con otros factores de riesgo cardiometabólico (ADA, 2016). Además de la hipertensión sistémica,

recientemente se ha observado que la hipertensión pulmonar se encuentra presente en pacientes diabéticos.

### **2.3.5 Diagnóstico y tratamiento de la DT1 y la DT2**

Al comprender mejor la fisiopatología y la historia natural de varios subtipos de DM y aplicar lo que sabemos sobre los modos de acción y la farmacogenómica de las terapias existentes, podemos aplicar mejor un enfoque personalizado para el control de la DM. La presentación clínica y la progresión de la DM pueden variar considerablemente. Normalmente la DT2 se presenta sólo en adultos y la DT1 sólo en niños, sin embargo, el día de hoy se reconoce que estas afirmaciones ya no son precisas, ya que ambas enfermedades ocurren en ambas cohortes (Skyler et al., 2017).

Conocer el diagnóstico, es decisivo para comenzar el manejo y tratamiento del paciente (ADA, 2016). Los tratamientos actuales han resultado en una reducción parcial del riesgo a desarrollar complicaciones, y el tratamiento de estas afecciones sigue siendo una gran necesidad insatisfecha para las personas con DM (Kantharidis et al., 2011). El desafío actual es caracterizar los muchos caminos hacia la disfunción o muerte de las células  $\beta$  e identificar los enfoques terapéuticos que mejor se dirigen a cada ruta (Skyler et al., 2017). Existe un creciente cuerpo de evidencia con respecto a qué subconjuntos fenotípicos y genotípicos de pacientes con DM responden mejor, o son resistentes a terapias específicas, incluidas sulfonilureas, metformina, tiazolidindionas, terapias con incretinas e inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2) (Skyler et al., 2017).

**DT1.** Los niños con DT1 generalmente se presentan con los síntomas característicos de poliuria/polidipsia y aproximadamente un tercio con cetoacidosis diabética (CAD) (ADA, 2016). Por otro lado, en un inicio la DT1 puede ser más variable en adultos, y es posible que no se presenten con los síntomas clásicos que se observan en los niños. Aunque las dificultades para distinguir el tipo de DM pueden ocurrir en todos los grupos de edad al inicio, el verdadero diagnóstico se vuelve más obvio con el tiempo. Los pacientes con DT1 suelen presentar síntomas agudos de DM, niveles marcadamente elevados de glucosa en sangre, y aproximadamente un tercio son diagnosticados con CAD mortal (ADA, 2016). Los marcadores autoinmunes en la DT1 incluyen autoanticuerpos de células de islotes y autoanticuerpos contra insulina, GAD (GAD65), la tirosina fosfatasa IA-2 e IA-2b y ZnT8 (ADA, 2016). Por otro

lado, además de insulina y análogos de insulina, las terapias para la DM incluyen aquellas que mejoran la secreción de insulina, aquellas que estimulan la acción de la insulina, aquellas que reducen la producción hepática y endógena de glucosa y aquellas que afectan la glucemia a través de otros mecanismos (Skyler et al., 2017).

**DT2.** La evidencia clínica de resistencia a la insulina incluye obesidad abdominal, hipertensión arterial leve, elevación ligera de los triglicéridos (150-250 mg/dl), disminución del colesterol HDL (cHDL), ligera elevación del colesterol LDL (cLDL) (130-159 mg/dl) y, en algunos casos, hiperglucemia leve (110-126 mg/dl) (Bosch et al., 2002). En diagnóstico confirmatorio en un paciente con síntomas agudos de hiperglucemia se realiza mediante la determinación de las concentraciones plasmáticas de glucosa. El diagnóstico es positivo cuando se presentan concentraciones aleatorias de  $\geq 200$  mg/dL [11.1 mmol/L] en ayunas). Los pacientes con DT2 pueden presentar CAD. (ADA, 2016).

La pérdida de peso mejora la sensibilidad a la insulina en el hígado y el músculo esquelético y también puede reducir la acumulación de grasa pancreática. Los defectos en la secreción de insulina son al menos parcialmente reversibles con la restricción energética y la pérdida de peso en la prediabetes y la DT2 de reciente inicio. Desafortunadamente, es difícil revertir la DM prolongada, incluso con la gran pérdida de peso asociada con la cirugía bariátrica (Skyler et al., 2017). Por otro lado, se recomienda tratamiento nutricional para todos los diabéticos con DM1 y DM2 (Iglesias, et al. 2014).

## **2.4 Hipertensión arterial pulmonar (HAP)**

### **2.4.1 Circulación pulmonar (CP)**

La AP consiste en un vaso fino y elástico que se ramifica para abastecer a las arterias lobulares pulmonares, las arteriolas pulmonares y los capilares alveolares. La sangre sale de los capilares alveolares a través de las vénulas pulmonares y vuelve a la AI a través de un sistema de vénulas y ramificaciones pulmonares con estructura similar a la del árbol de la AP (Greyson, 2010).

La circulación pulmonar (CP) está situada en una posición estratégica para recibir la totalidad del GC, lo que le permite llevar a cabo no sólo el intercambio gaseoso, que consiste en finas membranas altamente permeables, sino funciones metabólicas y vasoactivas muy importantes. Debido a estas características el nivel de presión en la CP es muy bajo, si se le compara con la presión de cualquier órgano en la circulación sistémica, a pesar de manejar la totalidad del GC.

Es así que, la CP por diversas razones anatomofuncionales, es normalmente un lecho vascular de baja resistencia (Sandoval, 2006). Las cifras de presión son similares en el niño y en el adulto (Leandro et al., 2004), aunque en adultos mayores aumenta y el intervalo normal es amplio (Greyson, 2010). Normalmente la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) varía entre 18 y 25 mmHg, la presión diastólica (PDAP) se encuentra entre 6 y 10 mmHg, y la presión media (PMAP) entre 12 y 16 mmHg (Leandro et al., 2004).

La regulación del flujo sanguíneo está controlada por un mecanismo poco conocido, sensible al oxígeno, que puede ser mediado por canales de potasio dependientes del calcio o del voltaje, radicales de oxígeno u otros mecanismos, así como del óxido nítrico, las prostaglandinas, la endotelina y las catecolaminas (Greyson, 2010).

La circulación pulmonar está íntimamente relacionada con la función del VD en la salud y la enfermedad. La función del VD es el determinante más importante de la supervivencia en pacientes con HAP (Xie et al., 2012).

#### **2.4.2 Definición, clasificación y epidemiología de la HAP**

Sin embargo, son muchas las condiciones patológicas capaces de generar hipertensión pulmonar (HP), uno de los grandes síndromes cardiocirculatorios que mayor atención recibe actualmente, debido a su alta mortalidad y en búsqueda de nuevas opciones de tratamiento (Sandoval, 2006). La HP es una afección hemodinámica y fisiopatológica que se caracteriza por fibrosis progresiva y cambios proliferativos en las arterias pulmonares que conducen al incremento gradual de la resistencia vascular pulmonar (RVP) y de la PMAP, así como, insuficiencia ventricular derecha (IVD), muerte prematura y mortalidad elevada (Ordoñez et al., 2006). Se define como la existencia de una PMAP mayor de 25 mm Hg en condiciones de reposo, o de 30 mm Hg durante el ejercicio, determinadas por cateterismo cardiaco derecho (CCD) (SS, 2010). La definición de hipertensión arterial pulmonar (HAP) requiere además como condición, la demostración de una presión capilar pulmonar (PCP) menor de 15 mm Hg (Sandoval, 2006), y un GC normal o reducido (SS, 2010). El resultado de todos estos cambios da como resultado la sobre carga de presión en el VD y en última instancia la insuficiencia del VD y muerte (Bossone et al., 2013). La clasificación inicial de la HP aparece en 1973, en una conferencia internacional sobre hipertensión pulmonar primaria (HPP) celebrada Suiza y respaldada por la OMS (Naval, 2011).

Se designaron sólo 2 categorías, la HPP y la HP secundaria, dependiendo de la ausencia o presencia de causas identificables o factores de riesgo (SS, 2010). Se denomina primaria cuando su etiología es desconocida y secundaria cuando es la complicación de un problema médico conocido (Leandro et al., 2004). Entonces el diagnóstico de HPP era de exclusión tras descartar todas las causas de HP. A partir de entonces, sufrió una serie de modificaciones (Naval, 2011). En 1996 surgió un sistema de clasificación clínica etiopatológica desarrollado por la OMS que comprenden 5 grupos, que comparten su gravedad, progresividad y características comunes, este sistema se ha mantenido relativamente estable hasta la reciente revisión en por Dana Point en 2008 (Grinnan et al., 2016), y el término secundario fue abandonado (Naval, 2011).

- ❖ El Grupo I es la hipertensión arterial pulmonar (HAP): se caracteriza por la obliteración progresiva de las arteriolas pulmonares debido a la proliferación endotelial y del músculo liso. Algunas condiciones subyacentes para HAP son enfermedad del tejido conectivo, infección por VIH, enfermedad cardíaca congénita, hipertensión portal, los polimorfismos genéticos y anorexígenos o anfetaminas. En esta clasificación también se encuentra la HAP idiopática (HAPI). El pronóstico depende de la capacidad del VD para tolera el aumento de la poscarga (Grinnan et al., 2016).
- ❖ El Grupo II es la hipertensión venosa pulmonar (HVP): se producen cuando una condición del corazón izquierdo (sistólica, diastólica, o disfunción valvular) conduce a un aumento en la presión arterial pulmonar. Este es el tipo más común de PH (Sánchez et al., 2012).
- ❖ El Grupo III es la HP relacionada con enfermedades del sistema respiratorio y/o la hipoxia crónica: esto puede ser de apnea del sueño obstructiva no tratada o de una variedad de enfermedades pulmonares graves (enfisema, fibrosis pulmonar, y bronquiectasias) (Naval, 2011).
- ❖ El Grupo IV es la HP debida a enfermedad tromboembólica crónica: una condición que resulta de la enfermedad tromboembólica pulmonar no tratada. HPTEC puede requerir tratamiento médico o quirúrgico (Von Siebenthal et al., 2016).
- ❖ El Grupo V es muy diverso y se asocia a enfermedades que afectan directamente a los vasos pulmonares: lo que implica que la fisiología subyacente y el tratamiento es poco conocido. Incluye a aquellos pacientes con HP asociada a enfermedad renal terminal, la sarcoidosis, enfermedad de células falciformes, y otros (Bujak et al., 2016).

Una clasificación de este tipo es fundamental para estandarizar el diagnóstico y el tratamiento, y para desarrollar ensayos clínicos con grupos homogéneos de pacientes que comparten una misma biopatogenia.

Por otro lado, la prevalencia estimada de HAP a nivel mundial es de 30-50 casos/millón de población adulta, siendo más frecuente en las mujeres que en los hombres (Bossone et al., 2013). En México, así como en América Latina, no existen datos específicos sobre la prevalencia. Debido a esto, se tiene en desarrollo el Registro Latinoamericano de Hipertensión Pulmonar (RELAHP), proyecto observacional y multicéntrico perteneciente al Departamento de Circulación Pulmonar de la Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT), que inició en abril de 2014 y finalizará en marzo de 2019 (Ordoñez et al., 2006).

### **2.4.3 Fisiopatología de la HAP**

El problema fundamental de la HAP es el desequilibrio entre las propiedades vasoconstrictoras y vasodilatadoras de la circulación pulmonar (Ordoñez et al., 2006), y ocurre principalmente al nivel de las pequeñas arteriolas pulmonares donde la vasoconstricción, la trombosis *in situ* y fundamentalmente una proliferación fibromuscular de la íntima condicionan una obstrucción de la luz vascular. La proliferación incluye a la célula endotelial, a la célula de músculo liso vascular (CMLV) y a los fibroblastos. Se piensa que esta remodelación anormal es resultado de una lesión endotelial inicial mediada por un agente agresor externo en un individuo predispuesto genéticamente. Entre los factores desencadenantes de esta alteración se encuentran factores moleculares y celulares, así como diversos componentes de inflamación y autoinmunidad (Peng et al., 2016).

Los mecanismos del daño vascular en la HAP (como la proliferación celular, la resistencia a la apoptosis, la remodelación vascular, la vasoconstricción y el aumento de la angiogénesis) se han enfocado a varios procesos potencialmente importantes y se derivan principalmente de modelos animales experimentales (Bujak et al., 2016).

**Anormalidades genéticas.** Tiene su base en la existencia de HAPI familiar. Se han demostrado mutaciones cuando menos en 2 genes; el BMPR2 (situado en el cromosoma 2q33) y el ALK-1, este último relacionado más bien con la HP de la telangiectasia hereditaria familiar. El BMPR2 codifica al receptor de proteína morfogenética ósea tipo II (BMPR2) que es una familia grande de polipéptidos que, dependiendo de su localización, influencia el crecimiento, la diferenciación

y la movilidad celular. Influencia también fenómenos como inmunosupresión, angiogénesis y apoptosis de células del endotelio vascular y de células del músculo liso pulmonar (Von Siebenthal et al., 2016). Por lo que, la mutación del mismo resulta en la alteración de las proteínas morfogenéticas que es responsable de la proliferación o diferenciación anormal de células del músculo liso y de la apoptosis de endotelio vascular, con generación de lesiones plexiformes (conjunto de endotelio dañado, fibroblastos y proteínas de matriz celular) en las pequeñas arterias pulmonares (Sandoval, 2006).

La proliferación de células del músculo liso en las pequeñas arterias pulmonares es una respuesta a un estímulo específico aún desconocido; esta proliferación celular es favorecida por la inflamación, infecciones virales, hipoxia, estrés oxidativo (EO) y mutaciones genéticas. Este fenómeno, característico de todas las formas de HAP, genera lesiones plexiformes que se consideran elementales para la generación de obstrucción y aumento de la resistencia vascular al flujo pulmonar (Machado et al., 2009).

Por otro lado, hasta en el 40% de los pacientes con HAP se puede encontrar autoanticuerpos circulantes y concentraciones elevadas de citocinas proinflamatorias como las interleucinas 1 (IL-1) y 6 (IL-6). También se ha reportado la presencia de linfocitos B y T en las lesiones vasculares, así como macrófagos, mastocitos y células dendríticas. También, se ha encontrado que existe un proceso de autoinmunidad local, inducido por el llamado tejido linfoide terciario (folículos de tejido linfoide ectópico), que se encuentra en la región perivascular de los vasos pulmonares y que, ante ciertos estímulos específicos, genera inflamación crónica, persistencia del proceso de remodelación y, por lo tanto, proliferación vascular y su consecuente obstrucción (Peng et al., 2016).

**Disfunción endotelial.** Debido a la lesión endotelial, así como a los mecanismos inflamatorios, existe evidencia de que en los pacientes con HAP se cuenta con anomalías en la cascada de coagulación, que reflejan la existente disfunción endotelial y la tendencia a trombosis *in situ*, encontrándose concentraciones elevadas de fibrinopéptidos A y B, dímero-D, factor de Von Willebrand e inhibidor del activador tisular del plasminógeno-1 (Ordoñez et al., 2006).

Estos distintos componentes contribuyen a generar disfunción endotelial en las arterias pulmonares de menor calibre, alteración en la regulación de las sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras a nivel del endotelio vascular, tendencia a la agregación plaquetaria con riesgo elevado de trombosis *in situ* y remodelación vascular con proliferación de las células del

músculo liso de la túnica íntima y media arterial, que conllevan al aumento progresivo en la resistencia vascular pulmonar (Peng et al., 2016).

Los pacientes con HAPI han mostrado deficiencia de prostaciclina (PC), de óxido nítrico (ON) y recientemente de péptido intestinal vasoactivo (PIV). Estos pacientes también han mostrado aumento de tromboxano, de endotelina (ET) y del factor de crecimiento derivado de endotelio vascular (FCEV) (Sandoval, 2006). Muchos estudios identificaron que la vía del ON se relaciona con la aparición de HAP. El ON se produce por la ON sintasa (eNOS) en las células endoteliales. Es el factor predominante que induce la vasodilatación en condiciones normales, a través del monofosfato de guanosina cíclico (cGMP). También inhibe la proliferación de células del músculo liso, la agregación y activación de plaquetas, la migración de leucocitos y la secreción de ET. En ratones, una mutación inhibidora de eNOS induce un aumento de la presión arterial pulmonar (PAP). En los seres humanos, parece que una cantidad reducida de ON también está implicada en la patogénesis de la HAP, por el aumento de la degradación y reduce eNOS expresión en tejidos pulmonares. Se ha demostrado una correlación negativa entre la expresión de eNOS en el análisis inmunohistoquímico, la gravedad de las lesiones vasculares y la PVR (Von Siebenthal et al., 2016). El aumento en la resistencia vascular pulmonar, como consecuencia, produce aumento progresivo en la postcarga del VD, resultando posteriormente en IVD (Morrell et al., 2009).

**Anormalidades en la electrofisiología de la CMLV.** En este rubro destaca la disfunción de los canales de potasio que abren por voltaje (Kv) (Sandoval, 2006).

*Serotonina.* La serotonina (5HT) es mediadora de constricción y promueve proliferación de la CMLV. La 5HT está aumentada en la sangre de los pacientes con HAP, en particular en aquéllos con HAP asociada a ingesta de anorexígenos. Al mismo tiempo, la 5HT está disminuida dentro de las plaquetas, como si existiera un problema de almacenamiento. En la HAPI está aumentada la expresión del transportador de la 5HT (5HTT), también existe aumento en la expresión del receptor 5HT1B que es el mediador de constricción arteriolar. De manera interesante, se ha mostrado recientemente que en modelos animales de HAP los inhibidores del 5HTT como la fluoxetina inhiben la proliferación fibromuscular anormal de los vasos pulmonares (Sandoval, 2006).

*Péptido intestinal vasoactivo (PIV).* De interés reciente, es el hallazgo de una disminución en el plasma y en la expresión tisular del PIV en los pacientes con HAP. El PIV forma parte de la

superfamilia del factor de secreción del glucagón. Se le conoce primordialmente como un mediador neuroendocrino que tiene que ver con la secreción de agua y electrolitos al nivel intestinal, sin embargo, es también un potente vasodilatador al nivel sistémico y pulmonar. El PIV inhibe además la activación plaquetaria y la proliferación de CMLV (Sandoval, 2006).

#### **2.4.4 Diagnóstico y tratamiento de la HAP**

La falta de síntomas clínicos específicos, especialmente en etapas tempranas, dificulta el diagnóstico, en un estudio en el que buscaron marcadores potenciales de condiciones patológicas que ocurren en HAP en humanos se observamos cambios estadísticamente significativos en el treitol y el ácido aminomalónico en pacientes con HAP, lo que podría proporcionar nuevos conocimientos bioquímicos sobre la patogénesis de la enfermedad (Bujak et al., 2016).

La sospecha clínica de HP parte de un síntoma (disnea de esfuerzo) o hallazgo clínico (congestión venosa sistémica) (Sandoval, 2006). La disnea de esfuerzo es progresiva y está dada por la disfunción paulatina del VD secundaria a su incapacidad para adaptar el GC a la demanda física. Por lo tanto, estos pacientes presentarán fatiga, letargo, disnea, angina o síncope de esfuerzo; en fases avanzadas, estos síntomas se producen en reposo (Ordoñez et al., 2006).

El ecocardiograma (ECO) es el método más práctico y eficaz para el diagnóstico y el pronóstico de HAP (Bossone et al., 2013). El ECO bidimensional indica las alteraciones anatómicas cardíacas secundarias a la HAP de larga evolución (como desviación del SIV hacia el lado derecho, hipertrofia del VD, aumento del volumen del VD y dilatación de la AP) (Guerra, 2011). El ECO Doppler permite el diagnóstico inicial de la HAP, este puede detectar afecciones valvulares (como la insuficiencia tricúspidea), repercusión hemodinámica en las cavidades derechas, además puede calcular la presión arterial pulmonar como causa de HAP (Leandro et al., 2004). El diagnóstico de HAP a través del uso de ECO, se basa en una PSAP > 40 mmHg, y se clasifica de acuerdo con ésta en leve (de 40 a 54 mmHg), moderada (de 55 a 64 mmHg) o grave (cuando es > 65 mmHg) (Ordoñez et al., 2006). Otras técnicas que permiten detectar la enfermedad son la radiografía del tórax, que permite establecer la existencia o no de neumopatía (obstructiva o restrictiva) como causa secundaria de HP. La confirmación diagnóstica y la potencial solución quirúrgica en este padecimiento pueden obtenerse con la angiografía pulmonar y/o con la tomografía helicoidal. El diagnóstico de HAP idiopática se establece por la

exclusión de todas las formas secundarias de HP (Sandoval, 2006). Invariablemente, el proceso diagnóstico termina con la realización de un CCD que confirma el diagnóstico, establece su severidad y la potencial reversibilidad de la HAP a través del reto farmacológico agudo (SS, 2010). Además de evaluar la PMAP, también se considera que existe HAP cuando la PSAP está arriba de los 30mmHg medida por CCD (Leandro et al., 2004).

Hasta hace pocos años, la HAP era considerada una enfermedad intratable, sin embargo, el conocimiento generado con relación a la patobiología de la enfermedad ha resultado en la aparición de múltiples y novedosas intervenciones farmacológicas. La demostración de disfunción endotelial y del imbalance vasodilatador/vasoconstricción ha dado los mayores frutos. El concepto terapéutico ha evolucionado del anterior empleo de sólo vasodilatadores, al uso actual de vasodilatadores que al mismo tiempo son anti-proliferadores. Entre los fármacos que se utilizan para el tratamiento de la HAP se encuentran; los prostanoides, las antagonistas de receptores de endotelina y los inhibidores de fosfodiesterasa (Sandoval, 2006). Estudios novedosos han planteado el uso de los microARN (Liu et al., 2016) y el factor de acoplamiento 6 (CF6) en el tratamiento de HAP (Yin et al., 2016).

El pronóstico de este trastorno está directamente relacionado con la función del VD, uno de los principales predictores de resultado a largo plazo en pacientes con PH independientemente de su etiología. de Siqueira et al., 2016, caracterizaron el patrón y la gravedad de las anomalías de tensión VD en pacientes con HAP utilizando resonancia magnética cardiovascular (RMC), una de las técnicas utilizada para el diagnóstico de la HAP, y concluyeron que la evaluación de la deformación miocárdica en el VD puede identificar la disfunción del VD subclínica antes del desarrollo de anomalías. Sin embargo, los mecanismos celulares y moleculares que subyacen al mal funcionamiento contráctil del VD en la HAP no se conocen bien (Bujak et al., 2016).

## **2.5 Remodelamiento del VD**

El concepto de remodelamiento ventricular fue introducido por en 1985, sin embargo, solo se enfocaba a las modificaciones estructurales del VI, sin embargo, años más tarde el concepto también se utilizó para cambios en la función ventricular. El concepto de remodelamiento ventricular se refiere, por lo tanto, a los cambios en la forma, el tamaño y la función del ventricular desencadenados por una situación de sobrecarga hemodinámica. Involucra tanto

alteraciones en la forma, tamaño y estructura de los cardiomiocitos como modificaciones del intersticio miocárdico (Escudero et al., 2010).

Por otro lado, debido al creciente interés en las patologías del VD este concepto también es aplicado este ventrículo. Por lo que, el remodelamiento y disfunción del VD (RVD) es un proceso complejo que implica mala adaptación estructural, hemodinámicas e histopatológicas, inducidas por la sobrecarga de presión o volumen (Luitel et al., 2017). El proceso puede ser multifactorial y se encuentra con frecuencia en diversos estados patológicos congénitos y enfermedades adquiridas, tales como, infarto del miocardio, HAP, DM e IC (Hao et al., 2015). Es importante mencionar que el VD se adapta mejor a la sobrecarga de volumen que a la sobrecarga de presión. Aunque la respuesta del VD a la sobrecarga de presión crónica es un determinante importante para la evolución de paciente los mecanismos moleculares subyacentes siguen siendo difíciles de alcanzar (Caviedes et al., 2009).

El RVD entonces se produce debido a que el corazón tiene la capacidad de adaptarse frente a diversas condiciones, sin embargo, las enfermedades miocárdicas (miocardiopatías) reducen la capacidad de adaptación. En éstas, el corazón recurre de manera invariable al mecanismo de Starling, con dilatación de las cavidades (uso de reserva de precarga) en busca de una mayor fuerza de contracción y al aumento de FC para compensar disminuciones de la descarga sistólica. La dilatación progresiva impide la interacción correcta entre los puentes actomiosínicos (que deja de ser óptima a determinada longitud), y genera un estado con condiciones de carga tanto sistólicas como diastólicas elevadas (poscarga elevada por alteración de la geometría ventricular y precarga elevada por altas presiones de llenado y disminución de distensibilidad) (Dvorkin y Cardinali, 1975).

La hipertrofia cardíaca, aumento del tamaño de las células, es un tipo de remodelamiento ventricular, y se define como un mecanismo adaptativo al que recurre el miocardio ante la sobrecarga de trabajo debido a miocardiopatías u otras enfermedades. Se presentan diferentes patrones de hipertrofia según el estímulo que la origine, los cuales son la *sobrecarga de presión* o *volumen*.

La *sobrecarga de presión* ventricular se produce con más frecuencia cuando el ventrículo debe bombear sangre contra una presión anormalmente aumentada como en la hipertensión arterial sistémica (HAS), estenosis aórtica o en la HAP. La respuesta a sobrecarga de presión es una hipertrofia concéntrica, esta adaptación no es inmediata, tarda meses o años e implica un

aumento del espesor de la pared del ventrículo y disminución de la luz de la cavidad. El tamaño de la cavidad ventricular no aumenta y puede estar disminuido el VFD por restricción al llenado. El corazón que trabaja con sobrecarga de presión, lo hace con poscarga aumentada y el mecanismo adaptativo (hipertrofia) busca, al incrementar el espesor, contrarrestar el aumento de las tensiones sistólicas parietales (ley de Laplace). El miocardio hipertrófico se contrae muy bien, aunque su consumo de oxígeno es mayor y sus propiedades diastólicas se alteran (disminución de la distensibilidad). Al presentarse de manera crónica la presión elevada (hipertensión arterial no controlada), el ventrículo toma el camino de la dilatación ventricular (mecanismo de Starling) pero contra presiones elevadas, lo que termina en insuficiencia ventricular (Dvorkin y Cardinali, 1975).

La *sobrecarga de volumen* se produce en mayor medida cuando las válvulas AV o sigmoideas no cierran bien y no pueden impedir el reflujo de sangre a los ventrículos, como en las insuficiencias valvulares. Ante la sobrecarga de volumen se produce hipertrofia excéntrica, es decir, que se genera un aumento leve de del grosor de la cavidad en relación con el incremento de su diámetro (dilatación). Esto produce un aumento en la masa ventricular con índices contráctiles normales y volúmenes de expulsión elevados (Dvorkin y Cardinali, 1975).

Una de las hipótesis fundamentales considera que, de acuerdo a las vías intracelulares activadas por el estímulo, el miocito puede sobrevivir desarrollando una hipertrofia beneficiosa, deteriorar su capacidad funcional y/o evolucionar a la muerte celular programada determinando una respuesta de mala adaptación. De acuerdo a la Ley de Laplace la sobrecarga de presión en el VI determina un aumento en el diámetro menor del miocito que lleva a incrementar el espesor parietal y por consecuencia reducir el estrés sistólico. Si la hipertrofia es adecuada el estrés parietal se normaliza y el corazón está mecánicamente compensado, sin embargo, con el tiempo lleva a un deterioro.

### **3. ANTECEDENTES**

#### **3.1 Hallazgos fisiopatológicos de la HAP**

##### **3.1.1 Alteraciones histopatología observadas en el pulmón y en el VD durante la HAP y mecanismos celulares subyacentes**

Se han encontrado múltiples anomalías en el análisis histológico de pulmones de pacientes con HAP, principalmente en arterias pequeñas. Todos inducen el engrosamiento de la pared de los vasos. El primer paso en este proceso es el engrosamiento de la íntima, mediante una mayor proliferación y migración de células madre locales. Las capas medial y adventicial también están alteradas por la hipertrofia medial de las células del músculo liso, que invade la pared de las arterias pequeñas, generalmente no muscularizadas, y por la acumulación de fibroblastos de la adventicia. La matriz extracelular es producida y degradada en exceso por las metaloproteinasas, que liberan factores mitogénicos para las células del músculo liso. Finalmente, las células adventicias mesenquimatosas llamadas miofibroblastos migran a los medios e inducen la proliferación de las células del músculo liso. Más adelante en el proceso vascular obstructivo, hipertrofia e hiperplasia de células endoteliales, también conocida como formación de neoíntima, continúa y forma lesiones plexiformes (Von Siebenthal et al., 2016).

Por otro lado, entre los modelos que se utilizan para el estudio de la HAP se encuentran los tratados con monocrotalina (MCT), cerclaje de la arteria pulmonar (CAP) e hipoxia (Doggrell et al., 1998). En un estudio en el que se utilizó un modelo de HAP inducido por MCT, para estudiar la relación estructura-función de los túbulos T y el  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular en la falla ventricular derecha (FVD), durante 25 días, se realizaron los siguientes hallazgos; una sola inyección de MCT (60 mg / kg) en ratas provocó una remodelación masiva de las arterias pulmonares. El grosor de la pared de las arterias pulmonares se incrementó en más de 3 veces sobre los controles tratados con solución salina, lo que condujo a la obstrucción de las arterias pulmonares en los días 24 a 25 después de la administración de MCT (Fig. 10) (Xie et al., 2012).

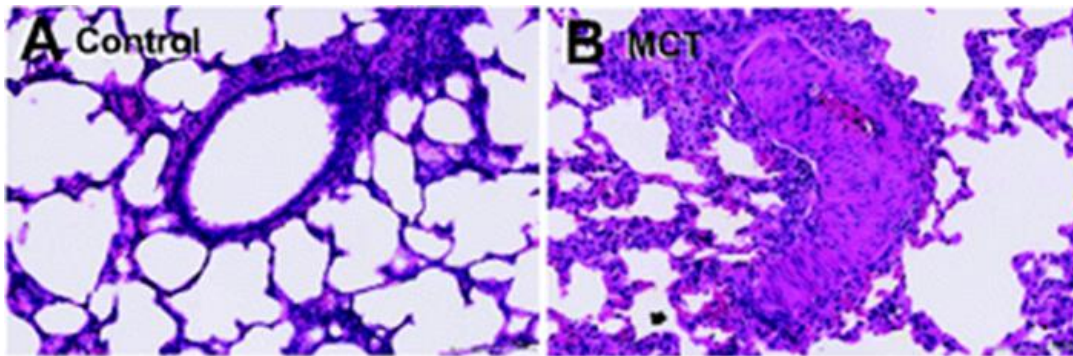


Figura 10. (A) Efectos de la monocrotalina (MCT) en el espesor de la pared vascular en las arterias pulmonares, en comparación con los controles (Imagen tomada de Xie et al., 2012).

En este mismo estudio, se midió el  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular con un microscopio confocal de barrido láser en miocitos del VD aislados. Los miocitos del VD de las ratas tratadas con MCT presentaron mecanismos transitorios de  $\text{Ca}^{2+}$  más pequeños y más lentos en comparación con los miocitos del VD de los controles. La transición de  $\text{Ca}^{2+}$  ralentizada en los miocitos del VD, en el grupo tratado con MCT, se reflejaron en la activación prolongada de  $\text{Ca}^{2+}$  y la fase de decaimiento. Estos datos indican que el modelo HAP-FVD está asociado con una función de liberación de  $\text{Ca}^{2+}$  comprometida. Por otro lado, en el grupo tratado con MCT se observó una remodelación drástica de los túbulos T en miocitos del VD, en contraste con la red de túbulos T altamente organizada de los miocitos del VD de las ratas control (Xie et al., 2012).

Uno de los modelos disponibles para estudiar los mecanismos de la RVD por sobrecarga de presión, es el modelo murino de CAP. Recientemente se ha publicado evaluaciones ecocardiográficas seriadas sobre los cambios funcionales del VD en diferentes sepas de ratón. Sin embargo, Luitel et al., 2017, realizaron estudios más detallados sobre los cambios longitudinales en los procesos de mala adaptación del VD (función, morfología), hipertrofia de los cardiomiocitos, la fibrosis miocárdica y las alteraciones en la densidad capilar; en un modelo de CAP con ratones C57BL/6J, mediante RMC, CCD, e histología durante 21 días. A nivel celular, se observó una hipertrofia significativa de los cardiomiocitos evidente al día 7 posoperatorio y se incrementó gradualmente a partir de entonces. También se observó una deposición significativa de fibras de colágeno intersticial, (Fig. 11) la cual se produjo en el día 7 después de la cirugía y aumentó progresivamente. El número de microvasos por cardiomiocito aumentó significativamente en el día 7 y permaneció elevado a partir de entonces.

En un estudio en el que se planteó descubrir biomarcadores tempranos e intervenciones para prevenir la displacia broncopulmonar (DBP), una enfermedad pulmonar obstructiva crónica que es susceptible HAP. Se encontró las características de un modelo de hyperoxia murino que imita BPD con HP en bebés prematuros humanos incluyen restricción de crecimiento, inflamación y EO pulmonar, interrupción del desarrollo vascular alveolar y pulmonar (simplificación vascular alveolar y pulmonar) y remodelación vascular pulmonar secundaria al aumento de la proliferación de células del músculo liso de las arterias pulmonares (Reynolds et al., 2016).

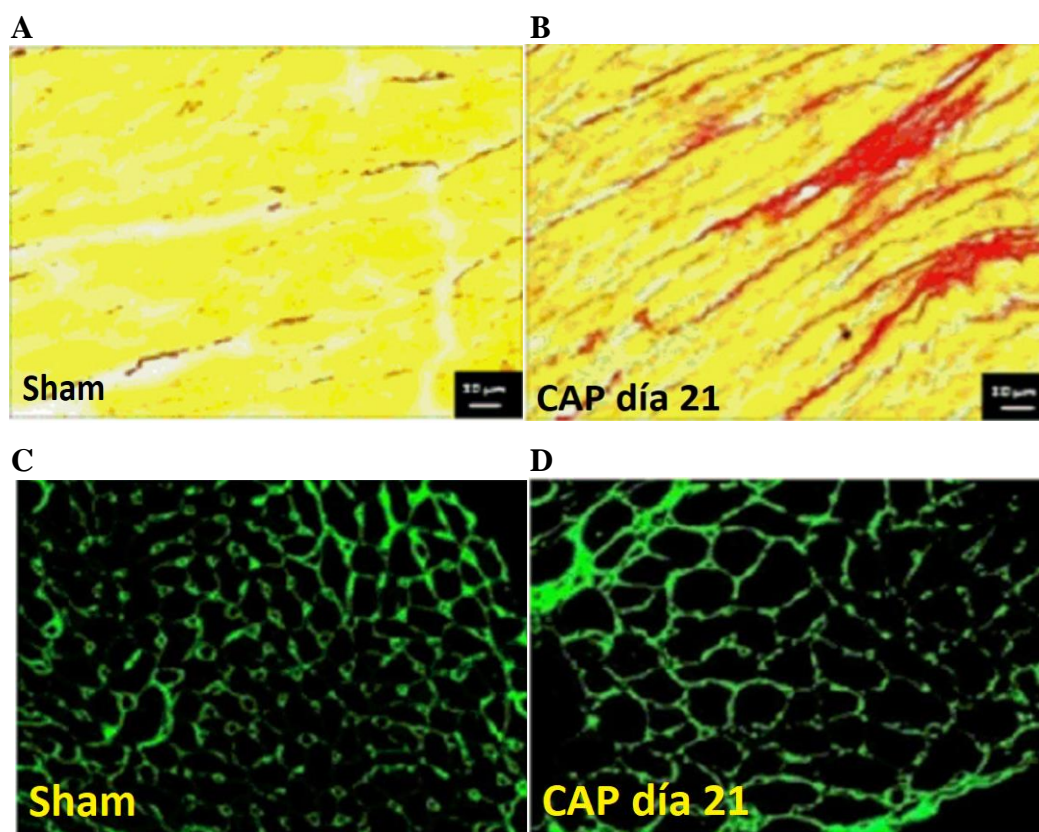


Figura 11. (Superior) Imágenes representativas de la tinción roja picro-sirius de los ventrículos derechos cortadas en sección transversal. Se puede observar deposición significativa de fibras de colágeno intersticial en el grupo con CAP (B) en comparación con el grupo Sham (A). (Inferior) Conjugado aglutinina-FITC de germen de trigo (WGA), donde se puede observar en sección transversal la hipertrofia del cardiomiocito en el grupo CAP (D), en comparación con el grupo Sham (C) (Imagen tomada de Luitel et al., 2017).

### 3.1.2 Remodelamiento cardiaco funcional y estructural observados durante la HAP

La presencia de hipertrofia y dilatación del corazón derecho se puede evaluar con ecocardiografía bidimensional. Como se mencionó anteriormente, la hipertrofia es un mecanismo adaptativo que permite que el VD funcione a pesar de una PAP elevada. Es

principalmente cuando aparece la dilatación ventricular derecha que aparece la disfunción del VD. De hecho, parece que la dilatación del VD, evaluada por ECO, se correlaciona mejor con la supervivencia que la hipertrofia. Se ha demostrado que el aumento del diámetro ventricular se asocia con mayor RVP, mayor presión de la AD, menor IC y peor supervivencia. La posición septal también puede evaluarse mediante el índice de excentricidad (IE), un marcador tanto de sobrecarga de volumen como de presión en el VD (Fig. 12). Varios estudios demostraron que un aumento de EI, por desplazamiento septal, se correlaciona con mayor presión de la AD y PAP y se asocia con un mal pronóstico y una peor supervivencia (Von Siebenthal et al., 2016).

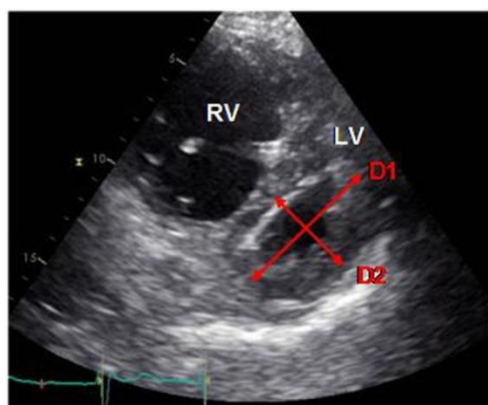


Figura 12. Medida del EI ( $D1/D2$ ) en una vista de eje corto. D1, diámetro anteroposterior; D2, diámetro septo-lateral (datos propios no publicados) (Imagen tomada de Von Siebenthal et al., 2016).

Por otro lado, en un estudio en el que se realizó la caracterización del patrón y la gravedad de las anomalías del VD en pacientes con HAP, mediante RMC. Se reveló que, debido a que la función del VD es el principal factor de predicción de la supervivencia en pacientes con HP, la identificación subclínica de disfunción ventricular derecha, antes del desarrollo de anomalías en las medidas convencionales de rendimiento de VD, mediante la evaluación de la deformación miocárdica del VD, es de suma importancia para realizar un tratamiento anticipado (de Siqueira et al., 2016).

Aunado a esto, en el estudio realizado por Xie et al., 2012, mencionado anteriormente, en el que se utilizó el modelo de HAP-FVD seguido por 25 días; se encontraron las siguientes modificaciones estructurales y funcionales. La PSAP de todas las ratas tratadas con MCT estaba elevada significativamente ( $82 \pm 6$  mm Hg;  $n = 18$ ), en los días 24 a 25, lo cual confirmó la HAP en este modelo. La ecocardiografía y los datos morfométricos demostraron que las ratas tratadas con MCT desarrollaron hipertrofia y dilatación marcada del VD (aumento de la pared y el

volumen), así como, disfunción sistólica grave del VD (reducción de la fracción de acortamiento del VD, FAVD). El índice Fulton ( $VD / [VI + \text{septo}]$ ) también fue significativamente superior al grupo HAP que en el control. En las ratas tratadas con MCT, se presentó regurgitación tricúspide, mientras que en el grupo control no se observó. Curiosamente, el llenado del VI se vio afectado en el grupo de MCT, como lo demuestra la reducción del volumen diastólico final del VI (VDF VI), el volumen sistólico del VI (VSVI) y el GC. Por último, la fracción de eyección del VI (FEVI) no se vio afectada por los tratamientos con MCT (Fig. 13).

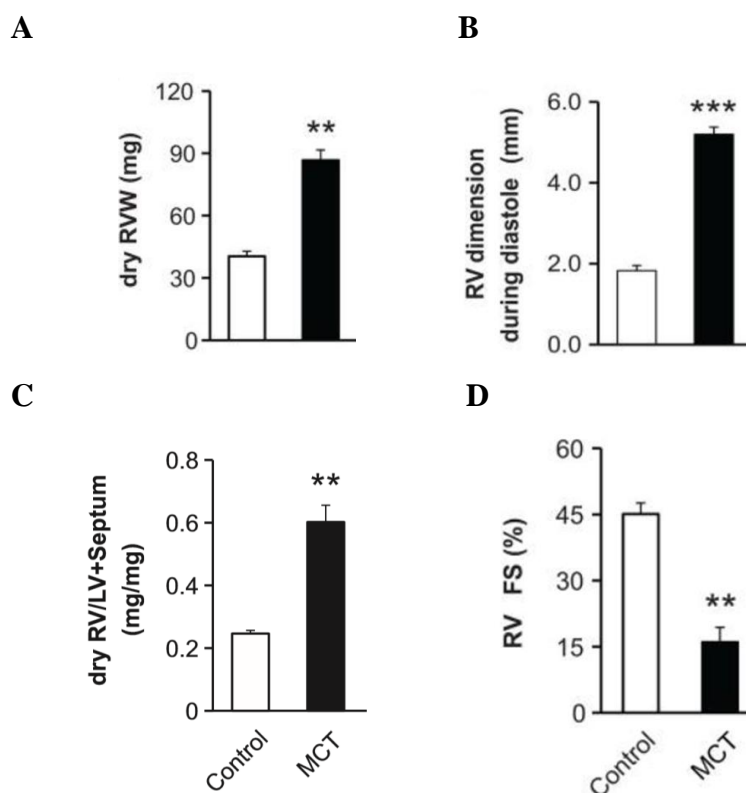


Figura 13. Las ratas tratadas con MCT desarrollaron hipertrofia y dilatación marcada, así como disfunción sistólica. Evidente mediante el aumento de la pared libre del VD (A), el volumen del VD (B) el índice de Fulton (C) y la disminución de la FAVD (D) en las ratas tratadas con MCT (Imagen tomada de Xie et al., 2012).

Las investigaciones de Luitel, et al. 2017, sobre la estructura y función del VD en un modelo de CAP, evaluado por CCD y RMC antes de la cirugía y los días posteriores a la cirugía 3, 7, 14, y 21. Demostraron que la cirugía de CAP llevó a la dilatación significativa, hipertrofia celular y el deterioro funcional del VD. Consecuentemente la dilatación del VD ocasionó el desplazamiento y rectificación del SIV, como lo demuestra el aumento del IE, además de la compresión del VI. Aunado a esto la FEVD se redujo en el grupo CAP. Debido a la interacción interventricular perjudicial, la compresión del VI condujo a una reducción significativa de los

volúmenes sistólico final y diastólico final del VI (VSF VI y VDF VI). La disminución en la capacidad de dilatación y llenado del VI, dio lugar a la reducción del VS y el GC del VI, mientras que la FEVI, se mantuvo sin cambios.

En modelos de roedores, la medición de la presión sistólica del VD (PSVD) por CCD, que es igual a la PSAP en ausencia de estenosis pulmonar, han sido fundamental en la detección y cuantificación de la HAP. Sin embargo, la ecocardiografía es un método no invasivo y de mayor practicidad e ideal para los estudios en serie. En un estudio en el que se utilizaron dos modelos de ratones con HAP; un modelo agudo inducido por la administración del agonista de tromboxano, U-46619, y un modelo crónico inducido por sobreexpresión pulmonar específica de un transgén que codifica interleucina 6 (IL-6); se observó que se podía estimar satisfactoriamente la PSAP mediante la obtención del tiempo de aceleración de la arteria pulmonar (TAAP) en el flujo pulmonar, utilizando una regresión simple. Ya que se ha comprobado que el TAAP se correlaciona inversa y linealmente con la PMAP en humanos y con PSVD (o PSAP) en ratas. En este estudio se encontró que en los grupos hipertensos pulmonares la respuesta a un aumento en la PSAP (medida por CCD), la VP tiende a cerrarse prematuramente, y la velocidad máxima de flujo se alcanza antes en la sístole. Por lo tanto, la TAAP (obtenido por ECO) disminuye a medida que aumenta la PSAP (obtenida por CCD) (Fig. 14). Otro hallazgo importante en el grupo hipertenso fue la disminución del GC (Thibault et al., 2010).

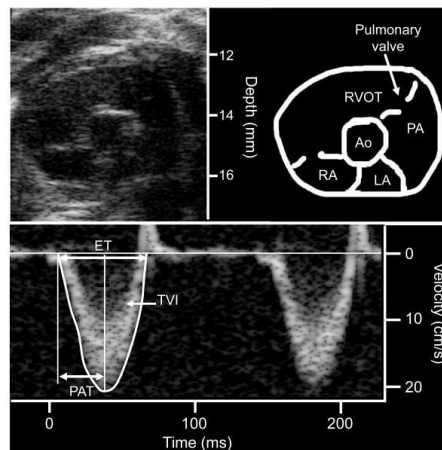


Figura 14. Medición del flujo pulmonar utilizando Doppler de onda pulsada en un ratón. El panel superior muestra una vista de eje corto paraesternal 2D obtenida al nivel de la válvula aórtica. El panel inferior muestra la adquisición de Doppler de onda pulsada del flujo pulmonar. RA: aurícula derecha, LA: aurícula izquierda, RVOT: tracto de salida del ventrículo derecho, PA: arteria pulmonar, Ao: válvula aórtica, PAT: tiempo de aceleración pulmonar, ET: tiempo de eyección, TVI: integral de la velocidad del tiempo (Imagen tomada de Thibault et al., 2010).

Por otro lado, Jones et al., 2002, realizaron mediciones ecocardiográficas, en el flujo de la AP, en serie durante un período de 6 semanas en ratas a las que se les administró MCT o placebo. Se observó el desarrollo de una muesca mesosistólica en el flujo de la AP, una disminución del TAAP, un aumento del grosor de la pared libre del VD y el desarrollo de regurgitación tricúspidea (RT) a medida que se desarrollaba la HAP. Los cambios en la forma de onda del flujo de la AP y en el TAAP comenzaron en la semana 3 del desarrollo de la enfermedad ya que la PSAP alcanzó los 25-30 mmHg de acuerdo con el CCD. El grosor de la pared libre del VD aumentó de forma significativa en la semana 5 (PASP de 40-50 mmHg). El desarrollo de RT cuantificables ocurrió en la semana 6 o en la PSAP > 65 mmHg. Se encontró una correlación lineal entre el TAAP y la PSAP en el rango de 30-65 mmHg y entre el gradiente de presión auricular derecha (derivado de la velocidad de RT) y PSAP a presiones > 65 mmHg, lo que permitió una estimación no invasiva de la PSAP sobre una amplia gama de presiones basadas en estos parámetros (Fig. 15).

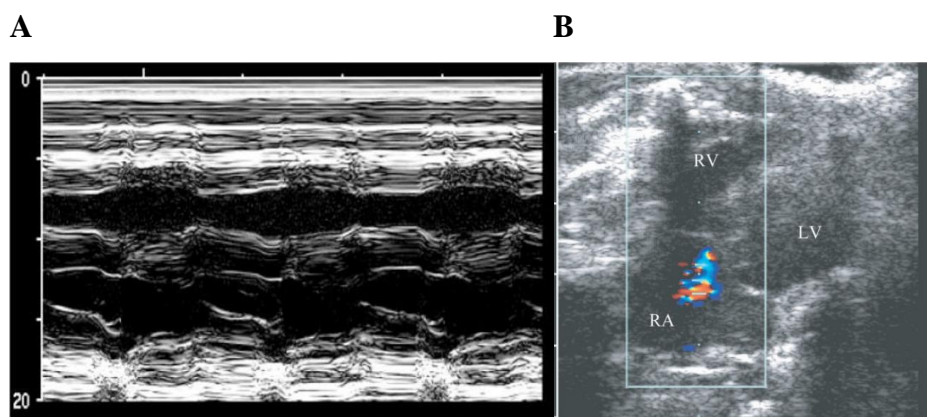


Figura 15. (A) Imagen ecocardiográfica en modo M de la pared libre del VD, donde se observa la dilatación e hipertrofia de este ventrículo. (B) Imagen ecocardiográfica, en modo B con Doppler color, donde se puede observar la presencia de un mosaico de colores en la VT indicativo de regurgitación de esta válvula (Imagen tomada de Jones et al., 2002).

Sumado a esto, en la caracterización del modelo de hiperoxia murino que imita BPD con HP en bebés prematuros humanos realizado mediante ECO por Reynolds et al., 2016. Se encontró un patrón asimétrico de flujo de la AP, ya que la válvula se cierra prematuramente y en consecuencia la velocidad máxima del flujo ocurre antes, debido a la alta presión, esta alteración se ve reflejada en la disminución del TAAP. La PAT reducida también conduce a una disminución en la proporción TAAP / TE (tiempo de eyección) con un mayor espesor la pared libre del VD (PH) (Fig. 16).

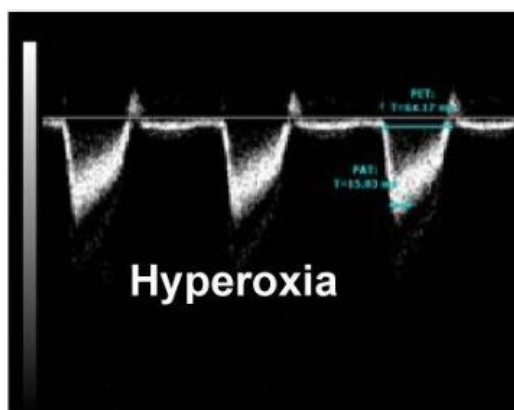


Figura 16. Patrón asimétrico de flujo de la AP de ratas con HAP (Imagen tomada de Reynolds et al., 2016).

### 3.2 DM e HAP

Hace ya varias décadas se había sugerido que tanto la DT1 como la DT2 están asociadas a una miocardiopatía diabética específica, los estudios realizados por Al-Shafei et al., en el 2002, constituyen los primeros informes, ya sean humanos o animales, de los cambios del VD en la DM, mediante RMC en ratas tratadas con estreptozotocina (STZ). Por otro lado, antes de los estudios realizados por Kosmala et al., 2004, los efectos adversos cardíacos; como la disfunción sistólica y diastólica identificados en reposo y/o durante el ejercicio; influenciados por la DM se habían demostrado en el VI. Sin embargo, no había información disponible sobre la posible participación del VD en el proceso patológico provocado por la DM. Al evaluar la función sistólica y diastólica del VD, mediante ECO en pacientes diabéticos, Kosmala et al., 2004 demostró que no sólo se ve afectada la función ventricular izquierda sino también la ventricular derecha y que el deterioro del rendimiento del VD implica anomalías diastólicas, pero no sistólicas. Y fue con los estudios de y Movahed et al., 2007, que se inició la controversia de cuál era la causa por la que el VD presentaba disfunción en pacientes diabéticos. Debido a que la función del VD en pacientes diabéticos no había sido bien estudiada, en este estudio, se evaluó la aparición de disfunción del VD en pacientes con DM. Y se concluyó que la DM parecía estar asociada independientemente con la disfunción del VI y del VD, y que el motivo de esta asociación se desconocía.

Fue años después que esta disfunción se asoció con RVD por sobrecarga de presión, con los estudios de Lopez-Lopez et al., 2008, quienes demostraron la presencia de disfunción endotelial en un modelo de DTI; y Lopez-Lopez et al., 2011 y Moral-Sanz et al., 2012 quienes confirmaron esta hipótesis de la asociación DM-HAP.

Entonces, aunque se sabe desde hace varias décadas que la DM predispone al desarrollo de angiopatías (micro y macro vasculares), y su papel en la patogenia de esta condición sigue siendo ampliamente estudiado, se le ha puesto poca atención al papel potencial que la DM podría tener en la patogénesis de HAP. Recientemente se ha comenzado a entender que la DM no sólo predispone a HP, si no que puede alterar radicalmente el pronóstico en los pacientes con HAP. Se sabe que la DM es un factor pronóstico independiente para el desarrollo de HAP, incluso después de que otros componentes del síndrome metabólico son controlados. Se ha encontrado que la supervivencia de pacientes con HAP y DM es menor que en pacientes con sólo HAP. Por lo que, la DM parece tener un impacto negativo y significativo en la evolución de la HAP. Es de destacar que en la clasificación de la HP anteriormente mencionado no se toma en cuenta un posible papel de la hiperglucemia o intolerancia a la glucosa en la HAP, a pesar de existen pruebas suficientes de la vinculación de las dos condiciones (hiperglucemia e intolerancia a la glucosa) con la enfermedad (HAP) (Grinnan et al., 2016).

### **3.2.1 Mecanismos patológicos propuestos en el miocardio durante la HAP inducida por DM**

#### **3.2.1.1 Diabetes Mellitus y la microvasculatura pulmonar**

Lopez-Lopez et al., 2008 mostraron que el tratamiento con STZ en un modelo establecido para de DT1, indujo la disfunción endotelial en arterias pulmonares de rata. Este efecto se asoció con una reducción de la respuesta vasoconstrictora al inhibidor de la sintasa NOS, L-NAME ( $\omega$ -nitro-L-arginina metil éster). Posteriormente en el 2011 Lopez-Lopez et al., confirmaron esta hipótesis, ya que, en su estudio mostramos que las ratas tratadas con STZ comparten una serie de anomalías vasculares pulmonares con modelos animales y pacientes con HAP, como regulación negativa de BMPR2, inducción de COX-2, regulación positiva de 5-HT<sub>2A</sub>receptores e hipersensibilidad vascular a 5-HT, además de los descritos anteriormente, como la disfunción endotelial y el EO vascular pulmonar.

Por último, en un estudio realizado en el 2012 por Moral-Sanz, et al.; en el que se analizaron los efectos de STZ y la hipoxia moderada la presión de la AP y marcadores pulmonares de HAP, incluyendo la remodelación vascular pulmonar, la expresión de BMPR2, K<sup>+</sup> V corrientes, la disfunción endotelial y la hipertrofia ventricular derecha. Se encontró en los cortes histopatológicos del pulmón que la DM y la hipoxia aumentaron el espesor de la pared medial

de las arterias pulmonares (25-75 $\mu$ m), pero no hubo un efecto aditivo con la combinación de ambos factores (Fig. 17).

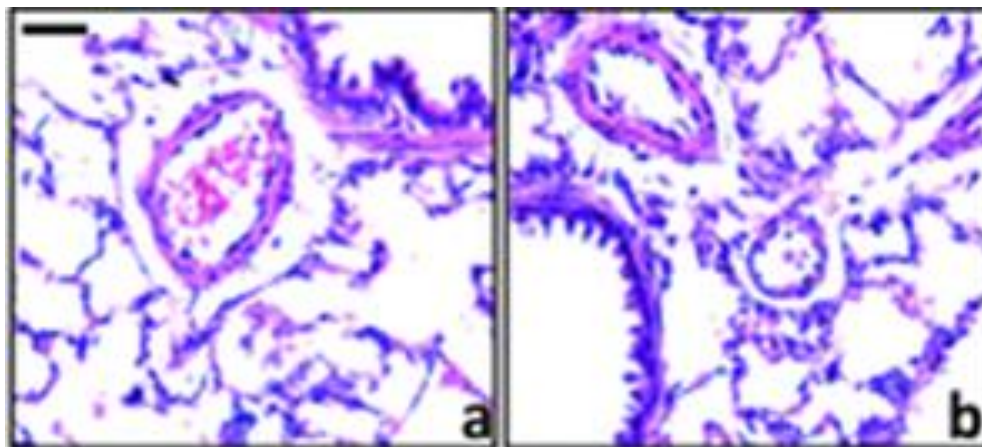


Figura 17. Fotomicrografías representativas ( $\times 400$ , la barra de escala, 50 micras) de las secciones transversales de los pulmones (teñidas con hematoxilina y eosina) que muestra las arterias musculares del grupo control (a), y el grupo diabético (b) (Imagen tomada de Moral-Sanz, et al. 2012).

Los estudios anteriores sugieren que la resistencia a la insulina y/o la hiperglucemia local pueden influir en las vías moleculares conocidas implicadas en el desarrollo de HAP, proporcionando así un fundamento fisiológico para explicar la mayor incidencia de DM en la población con HP. Entre estas vías se encuentran los *mediadores* que contribuyen a la vasoconstricción y la proliferación arteriolar pulmonar (Fig. 18) (Grinnan et al., 2016).

- ❖ El ON y la prostaciclina son potentes vasodilatadores de la circulación pulmonar. También inhiben la proliferación endotelial dentro de las arteriolas pulmonares.
- ❖ La endotelina es un potente vasoconstrictor y mitógeno en la circulación pulmonar y se sobreexpresa en pacientes con HAP.

Las *mutaciones* en el gen receptor de la proteína morfogenética ósea 2 (BMP2), asociada con HAP familiar e idiopática, que conducen a la disminución de la actividad de BMP2 dentro de las células musculares lisas en los pacientes con HAP. Y esto a su vez conduce a la sobreexpresión de factor de crecimiento transformante -  $\beta$  (TGF -  $\beta$ ) y el aumento del músculo liso y la proliferación de miofibroblastos. El factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1), un mitógeno para la proliferación del músculo liso arteriolar pulmonar, es localmente upregulated en las células del músculo liso de los pacientes con HAP. Por último, el receptor gamma activado por proliferador de peroxisoma (PPAR $\gamma$ ), un factor de transcripción que es

antiproliferativo y proapoptótico, disminuye en la hipertensión pulmonar y contribuye a la proliferación endotelial (Grinnan et al., 2016).

La hiperglucemia inhibe la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS), disminuyendo así la producción de ON dentro de la célula endotelial. Además, la hiperglucemia genera especies reactivas de oxígeno (EROs), que disminuyen la biodisponibilidad del ON independiente de la regulación de la eNOS. La hiperglucemia también activa la proteína quinasa C (PKC) dentro de las células endoteliales, que disminuye aún más la producción de ON mientras aumenta los niveles de endotelina, TGF- $\beta$ , y mediadores inflamatorios (NADPH y NF- $\kappa$ B). Además, la activación de la PKC inhibe el efecto vasodilatador de la prostaciclina (Grinnan et al., 2016).

También es importante señalar que la DM tiene un efecto significativo en otros lechos vasculares en el cuerpo a nivel de capilar. Del mismo modo, hay evidencia de que la hiperglucemia regional y el EO resultante aumentan la permeabilidad capilar pulmonar. Por lo tanto, es posible que el daño al sistema vascular pulmonar a nivel del lecho capilar, además de la afectación arteriolar pulmonar antes mencionada, puede influir en la forma en que los pacientes con PHDM responden a la terapia dirigida a las arteriolas pulmonares (Grinnan et al., 2016).

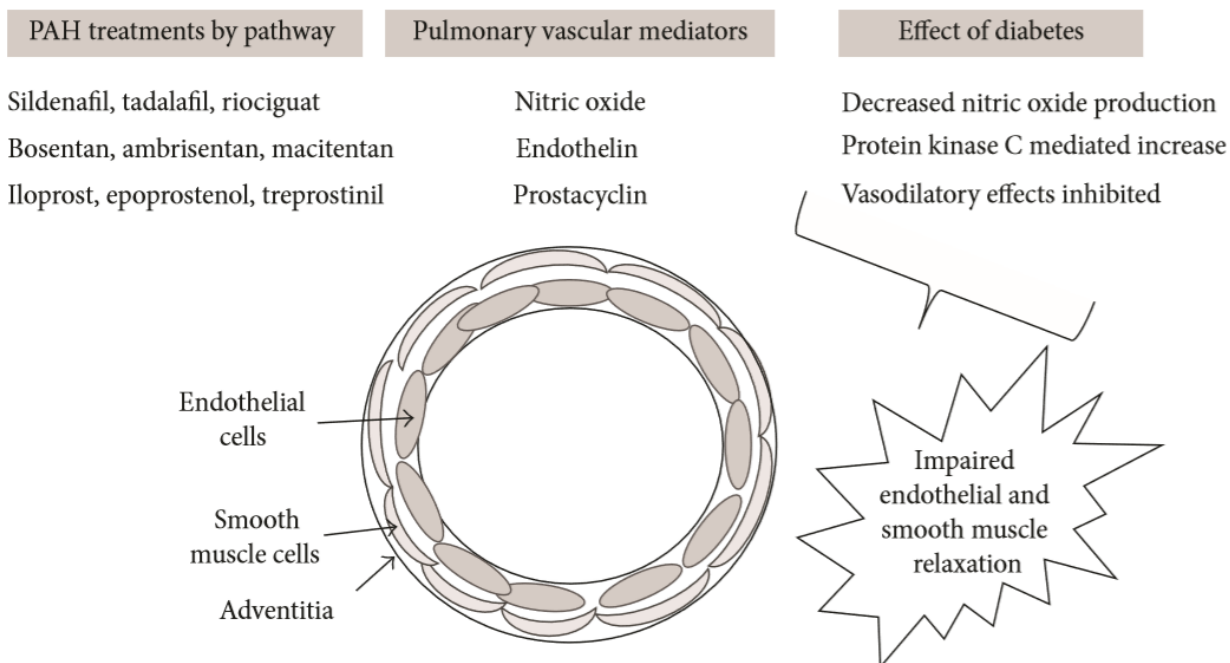


Figura 18. Papel de la DM en la promoción de la vasoconstricción dentro de la arteriola pulmonar y el impacto potencial sobre la eficacia de los medicamentos comúnmente utilizados para tratar la hipertensión pulmonar (Imagen tomada de Grinnan, et al. 2016).

### 3.2.1.2 Insuficiencia ventricular derecha (IVD) y DM

Muchos estudios clínicos han demostrado que el pronóstico de los pacientes con HP depende de la capacidad del VD para tolerar el aumento de la poscarga impuesta por la HP. En los pacientes con HP, el VD resulta hipertrofiado y ampliado.

El VD hipertrofiado está sujeto a la isquemia, y esta isquemia se asocia con disfunción del VD y el pronóstico. La isquemia puede estar relacionada con el aumento de la poscarga del VD, con el aumento de la densidad de miocardio sin un aumento compensatorio en la angiogénesis del VD, y con el daño microvascular del VD que afecta el suministro de oxígeno. Además, se ha documentado bien que en los pacientes con esclerosis sistémica aumenta la fibrosis ventricular derecha, y el deterioro resultante de la función del VD está vinculado a un mal pronóstico. Así, tanto la isquemia y la fibrosis del VD tienen impacto en el pronóstico de los pacientes con HP. Varios estudios de imagen han sugerido que la DM afecta el VD. Las herramientas más utilizadas para evaluar el VD son la RMC y la ecocardiografía de 3 dimensiones. Los estudios que utilizan estas técnicas han encontrado; que el volumen diastólico final del VD (VDF VD) se reduce en pacientes con DM (después de controlar otros factores de riesgo potenciales) y que el volumen sistólico del VD se encuentra alterado en los pacientes con DM e PH (sin un cambio en la resistencia vascular pulmonar). Estos estudios de imagen se correlacionan con los datos hemodinámicos existentes. Los pacientes con HP y DM (HP-DM), en comparación con los que sólo tienen HP, se ha reportado que presentan una presión de la aurícula derecha aumentada a pesar de tener una tendencia hacia menores presiones arteriales pulmonares y la resistencia vascular pulmonar (Grinnan et al., 2016).

El reconocimiento de que los pacientes con PH-DM tienen diferencias fisiológicas en la función del VD (en comparación con los que tienen sólo PH) sugiere que la DM puede poner en peligro el VD en pacientes con PH-DM por que predispone a la fibrosis, isquemia, o ambos. Existe vías bioquímicas establecidas que predisponen a cambios fibróticos del VD en pacientes diabéticos (Fig. 19):

- ❖ El factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) es regulado positivamente (upregulated) (aumento del componente celular) por la hiperglucemia local, y a su vez, el factor de crecimiento transformante-B (TGF- $\beta$ ), que es profibrótico, también aumenta (Grinnan et al., 2016).

- ❖ El TGF- $\beta$  desempeña un papel importante en la fibrosis causada por la DM en otros órganos, como el riñón y el VI (Grinnan et al., 2016).
- ❖ La hiperglucemia regional también hace que otra vía profibrótica, inducida por la endotelina-1, se active. Durante muchos años, los niveles elevados de endotelina-1 se han relacionado con pacientes que presentan HP, a través de su efecto vasoconstrictor en las arteriolas pulmonares, pero el papel profibrótico de endotelina-1 en el VD sigue siendo poco conocido (Grinnan et al., 2016).
- ❖ La resistencia a la insulina conduce a la regulación positiva de un marcador diabético, el microRNA de la familia miR-29, lo que provoca que el fibroblasto cardíaco aumente la producción de colágeno y la fibrosis miocárdica. Se sabe que en las biopsias del miocardio del VD de pacientes con DM comparadas con pacientes controles sin DM, existe un aumento en la fibrosis del VD en los pacientes con DM. Mientras que el papel de la fibrosis en la causa de la miocardiopatía ventricular izquierda en pacientes con DM se ha establecido bien durante muchos años, el papel de la fibrosis en la insuficiencia ventricular derecha de los pacientes con HP-DM está emergiendo. Los resultados anteriores sugieren que, a medida que se conoce más sobre el papel de la hiperglucemia y la resistencia a la insulina específica para el VD en pacientes con DM, nos encontraremos con que la fibrosis juega un papel importante en la disfunción ventricular derecha y los resultados clínicos (Grinnan et al., 2016).
- ❖ La isquemia del VD también es probable que contribuya a la disfunción del VD en pacientes con HP-DM. La rarefacción capilar (disminución en la densidad de las arteriolas) del miocardio dentro del miocardio del VD, se establece en la HAP. A medida que se presenta una mala adaptación del miocardio del VD, disminuye no sólo la densidad capilar para suministrar oxígeno al miocardio sino también hipertrofia miocárdica y fibrosis. La isquemia del VD es un problema común en pacientes con HAP. El síntoma de esfuerzo, presión en el pecho subesternal en los pacientes con HAP también se ha relacionado con elevados niveles de troponina T, un marcador de isquemia del VD. En los pacientes con HAP que desarrollan isquemia del VD (como se evidencia por la troponina T elevada), la supervivencia es peor, pone de relieve la importancia de la isquemia en esta enfermedad. Si bien no hay estudios existentes que hayan evaluado el papel de la DM en la creación de isquemia del VD en pacientes con HP-DM, el papel

de la DM en la promoción de la isquemia en otros lechos vasculares (incluyendo el VI) está bien establecido (Grinnan et al., 2016).

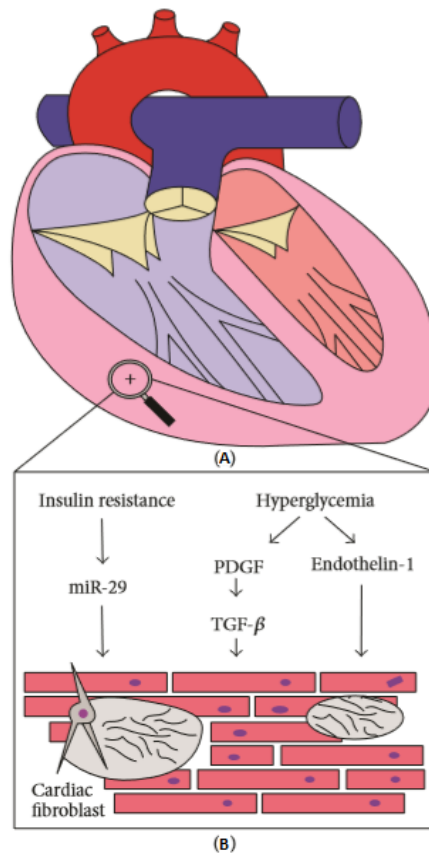


Figura 19. (A) Representación de un corazón con hipertrofia del ventrículo derecho y fibrosis. (B) Resumen de las vías conocidas que vinculan la DM a la fibrosis y a la hipertrofia del VD (Imagen tomada de Grinnan et al., 2016).

### 3.2.2 Remodelamiento cardíaco funcional y estructural observado durante la HAP inducida por DM

Los estudios realizados por Al-Shafei et al., en el 2002, en la estructura ventricular de un modelo tratado con STZ y evaluado mediante RMC por 16 semanas, revelan que al determinar el volumen del miocardio del VD (VMVD) y el volumen del miocardio del VI (VMVI), ambos se hipertrofiaron significativamente en relación con los pesos corporales (VMVD/peso corporal y VMVI/peso corporal), en comparación con sus controles en las semanas 7 y 10. Por otro lado, al determinar el peso absoluto de cada ventrículo, no presentaron diferencias entre los grupos o mostraron una ligera caída en los animales diabéticos, sin embargo, los valores demostraron hipertrofia miocárdica cuando se normalizaron (Peso VD/peso corporal y peso VI/peso corporal) al peso corporal.

Por otra parte, López-López et al., 2008 revelaron que el tratamiento con STZ indujo disfunción endotelial en las arterias pulmonares de ratas. Ya se había informado que la disfunción endotelial estaba asociada con HAP y en este estudio se confirmó lo observado en otros estudios. Y en 2011, López-López et al., en este mismo modelo al determinar la PSVD, mediante CCD, y el índice de Fulton ( $VD / (VI + S)$ ) en ratas diabéticas tratadas con STZ por 6 semanas, no se presentaron diferencias significativas en comparación con los controles. Mientras que en ratas con 4 meses de tratamiento con STZ se observó un aumento de la PSVD ( $22.4 \pm 1.9$ ,  $n=6$  frente a  $16,7 \pm 0,7$  mm Hg,  $n=4$ ,  $P<0,05$ ) en comparación con los controles, con un valor más bajo que en los modelos clásicos de HAP.

Los estudios de Movahed et al., 2007, que consistieron en una serie de 157 pacientes se sometieron a medición simultánea de la fracción del VI (FEVI) y la fracción de eyección del VD (EFVD), concluyeron que la DM parecía estar asociada independientemente con la disfunción del VI y del VD, y que el motivo de esta asociación se desconocía.

Por último, en un estudio realizado por Moral-Sanz et al., 2012, en el que se utilizó un modelo diabético (STZ) e hipoxia moderada, se observó que la combinación de hipoxia y diabetes indujo una elevación significativa en la presión sistólica, diastólica y media de la AP, así como, del índice de Fulton de ratas tratadas con STZ en comparación con los controles (Fig. 20).

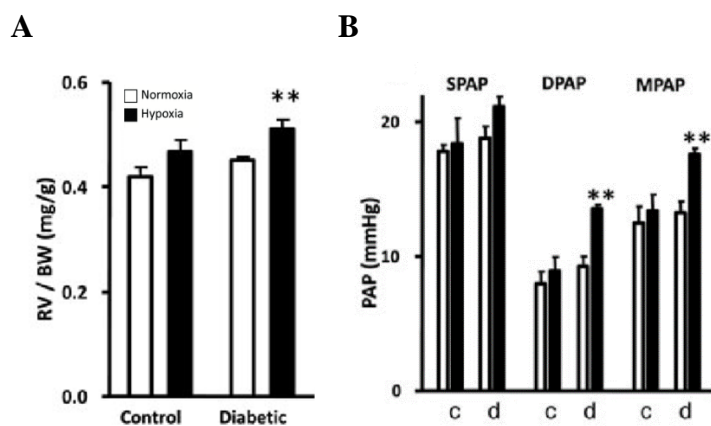


Figura 20. (A) Aumento del índice de Fulton el grupo diabético. (B) Presión arterial pulmonar sistólica, diastólica y media (c: control y d: diabético) (Imagen tomada de Moral-Sanz, et al. 2012).

En base a nuestra revisión, no encontramos estudios detallados sobre los cambios longitudinales, mediante ECO, en los procesos de mala adaptación del VD (cambios morfológicos y funcionales) en modelos de DT1-HP; debido a que la mayoría de estudios sobre estructura y función cardíaca dependen técnicas de análisis postmortem como lo son CCD e índice de Fulton.

#### 4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Aunque se han reportado estudios del remodelamiento del ventrículo derecho tanto en pacientes diabéticos como en modelos experimentales (Al-Shafei et al., 2002; Kosmala et al., 2004 y Movahed et al., 2007), sólo recientemente estos cambios en la geometría y la función del ventrículo derecho se asociaron a la presencia de hipertensión arterial pulmonar, derivada de la remodelación en la circulación pulmonar por hiperglucemia local (Lopez-Lopez et al., 2008; Lopez-Lopez et al., 2011 y Moral-Sanz et al., 2012. Y es bien conocido que la hipertensión arterial pulmonar genera remodelamiento y disfunción del VD, mediante un aumento compensatorio de su función, en respuesta al aumento de la presión y resistencia pulmonar (Von Siebenthal et al., 2016; de Siqueira et al., 2016; Xie et al., 2012; Luitel, et al. 2017; Thibault et al., 2010; Jones et al., 2002 y Reynolds et al., 2016).

En base a nuestra revisión, no encontramos estudios detallados sobre los cambios longitudinales, mediante ecocardiografía, en los procesos de mala adaptación del ventrículo derecho (cambios morfológicos y funcionales) en modelos de DT1; debido a que la mayoría de estudios sobre estructura y función cardíaca dependen técnicas de análisis postmortem como lo son CCD e índice de Fulton.

Además, numerosos estudios han demostrado que existen diferencias significativas en la estructura y la función cardíaca entre las cepas de roedores. Incluso cuando los parámetros cardiovasculares bajo condiciones fisiológicas pueden no ser diferentes entre las cepas, los antecedentes genéticos pueden afectar la respuesta cardiovascular a diversos estímulos negativos, como hipoxia, constricción aórtica, isquemia-reperfusión o infarto de miocardio (Luitel, et al. 2017). Por lo cual, realizar un análisis longitudinal *in vivo*, del remodelamiento ventricular derecho en un modelo diabético, nos permite realizar un análisis más detallado de la enfermedad.

## 5. JUSTIFICACIÓN

El estudio del remodelamiento del ventrículo derecho en pacientes diabéticos, es deficiente, en contraste con el ventrículo izquierdo. Es de destacar que, la respuesta del VD a la DM no debe extrapolarse a partir de experimentos del VI, ya que, la embriología, estructura y función es distinta (Hao et al., 2015).

Y Aunque se ha informado desde hace décadas de la presencia de remodelamiento ventricular derecho en pacientes diabéticos, existen pocos informes acerca de esta asociación de diabetes con hipertensión arterial pulmonar. La importancia del estudio de la estructura y función del VD deriva de que proporciona un pronóstico del paciente diabético (Ho y Nihoyannopoulos, 2006), ya que la disfunción ventricular derecha es el principal predictor de infarto al miocardio, insuficiencia cardiaca y muerte (de Siqueira et al., 2016).

Realizar un análisis longitudinal *in vivo*, de remodelamiento ventricular derecho en un modelo diabético, nos permite llevar a cabo un análisis más detallado de la enfermedad; y así, sumar información para realizar un mejor diagnóstico, profundizar en los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad y así elaborar terapias selectivas para la disfunción de ventricular derecha.

## **6. HIPÓTESIS**

La hipertensión arterial pulmonar inducida por diabetes experimental genera cambios morfo-funcionales en el VD.

## **7. OBJETIVOS**

### **7.1. Objetivo general**

Realizar un seguimiento longitudinal de los cambios morfológicos y funcionales del ventrículo derecho, y en paralelo del ventrículo izquierdo, en un modelo de rata con diabetes experimental tipo I e hipertensión arterial pulmonar.

### **7.2 Objetivos específicos**

- ❖ Caracterizar el modelo diabético experimental (peso, concentraciones de glucosa y FC).
- ❖ Evaluar la presión arterial sistólica de la arteria pulmonar y la morfología y dirección de del flujo de la arteria pulmonar.
- ❖ Evaluar la estructura de la válvula pulmonar.
- ❖ Evaluar la geometría biventricular.
- ❖ Evaluar la interdependencia ventricular
- ❖ Evaluar la función sistólica biventricular.
- ❖ Determinar el riesgo de insuficiencia cardiaca

## CAPITULO II

### 8. MATERIALES Y MÉTODOS

#### 8.1 Grupos experimentales

Los animales fueron proporcionados, alojados y mantenidos en el Bioterio “Claude Bernard” de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP), el estudio se realizó en el laboratorio de Farmacia Clínica de la Facultad de Ciencias Químicas de la BUAP. Los animales de experimentación se mantuvieron en condiciones de alojamiento estándar; alimento comercial y *agua ad libitum* con periodos de luz-obscuridad de 12 a 12 horas conforme a la Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999 para “Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio”.

#### Caracterización del modelo diabético

Se emplearon 20 ratas machos de la cepa Sprague Dawley de ~200 g (2 meses) clínicamente sanas, las cuales se dividieron al azar en un grupo control y un grupo diabético. Al inicio del estudio se realizó un examen ecocardiográfico (ECO) estándar para excluir a ratas con enfermedades cardiacas congénitas. Posteriormente, determinaron las concentraciones de glucosa en todos los animales, mediante la toma de una muestra sanguínea por punción de la vena coccígea, utilizando un glucómetro clínico Accu-chek, Laboratorios Roche <sup>®</sup>. Para la inducción de diabetes, se realizó una sola administración IP de STZ (dosis de 60 mg/kg) al grupo diabético, mientras que el grupo control fue administrado con 200µl de solución salina fisiológica (SSF). Las concentraciones de glucosa en sangre de los dos grupos fueron evaluadas a las 48 hrs. y al final del estudio. El peso corporal se monitorizó cada dos semanas durante todo el experimento. Por último, la frecuencia cardiaca se calculó en un corte ecocardiográfico transversal a nivel de los músculos papilares (modo M), como la distancia de un ciclo de contracción en las semanas 4, 8 y 12 del estudio.

#### 8.1.1 Descripción general

Los estudios ecocardiográficos fueron realizados bajo anestesia controlada (Ketamina/Xilacina, 20mg/100mg pv), utilizando un equipo Mindray M7 de uso veterinario equipado con un transductor cardiaco de fases (P12-4s) de 8 MHz. Se realizó un seguimiento longitudinal en ambos grupos mediante ecocardiografía (ECO), en un periodo de 12 semanas. Los exámenes de

ECO y glucosa estándar se tomaron como experimentos de semana 0 y el momento de la administración, de la estreptozotocina (STZ) para el grupo diabético y SSF para el control, como día cero del experimento. Las posteriores evaluaciones de ECO se realizaron en las semanas 4, 8 y 12. Ratas con signos de hipertensión arterial sistémica (hipertrofia del VI), fueron descartadas del estudio Tabla 1.

### 8.1.2 Diagrama de trabajo

Tabla 1. Diagrama de trabajo.

Observación previa al tratamiento	Asignación de grupos al azar	
	DM	CTRL
	Experimentos semana 0	Experimentos semana 0
Tratamiento (Tx)	Tx 1 (STZ)	Tx 2 (SSF)
Observación después del tratamiento	Experimentos semana 4	Experimentos semana 4
	Experimentos semana 8	Experimentos semana 8
	Experimentos semana 12	Experimentos semana 12
	[GLUCOSA]	[GLUCOSA]

### 8.2 Variables, técnicas y procedimientos

#### Determinación de la presión sistólica de la arteria pulmonar y la morfología y dirección de del flujo de la arteria pulmonar

El flujo de la arteria pulmonar se obtuvo, en un corte ecocardiográfico transversal a nivel de la base (modo B), mediante Doppler pulsado. Posteriormente en esta misma imagen se determinó el Tiempo de Aceleración de la Arteria Pulmonar (tiempo desde el inicio del flujo pulmonar hasta la velocidad máxima, TAAP). Y la Presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) se

calculó mediante una regresión lineal simple, tomando en cuenta que el TAAP es inversamente proporcional a la PSAP, como lo describen Thibault et al., 2010.

El análisis morfológico del flujo se realizó utilizando la siguiente clasificación:

- ❖ Tipo I (normal).
- ❖ Tipo II (con muesca en la protosístole).
- ❖ Tipo III (con muesca en la mesosístole).

Por último, para determinar la dirección del flujo de la arteria pulmonar, se utilizó Doppler color en la válvula de la arteria, en este mismo corte ecocardiográfico. En esta técnica el flujo que se aleja del transductor se observa de color azul, mientras que el flujo que se acerca al transductor se observa rojo. En este corte ecocardiográfico la sangre se aleja del transductor hacia la bifurcación de la arteria pulmonar (del VD a la AP) y se colorea de azul. Por lo que, la presencia de un mosaico de colores (rojo y amarillo) representa la existencia de regurgitación de la VP debido a un flujo turbulento, como lo describen Jones et al., 2002,

#### **Evaluación de la estructura de la válvula pulmonar**

Se determinó el diámetro y la circunferencia de la válvula pulmonar mediante un corte ecocardiográfico transversal a nivel de la base (modo B).

#### **Evaluación de la geometría biventricular**

Mediante un corte ecocardiográfico transversal a nivel de los músculos papilares (modo M), se determinó el espesor de las paredes posteriores de ambos ventrículos tanto en sístole como en diástole (EPPVDs, EPPVDd, EPPVIs y EPPVId), y el espesor del septo interventricular tanto en sístole como en diástole (ESIVs y d). En este mismo corte, también se determinó el diámetro interno de las cavidades ventriculares tanto en sístole como en diástole (DIVDs, DIVDd, DIVIs, y DIVId). Por último, mediante la fórmula descrita en la Tabla 2, se determinó el índice parietal relativo ( $h/r$ ), un parámetro que determina la presencia de hipertrofia del ventrículo izquierdo. Un valor alto de este índice indica que el aumento de la masa se debe a un incremento en el espesor de la pared, es decir, una hipertrofia concéntrica. Un valor normal de este índice con aumento del tamaño de la cavidad indica hipertrofia excéntrica (Fernández-Pérez et al., 2014).

#### **Evaluación de la interdependencia ventricular**

Se calculó el índice de excentricidad (IE), mediante un corte ecocardiográfico transversal a nivel de los músculos papilares (modo M). Este índice se define como la relación entre los diámetros anteroposterior (a) y el septolateral (b) ( $a/b$ ) del VI, en sístole y en diástole, y su fórmula se

representa en la Tabla 2. Y determina la presencia de rectificación del septo interventricular como lo describieron Von Siebenthal et al., 2016.

### **Evaluar la función sistólica biventricular**

En un corte ecocardiográfico longitudinal de cuatro cámaras (modo B), se determinó el volumen sistólico final del ventrículo derecho (VSF VD) y el volumen diastólico final del ventrículo derecho (VDF VD), utilizando el método de Simpson. Y mediante las fórmulas descritas en la Tabla 2, se determinó el volumen sistólico del ventrículo derecho (VSVD) y la fracción de eyección del ventrículo derecho (FEVD). En este mismo corte ecocardiográfico se obtuvo el área del ventrículo derecho en sístole y en diástole, parámetros que se utilizaron para calcular matemáticamente la fracción de acotamiento del ares del ventrículo derecho (FAA VD). Por último, la fracción de acortamiento del ventrículo derecho se determinó matemáticamente mediante el método de Teichholz. (Watson et al., 2004).

Por otro lado, el volumen sistólico final del ventrículo izquierdo (VSF VI), el volumen diastólico final del ventrículo izquierdo (VDF VI) y el volumen sistólico del ventrículo izquierdo (VSVI), se determinaron en un corte ecocardiográfico transversal a nivel de los músculos papilares (modo M) mediante el método de Teichholz. El gasto cardiaco (GC), la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y la fracción de acortamiento del ventrículo izquierdo (FAVI) se determinaron matemáticamente mediante las fórmulas descritas en la Tabla 2 (Arora et al., 2010).

### **Determinar el riesgo de insuficiencia cardiaca**

En un corte ecocardiográfico longitudinal de cuatro cámaras (modo B) utilizando Doppler pulsado en la válvula mitral, se determinó un indicador que evalúa de forma conjunta la función sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo y es un predictor del riesgo de insuficiencia cardiaca, el índice de Tei (Álvarez et al., 2010).

Tabla 2. Ecuaciones para parámetros ecocardiográficos.

Parámetro	Ecuación
Índice parietal relativo (h/r)	$(ESIVd + EPPVId) / DIVId$
Índice de excentricidad (IE)	$a/b$ a = Diámetro anteroposterior b = Diámetro septolateral
Volumen diastólico final del VD (VDF VD, ml) Volumen sistólico final del VD (VSF VD, ml)	$L / 3 [A1 / 2 (A1 \times A2 / 2) A2]$ L = longitud A = área
Volumen diastólico final del VI (VDF VI, ml) Volumen sistólico final del VI (VSF VI, ml)	$[7.0/2.4 + D] (D^3)$ D = diámetro interno
Volumen sistólico del VD y el VI (VSVD y VSVI, ml)	VDF - VSF
Fracción de eyección del VD y el VI (FEVD y FEVI, %)	$VS / VDF \times 100$
Fracción de acortamiento del VD y el VI (FAVD y FAVI, %)	$(DIVd - DIVs \times 100) / DIVd$
Gasto cardiaco (GC, ml/min)	$VS \times FC$
Fracción de acortamiento del área del VD (FAA VD, %)	$AFD - AFS / AFD \times 100$ A = Área al final de la diástole y sístole

Fernández-Pérez et al., 2014.

### 8.3 Análisis estadístico

Se realizó una prueba T de student. Los valores son presentados como la media  $\pm$  EE, \* P <0.05,

\*\* P <0.03, \*\*\* P <0.01, n = 7 ratas por grupo.

## CAPITULO III

### 9. RESULTADOS

#### 9.1 Caracterización del modelo de diabético

Los resultados que se obtuvieron en la caracterización del modelo diabético reflejan un deterioro en la constitución corporal y en el latido cardiaco (Fig. 21) y (Fig. 22), debido a la presencia de hiperglucemia en el organismo y en este caso en el tejido cardiaco; alteraciones ausentes en el grupo control. Estos datos son de relevancia para el estudio, debido a que la hiperglucemia forma parte de la patogénesis de alteraciones cardiacas en sujetos diabéticos.

La Figura 22A, muestra el efecto de la administración de STZ en las concentraciones de glucosa en sangre, en condiciones basales (antes de STZ), a las 48 horas (48/STZ) y 12 semanas después de la administración de STZ (12 Sem/STZ), comparado con el grupo control, el cual fue administrado con SSF. Se puede observar que las concentraciones de glucosa en sangre del grupo control se mantuvieron en un rango basal en los tres periodos evaluados. Sin embargo 48 horas después de su tratamiento, el grupo diabético presentó concentraciones de glucosa cuatro veces superiores ( $404.76 \pm 17.65$  mg/dL) al grupo control ( $101.5 \pm 1.11$ mg/dL) siendo esta diferencia significativa. Y en la semana 12 después de su tratamiento, el grupo diabético presentó concentraciones de glucosa cinco veces superiores ( $504.33 \pm 68.99$  mg/dL) al grupo control ( $112 \pm 3.58$  mg/dL) siendo esta diferencia significativa. Estos datos en las concentraciones de glucosa son esperados ya que es un parámetro para considerar en un modelo diabético.

La Figura 22B, muestra el efecto de la hiperglucemia en la ganancia de peso media semanal (0, 4, 8 y 12), representada en porcentaje del grupo diabético en comparación con el grupo control. Se puede observar que en el grupo control presentó un aumento gradual en la ganancia de peso después de la administración de SSF, tomando como base el peso inicial (100%). Comparado con la ganancia de peso previa, en la semana 4 se obtuvo un aumento en la ganancia de peso de 30.07 %, en la semana 8 de 54.21 % y en la semana 12 de 70.37 %, pero la ganancia de peso neta entre la semana 4 y 8 fue de 24.13 % y entre la semana 8 y 12 fue de 16.15%. Por otro lado, el grupo diabético presentó una disminución en la ganancia de peso después de la administración de STZ, tomando como base el peso inicial (100%), sin embargo, esta no fue gradual. Es así que, en la semana 4 se obtuvo una disminución ganancia de peso de -13.63 %, en la semana 8

de -12.47 % y en la semana 12 de -17.30 %, pero la ganancia de peso neta entre la semana 4 y 8 fue de 1.15 % y entre la semana 8 y 12 fue de - 4.824 %. Este ligero aumento en la ganancia de peso en la semana 8 se atribuye a la presencia de ascitis y/o megacolon común en sujetos cardiopatas y diabéticos, respectivamente. Estos datos en la ganancia de peso son esperados ya que es un parámetro para considerar en un modelo diabético.

La Figura 22C muestra el efecto de la hiperglucemia, en el latido cardiaco (FC) a diferentes semanas (0, 4, 8 y 12) después de la inducción a diabetes en comparación con el grupo control. En esta figura, puede observarse que la FC en el grupo control disminuye hasta la semana 8, lo cual se atribuye al desarrollo normal de la rata, posterior a esto, se observa un ligero aumento de la FC en la semana 12, el cual se atribuye a la aceleración en el metabolismo del tranquilizante utilizado. Por otro lado, se observa una disminución gradual de la FC en el grupo diabético siendo esta significativa en las semanas 8 ( $210.12 \pm 5.48$  lpm) y 12 ( $186.66 \pm 20.66$  lpm) comparado con el grupo control ( $236.75 \pm 6.98$  lpm y  $248.4 \pm 8.35$  lpm, respectivamente). Esta disminución significativa presente en la semana 12 del grupo diabético llega a ser letal debido a que el rango normal de lpm de una rata es de 200 a 600 lpm.

Esta bradicardia es un dato esperado, debido a que, en diversos estudios, así como, en los estudios del laboratorio de Farmacia Clínica del presente posgrado, han puesto en manifiesto que la reducción de la FC en sujetos diabéticos es recurrente. Y se atribuye a la hiperglucemia presente en el tejido cardiaco.

**A**



**B**



*Figura 21. (A) Imagen representativa del aumento de peso del grupo CTRL. (B) Disminución de peso en el grupo DM. Nótese la presencia de megacolon y/o ascitis y el pelo hirsuto en el grupo DM, ausente en el grupo CTRL.*

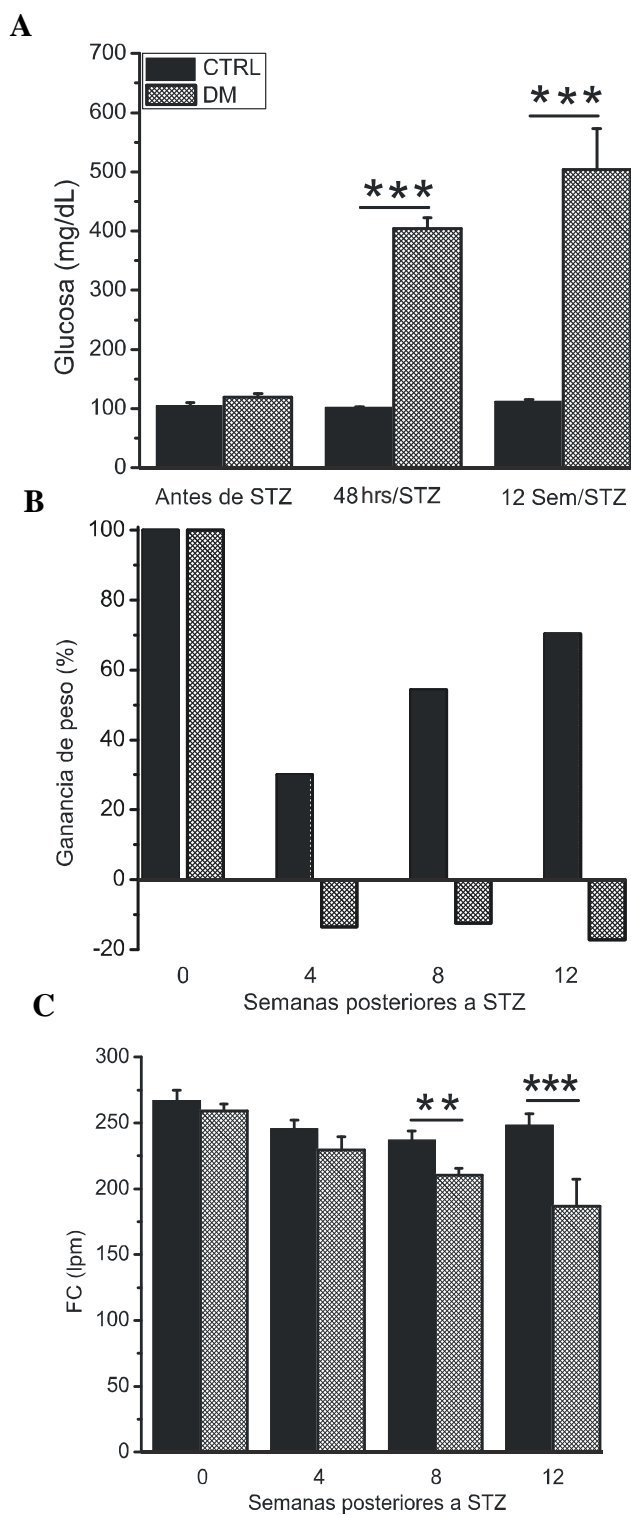


Figura 22. Caracterización del modelo DM. (A) Concentraciones de glucosa en sangre. (B) Ganancia de peso (C) Frecuencia cardiaca. Los valores son presentados como la media  $\pm$  EE, \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.03$ , \*\*\*  $P < 0.01$ ,  $n = 7$  ratas por grupo.

## 9.2 El grupo diabético presentó hipertensión arterial pulmonar

Con el fin de determinar la Presión Sistólica de la Arteria Pulmonar (PSAP) en ambos grupos, se determinó el flujo de la arteria pulmonar donde se cuantificó el Tiempo de Aceleración de la Arteria Pulmonar (TAAP), el cual es inversamente proporcional al PSAP (ver material y métodos). También se evaluó la morfología del flujo de la arteria pulmonar, aunque esta técnica no cuantifica la presión arterial pulmonar permite separar grupos de con presión elevada y normal (Fig. 23).

La Figura 23A, representa el flujo de la arteria pulmonar del grupo control en la semana 12. En esta imagen se puede observar que no se encuentran modificaciones tanto en el patrón de flujo, como en el TAAP. En otras palabras, no hay modificaciones en el tiempo que transcurre desde el inicio del flujo pulmonar hasta la velocidad máxima, resultando en un flujo pulmonar simétrico (Patrón de flujo Tipo 1).

La Figura 23B, representa el flujo de la arteria pulmonar, del grupo diabético en la semana 12. En esta imagen se puede observar que el flujo manifiesta un aumento inmediato de velocidad tras apertura de la válvula, con un pico precoz y una rápida disminución de velocidad, estas alteraciones evidencian una muesca protosistólica (Patrón de flujo Tipo II) positiva a HAP, la cual comenzó en la semana 4 después del tratamiento con STZ y se hizo evidente en la semana 12.

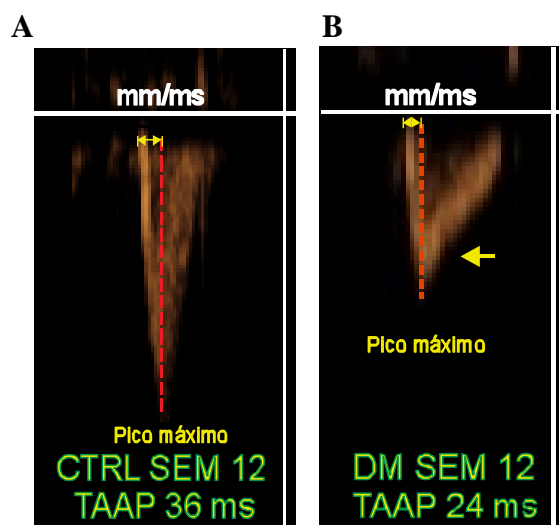


Figura 23. Imagen representativa del análisis morfológico del flujo de la arteria pulmonar (AP) y el Tiempo de Aceleración de la Arteria Pulmonar (TAAP). (A) Patrón de flujo Tipo 1 y TAAP normal en el grupo control en semana 12. (B) Muesca protosistólica (flecha amarilla) que coincide con un patrón de flujo Tipo II y disminución del TAAP que indica un incremento de la presión sistólica de la arteria pulmonar, del grupo DM en semana 12.

La determinación del flujo de la arteria pulmonar, del TAAP (Fig. 23) y consecuentemente de la PSAP (Fig. 24) mediante ECO (ver material y métodos), permitió detectar la presencia de Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) en ratas diabéticas, alteración que no se presentó en el grupo control. Es de destacar que la HAP se encuentra relacionada con alteraciones cardíacas tanto morfológicas como funcionales.

La Figura 24, muestra el efecto de la hiperglucemia en la PSAP, a diferentes semanas (0, 4, 8 y 12) después de la inducción a diabetes en comparación con el grupo control. En esta figura, puede observarse que la PSAP en el grupo control se mantuvo sin cambios en todo el periodo evaluado. Por otro lado, se observa un incremento gradual de la PSAP en el grupo diabético siendo este significativo en las semanas 4, 8 y 12 ( $17.24 \pm 2.19$  mmHg,  $22.52 \pm 3.47$  mmHg,  $48.6 \pm 2.08$  mmHg, respectivamente), comparado con el grupo control ( $12.35 \pm 0.54$  mmHg,  $12.76 \pm 0.64$  mmHg,  $13.88 \pm 1.10$  mmHg, respectivamente). El incremento de la PSAP fue severo en la semana 12, ya que fue del 250.14 % con respecto al grupo control. Estas modificaciones coinciden con la evaluación del flujo de la arteria pulmonar (Fig. 23).

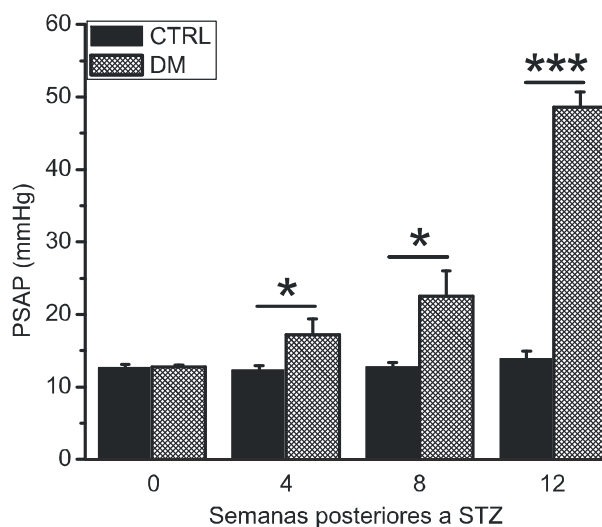


Figura 24. Incremento gradual de la Presión Sistólica Arterial Pulmonar (PSAP) en el grupo DM. Los valores son presentados como la media  $\pm$  EE, \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.03$ , \*\*\*  $P < 0.01$ ,  $n = 7$  ratas por grupo.

Por último, al evaluar la dirección del flujo de la válvula de la arteria pulmonar, en un corte ecocardiográfico transversal a nivel de la base del corazón en modo B, aplicando Doppler color (ver material y métodos), se observó la presencia de regurgitación de la válvula de la arteria pulmonar en el grupo diabético desde la semana 4 y la ausencia de esta en el grupo control, lo que se denomina insuficiencia valvular (Fig. 25).

La Figura 25A, representa el flujo sanguíneo de la válvula pulmonar en color azul, del grupo control en semana 12, con un curso normal (VD a AP).

La Figura 25B, muestra la regurgitación de la válvula de la arteria pulmonar presente en el grupo diabético, representado por el mosaico de color rojo y amarillo señalado con la flecha amarilla.

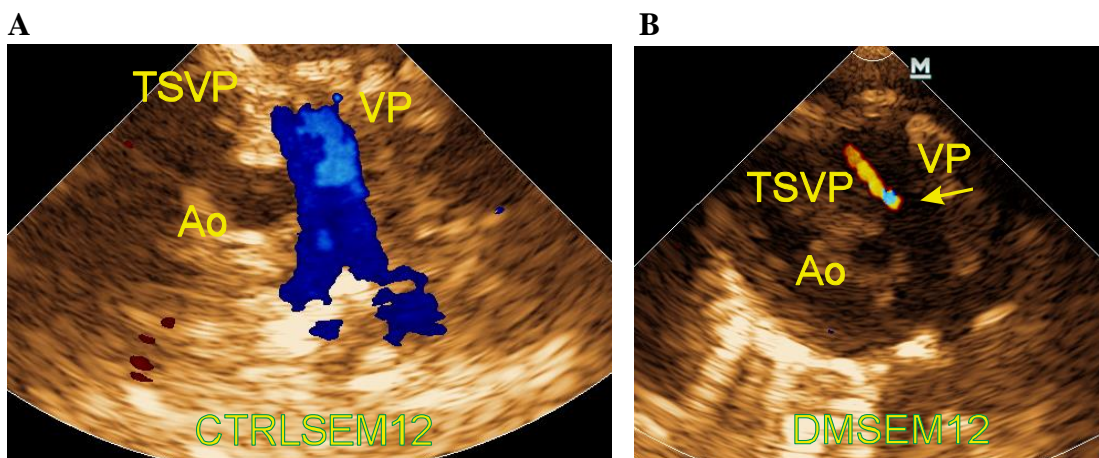


Figura 25. Imagen representativa de un corte ecocardiográfico transversal a nivel de la base del corazón en modo B, aplicando Doppler color en el grupo diabético (B) y en el grupo control (A) en semana 12. Donde se puede distinguir en el grupo DM la presencia de regurgitación de la válvula pulmonar (flecha amarilla). TSVD; tracto de salida del VD, VP; válvula pulmonar, Ao; aorta.

### 9.3 Evaluación de la geometría cardíaca: se presentó adaptación geométrica (remodelamiento) biventricular debido a la sobrecarga de presión del VD y a la interdependencia ventricular en el grupo diabético

#### 9.3.1 El espesor de la pared posterior del VD aumentó y el espesor de la pared posterior del VI disminuyó en el grupo diabético

Al evaluar los espesores de las paredes ventriculares se obtuvieron las siguientes modificaciones. En la Figura 26, se puede observar un corte ecocardiográfico transversal del corazón a nivel de los músculos papilares, en modo B durante la sístole a la derecha y en modo M a la izquierda (ampliación), del grupo diabético en comparación con el grupo control en la semana 12.

La Figura 26A, representa en modo M (ver material y métodos) los espesores de las paredes ventriculares y el septo interventricular del grupo control en semana 12 durante la sístole y diástole, los cuales no muestran modificaciones en su estructura.

La Figura 26B, representa en modo M los espesores de las paredes ventriculares y el septo interventricular del grupo diabético en semana 12 durante la sístole y diástole, los cuales muestran el aumento del espesor de la PPVD, por otro lado, el espesor de la PPVI se observa sin modificaciones aparentes. También se puede observar que la relación de masa muscular entre el VI y el VD ha sido afectada, ya que normalmente la masa muscular de la VD es aproximadamente una sexta parte del VI.

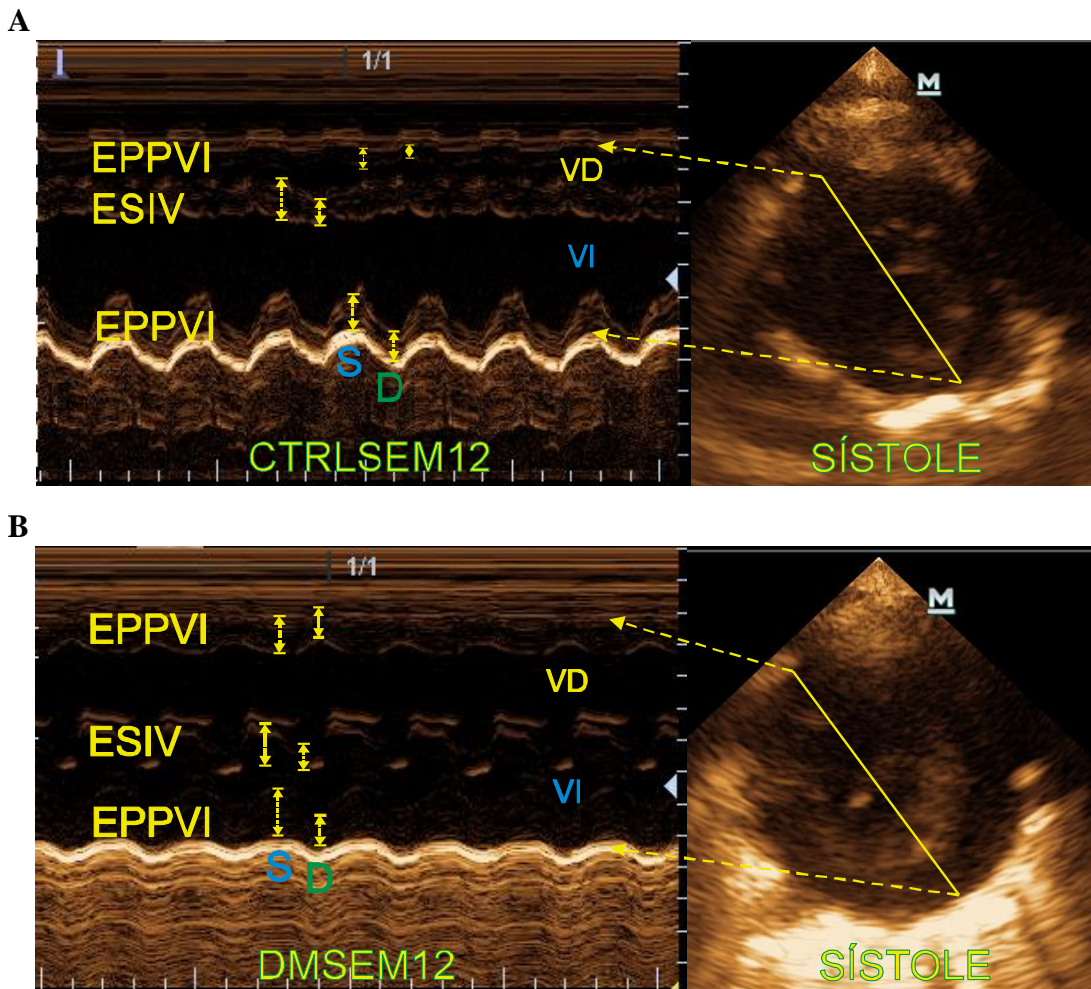


Figura 26. Corte transversal del corazón a nivel de los músculos papilares, en modo M (izquierda) y en modo B (derecha). (A) Imagen representativa en modo M del grupo CTRL a las 12 semanas, donde se pueden observar las paredes ventriculares y el espesor del SIV en sístole y en diástole. (B) Imagen representativa en modo M del grupo DM a las 12 semanas, donde se pueden observar el aumento del espesor de la PPVD, el espesor de la PPVI sin modificaciones aparentes y el espesor del SIV sin modificaciones, en sístole y en diástole.

Los datos que se obtuvieron al evaluar el espesor de las paredes posteriores (libres) ventriculares (un indicador de hipertrofia) de ratas diabéticas muestran una hipertrofia de la pared libre ventricular derecha y una atrofia de la pared libre ventricular izquierda en la semana 12 del estudio, y la ausencia de estas alteraciones en el grupo control (Fig. 26) y (Fig. 27).

Las Figuras 27A y 27B, muestran la respuesta estructural del tejido muscular cardiaco derecho localizado en la pared libre (EPPVD) no sólo a hiperglucemia local, sino a los efectos de la hiperglucemia en otras estructuras que pueden ejercer modificaciones estructurales en la pared ventricular derecha durante la sístole (Fig. 27A) y durante la diástole (Fig. 27B), por ejemplo, el aumento de la presión arterial pulmonar. En ratas diabéticas evaluadas a diferentes semanas (0, 4, 8 y 12) después del tratamiento con STZ en comparación con el grupo control. En estas figuras, se puede observar que el grupo control no presentó modificaciones relevantes en el espesor de la pared libre del VD durante en todo el periodo evaluado tanto en sístole (Fig. 27A) como en diástole (Fig. 27B), sin embargo, el grupo diabético presentó un aumento significativo en la semana 12 del espesor de la pared posterior del VD tanto en sístole ( $0.213 \pm 0.022$  cm) como en diástole ( $0.142 \pm 0.022$  cm) en comparación con el grupo control ( $0.171 \pm 0.004$  cm y  $0.109 \pm 0.003$  cm, respectivamente). Este aumento en el espesor fue moderado ya que durante la sístole fue de 24.56 % y durante la diástole fue de 30.27 % con respecto al grupo control.

Las Figuras 27C y 27D, muestran la respuesta estructural del tejido muscular cardiaco izquierdo localizado en la pared libre (EPPVI) no sólo a hiperglucemia local, sino a los efectos de la hiperglucemia en otras estructuras que pueden ejercer modificaciones estructurales en la pared ventricular izquierda durante la sístole (Fig. 27C) y durante la diástole (Fig. 27D), descartando hipertensión arterial sistémica ya que fue un criterio de exclusión. En ratas diabéticas evaluadas a diferentes semanas (0, 4, 8 y 12) después del tratamiento con STZ en comparación con el grupo control. En estas figuras, se puede observar que el grupo control no presentó modificaciones relevantes en el espesor de la pared libre del VI en todo el periodo evaluado, tanto en sístole (Fig. 27C) como en diástole (Fig. 27D), sin embargo, el grupo diabético presentó una disminución significativa en la semana 12 del espesor de la pared posterior del VD durante la sístole ( $0.21 \pm 0.022$  cm) pero no durante la diástole ( $0.16 \pm 0.008$  cm) en comparación con el grupo control ( $0.26 \pm 0.008$  cm y  $0.16 \pm 0.006$  cm, respectivamente). Esta disminución en el espesor durante la sístole fue moderada, ya que durante la sístole fue de 21.64 %, pero podría

ser de relevancia en alteraciones funcionales de VI. Estas modificaciones coinciden con la evaluación cualitativa de los espesores parietales de los ventrículos (Fig. 26).

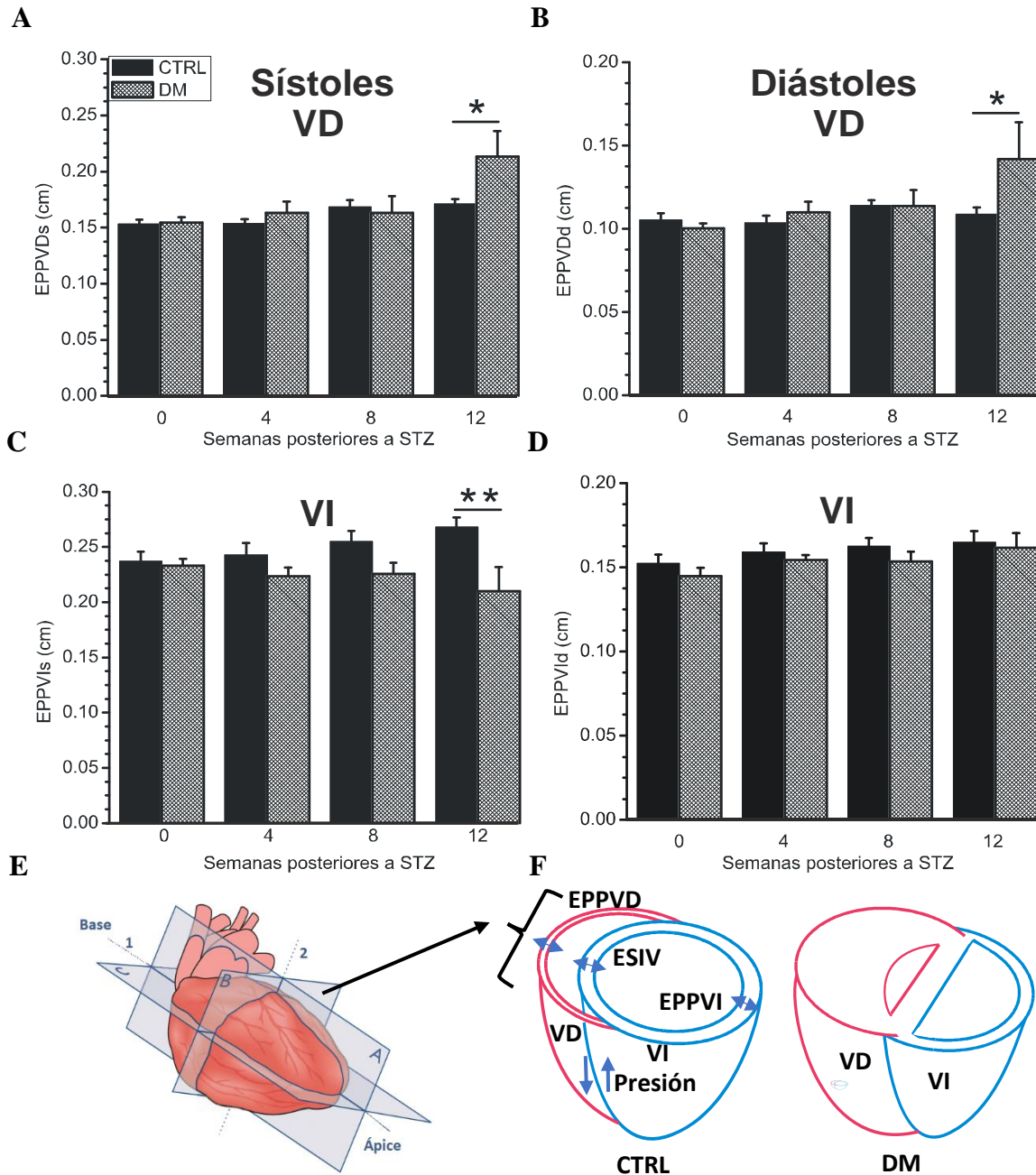


Figura 27. Remodelación parietal biventricular en el grupo DM. (A) Espesor de la pared posterior del VD en sístole. (B) Espesor de la pared posterior del VD en diástole. (C) Espesor de la pared posterior del VI en sístole. (D) Espesor de la pared posterior del VI en diástole. (E) (1) Eje longitudinal, (2) Eje transversal, A; plano sagital, B, plano transversal, C; plano frontal, (Imagen modificada de García, et al. 2004). (F) Corte transversal de corazón y espesores de las paredes ventriculares del grupo CTRL y el grupo DM. Los valores son presentados como la media  $\pm$  EE, \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.03$ , \*\*\*  $P < 0.01$ ,  $n = 7$  ratas por grupo.

### 9.3.2 El diámetro interno del VD aumentó y el diámetro interno del VI disminuyó en el grupo diabético

Al evaluar los diámetros de ambos ventrículos se obtuvieron las siguientes modificaciones. En la Figura 28, se puede observar un corte ecocardiográfico transversal del corazón a nivel de los músculos papilares, en modo B durante la sístole a la derecha y en modo M a la izquierda (ampliación), del grupo diabético en comparación con el grupo control en la semana 12.

La Figura 28A, representa en modo M (ver material y métodos) los diámetros ventriculares del grupo control durante la sístole y la diástole, los cuales no muestran modificaciones en su estructura. La Figura 28B, representa en modo M los diámetros ventriculares del grupo diabético durante la sístole y diástole. En esta imagen se puede observar que el VD presenta un aumento en el diámetro interno, por lo contrario, el VI presenta una disminución en su diámetro interno.

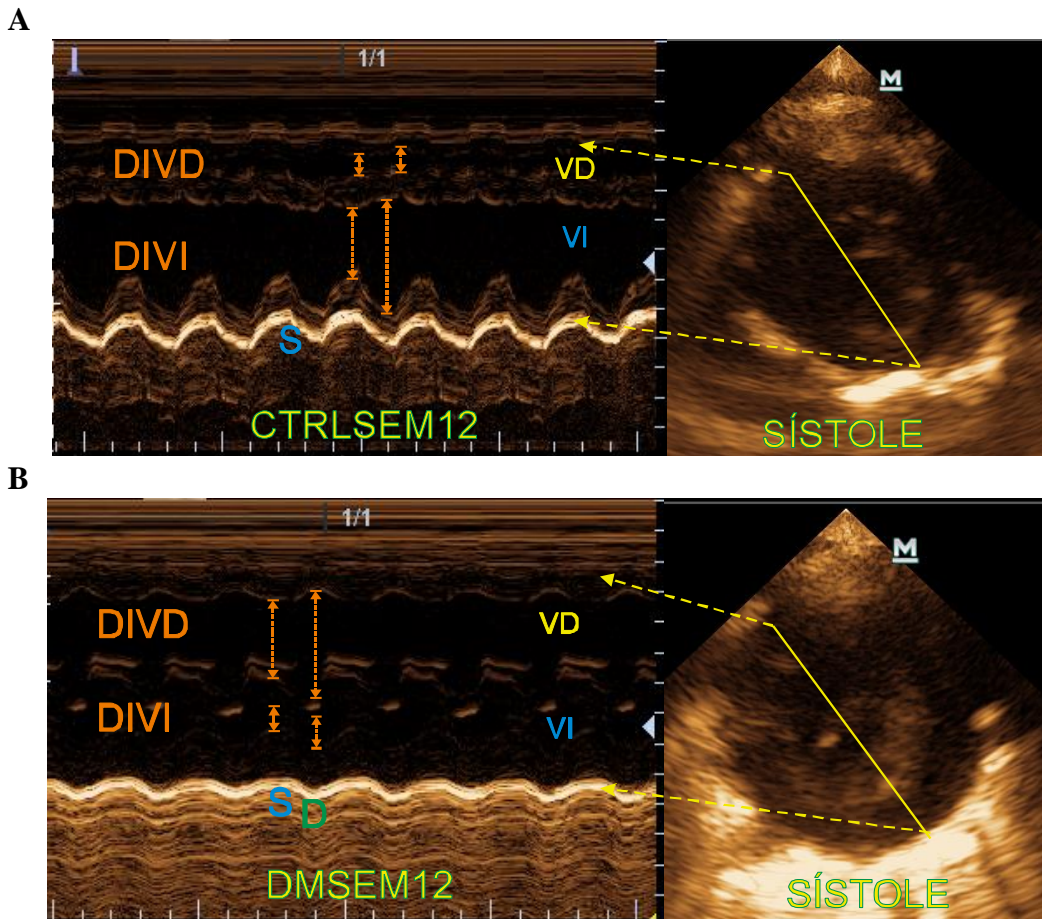


Figura 28. Corte transversal del corazón a nivel de los músculos papilares, en modo M (izquierda) y en modo B (derecha). (A) Imagen representativa en modo M del grupo CTRL a las 12 semanas, donde se pueden observar los diámetros internos ventriculares en sístole y en diástole. (B) Imagen representativa en modo M del grupo DM a las 12 semanas, donde se pueden observar el aumento del diámetro interno del VD y la reducción del diámetro interno del VI en sístole y en diástole.

Los datos que se obtuvieron al evaluar los diámetros ventriculares (un indicador de hipertrofia) de ratas diabéticas muestran un aumento en el diámetro del VD y, por lo contrario, una disminución en el diámetro del VI en diferentes semanas del estudio, así como, la ausencia de estas alteraciones en el grupo control (Fig. 28) y (Fig. 29).

Las Figuras 29A y 29B, muestran la respuesta estructural de la cavidad ventricular derecha no sólo a hiperglucemia local, sino a los efectos de la hiperglucemia en otras estructuras que pueden ejercer modificaciones estructurales durante la sístole (Fig. 29A) y durante la diástole (Fig. 29B), por ejemplo, el aumento de la presión arterial pulmonar y/o aumento de volumen. En ratas diabéticas evaluadas a diferentes semanas (0, 4, 8 y 12) después del tratamiento con STZ en comparación con el grupo control. En estas figuras, se puede observar que el grupo control no presentó modificaciones relevantes en el diámetro del VD en todo el periodo evaluado, tanto en sístole (Fig. 29A) como en diástole (Fig. 29B), sin embargo, el grupo diabético presentó un aumento significativo en la semana 12 del diámetro del VD tanto en sístole ( $0.188 \pm 0.017$  cm) como en diástole ( $0.27 \pm 0.021$  cm) en comparación con el grupo control ( $0.118 \pm 0.004$  cm y  $0.208 \pm 0.006$  cm, respectivamente). Este aumento en el diámetro fue severo ya que durante la sístole fue del 59.6 % y durante la diástole fue de 29.8 % con respecto al grupo control.

Las Figuras 29C y 29D, muestran la respuesta estructural de la cavidad ventricular izquierda no sólo a hiperglucemia local, sino a los efectos de la hiperglucemia en otras estructuras que pueden ejercer modificaciones estructurales durante la sístole (Fig. 29C) y durante la diástole (Fig. 29D), por ejemplo, el aumento de la presión arterial pulmonar y/o aumento de volumen, descartando hipertensión arterial sistémica ya que fue un criterio de exclusión. En ratas diabéticas evaluadas a diferentes semanas (0, 4, 8 y 12) después del tratamiento con STZ en comparación con el grupo control. En estas figuras, se puede observar que el grupo control no presentó modificaciones relevantes en el diámetro del VI en todo el periodo evaluado, tanto en sístole (Fig. 29C) como en diástole (Fig. 29D), por otro lado, el grupo diabético presentó disminución del diámetro del VI desde la semana 4, sin embargo, esta sólo fue significativa durante la diástole (semana 4,  $0.615 \pm 0.030$  cm; semana 8,  $0.636 \pm 0.032$  cm; y semana 12,  $0.595 \pm 0.040$  cm), en comparación con el grupo control ( $0.701 \pm 0.009$  cm,  $0.716 \pm 0.013$  y  $0.751 \pm 0.02$  cm, respectivamente). Esta disminución en el diámetro fue moderada ya que en la semana 4, fue de 12.3 %, en la semana 8 fue de 11.22 % y en la semana 12 fue de 20.77 %, con respecto

al grupo control. Estas modificaciones coinciden con la evaluación cualitativa de los diámetros del VD y del VI (Fig. 28).

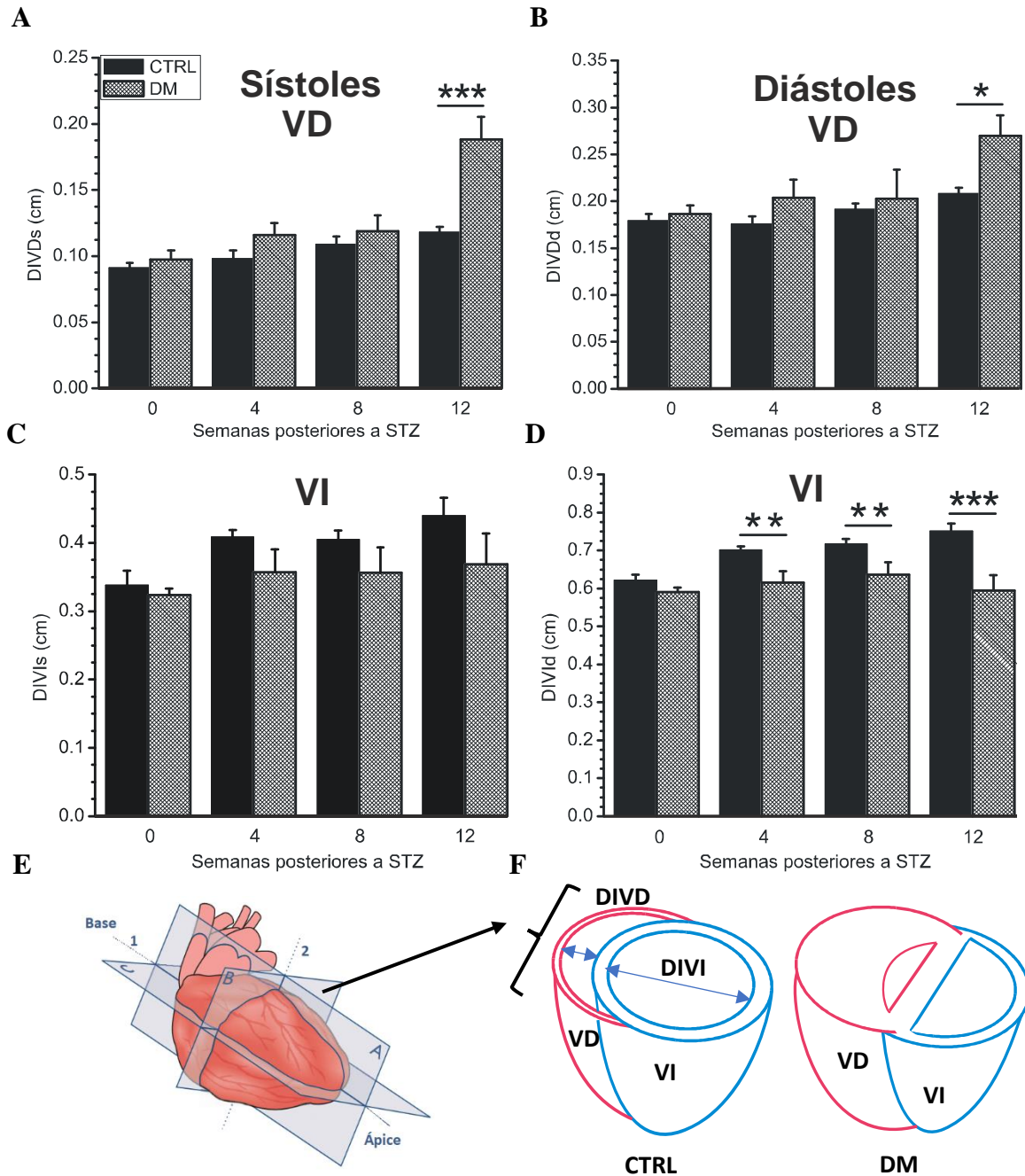


Figura 29. Remodelación en el diámetro biventricular en el grupo DM. (A) Diámetro interno del VD en sístole. (B) Diámetro interno del VD en diástole. (C) Diámetro interno del VI en sístole. (D) Diámetro interno del VI en diástole. (E) (1) Eje longitudinal, (2) Eje transversal, A; plano sagital, B, plano transversal, C; plano frontal, (Imagen modificada de García, et al. 2004). (F) Corte transversal de corazón, y diámetros de los ventrículos del grupo CTRL y el grupo DM. Los valores son presentados como la media  $\pm$  EE, \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.03$ , \*\*\*  $P < 0.01$ ,  $n = 7$  ratas por grupo.

### 9.3.3 Se presentó rectificación del septo interventricular en el grupo diabético

Los datos que se obtuvieron al evaluar el espesor de septo interventricular de ratas diabéticas no muestran cambios en la estructura de éste, tanto en sístole como en diástole, en todo el periodo evaluado (Tabla 3).

Tabla 3. El ESIV del grupo DM, en sístole y en diástole, se mantuvo sin modificaciones.

Parámetros	Semanas después de STZ	CTRL	DM	p	% de cambio CTRL vs DM
ESIVs (cm)	0	0.242 ± 0.004	0.238 ± 0.009	0.255	1.65
	4	0.245 ± 0.008	0.247 ± 0.015	0.878	-0.81
	8	0.263 ± 0.013	0.253 ± 0.012	0.626	3.8
	12	0.278 ± 0.007	0.233 ± 0.027	0.076	16.18
ESIVd (cm)	0	0.141 ± 0.002	0.143 ± 0.003	0.266	-1.41
	4	0.14 ± 0.005	0.15 ± 0.005	0.210	-7.14
	8	0.155 ± 0.006	0.145 ± 0.006	0.342	6.45
	12	0.155 ± 0.003	0.144 ± 0.002	0.072	7.09

ESIVs: espesor del septo interventricular en sístole; ESIVd: espesor del septo interventricular en diástole. Los valores son presentados como la media ± EE, \* P <0.05, \*\* P <0.03, \*\*\* P <0.01, n = 7 ratas por grupo.

Por otro lado, en el grupo diabético se observó una rectificación (aplanamiento) del SIV mediante el aumento del índice de excentricidad, el cual no se presentó en el grupo control. En la Figura 30, se puede observar un corte ecocardiográfico transversal del corazón a nivel de los músculos papilares, en modo B durante la sístole y durante la diástole, del grupo diabético en comparación con el grupo control en la semana 12.

La Figura 30A representa en modo B, la relación entre el diámetro anteroposterior (a) y el diámetro septolateral (b) del VI (Índice de excentricidad, a/b) durante la sístole (ver material y métodos). En ratas del grupo control. Y se puede observar un IE con valor de 0.953.

La Figura 30B representa en modo B, el índice de excentricidad durante la diástole, en ratas del grupo control. Y también se puede observar un IE con valor de 1.02.

La Figura 30C representa en modo B, el índice de excentricidad durante la sístole, en ratas diabéticas. Y se puede observar un IE mayor de 1 (1.5).

La Figura 30D representa en modo B, el índice de excentricidad durante la diástole, en ratas diabéticas. Y se puede observar un IE mayor de 1 (1.17).

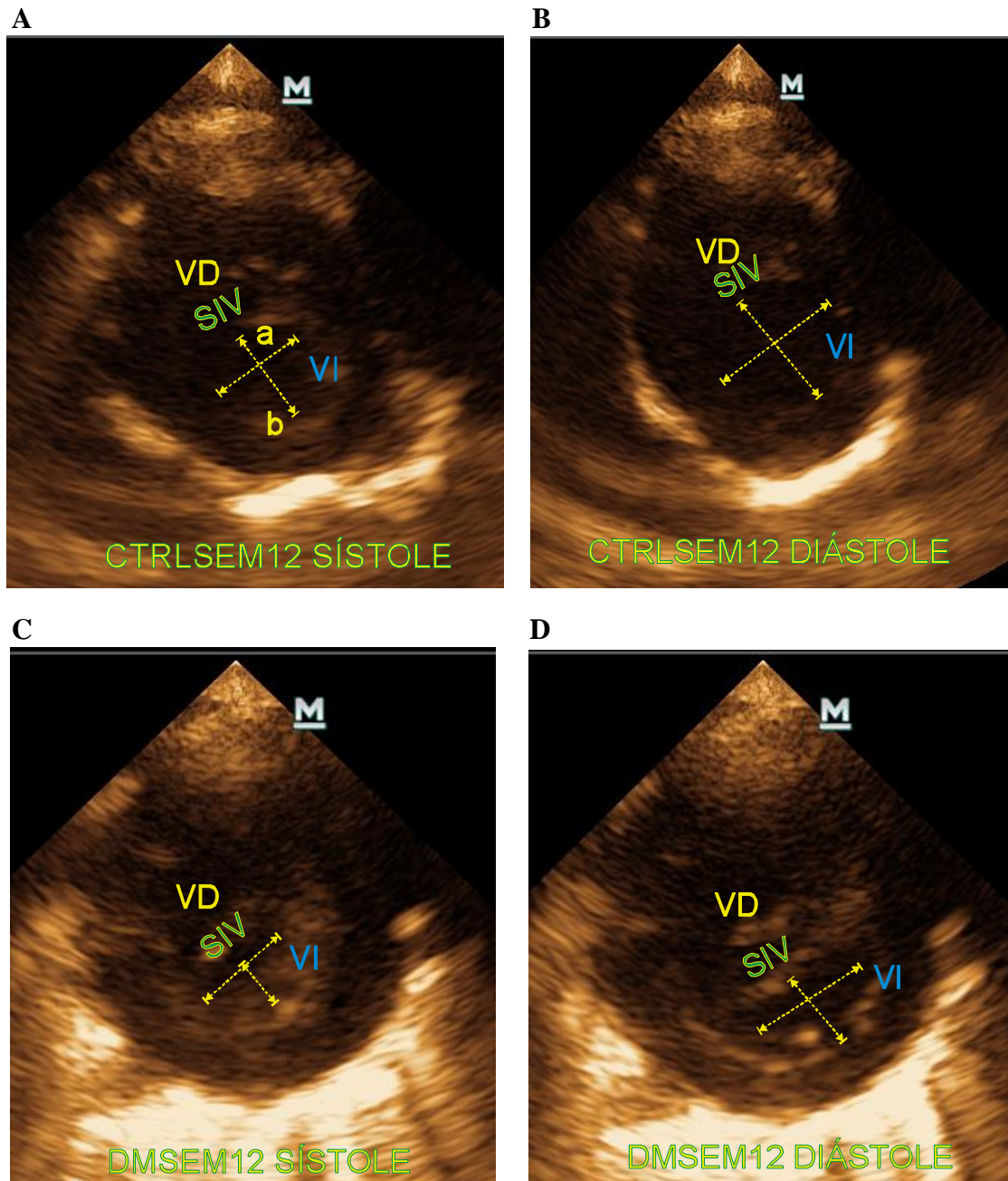


Figura 30. Superior, corte transversal del corazón a nivel de los músculos papilares en modo B. Imagen representativa en modo B del grupo CTRL a las 12 semanas, en sístole (A) y en diástole (B). Donde se pueden observar al VD cóncavo (forma de medialuna), al SIV cóncavo hacia el VD y convexo hacia el VI, y por último VI convexo (forma de champiñón), además de una relación del IE (a/b) de 1 aproximadamente. Inferior, corte transversal del corazón a nivel de los músculos papilares en modo B. Imagen representativa en modo B del grupo DM a las 12 semanas, en sístole (C) y en diástole (D). Donde se pueden observar que el VD ha perdido su característica cóncava (forma de medialuna), al SIV recto y al VI el cual ha perdido su característica convexa (forma de champiñón), además de una relación del IE superior a 1 aproximadamente.

Por otro lado, los datos obtenidos en el índice de excentricidad de ratas diabéticas muestran un aumento significativo de éste desde la semana 4, tanto en sístole como en diástole, ausente en el grupo control. El aumento de este indicador refleja un aplanamiento (rectificación) del septo interventricular. Es importante señalar que el aplanamiento se asocia con el incremento del volumen del VD, secundario a la sobrecarga de presión y/o volumen a la que puede estar sometido y es el resultado de modificaciones biventriculares debido a la interdependencia ventricular (Fig. 30) y (Fig. 31).

La Figura 31A, muestra la relación entre el diámetro anteroposterior (b) y el diámetro septolateral (a) del VI (Índice de excentricidad, a/b) durante la sístole. En ratas diabéticas evaluadas a diferentes semanas (0, 4, 8 y 12) después del tratamiento con STZ en comparación con el grupo control. En esta figura, se puede observar que el grupo control no presentó modificaciones relevantes en todo el periodo evaluado tanto en sístole como en diástole, sin embargo, el grupo diabético presentó un aumento significativo en las semanas 4, 8 y 12 ( $1.2 \pm 0.05$ ,  $1.3 \pm 0.11$  y  $1.2 \pm 0.09$ , respectivamente) en comparación con el grupo control ( $0.97 \pm 0.01$ ,  $1.01 \pm 0.02$  y  $1.01 \pm 0.03$ , respectivamente).

La Figura 31B, muestra el índice de excentricidad durante la diástole. En ratas diabéticas evaluadas a diferentes semanas (0, 4, 8 y 12) después del tratamiento con STZ en comparación con el grupo control. En esta figura, se puede observar que el grupo control no presentó modificaciones relevantes en todo el periodo evaluado tanto en sístole como en diástole, sin embargo, el grupo diabético presentó un aumento significativo en las semanas 4, 8 y 12 ( $1.2 \pm 0.05$ ,  $1.3 \pm 0.11$  y  $1.2 \pm 0.09$ , respectivamente) en comparación con el grupo control ( $0.97 \pm 0.01$ ,  $1.01 \pm 0.02$  y  $1.01 \pm 0.03$ , respectivamente).

El incremento del IE en el grupo diabético tanto en sístole como en diástole coincide con las semanas en las que el DIVI disminuyó en el grupo diabético, lo cual es de esperarse, debido a que al disminuir el DIVI el IE aumenta. Estas modificaciones coinciden con la evaluación cualitativa del IE (Fig. 30).

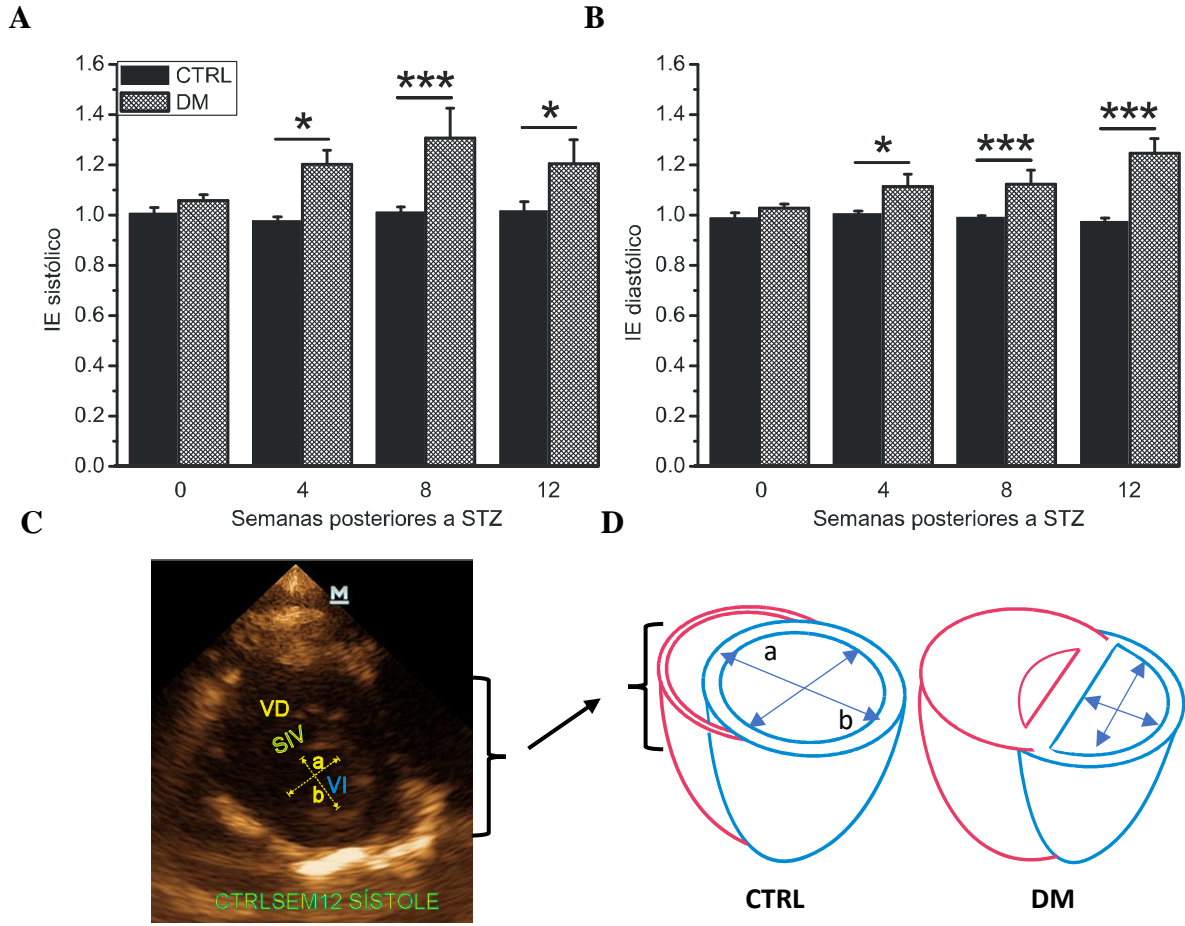


Figura 31. El IE sistólico y diastólico aumentó en el grupo DM, debido a la rectificación del SIV. (A) Índice de excentricidad sistólico y (B) Índice de excentricidad diastólico. (C) Corte ecocardiográfico transversal del corazón que ejemplifica el IE del grupo CTRL (a/b). (D) Corte transversal del corazón que ejemplifica el IE (a/b) del grupo CTRL y el grupo DM. Los valores son presentados como la media  $\pm$  EE, \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.03$ , \*\*\*  $P < 0.01$ ,  $n = 7$  ratas por grupo.

### 9.3.4 Parámetros estructurales que no presentaron modificaciones significativas entre los grupos

Los parámetros estructurales que no tuvieron diferencias significativas en este estudio, se presentan a continuación. La Tabla 4 representa el diámetro y la circunferencia de la válvula pulmonar. Se puede observar que estos indicadores no presentaron diferencias significativas entre los grupos en todo el periodo evaluado.

Tabla 4. El Diámetro-VP y la Circunferencia-VP se mantuvieron sin modificaciones entre los grupos en el estudio.

Parámetros	Semanas después de STZ	CTRL	DM	p	% de cambio CTRL vs DM
Diám. VP (cm)	0	0.256 ± 0.007	0.237 ± 0.005	0.255	7.42
	4	0.267 ± 0.018	0.279 ± 0.011	0.598	-4.49
	8	0.260 ± 0.005	0.255 ± 0.006	0.502	1.92
	12	0.263 ± 0.005	0.26 ± 0.007	0.742	1.14
Circ. VP (cm)	0	0.694 ± 0.021	0.648 ± 0.005	0.244	6.62
	4	0.707 ± 0.039	0.77 ± 0.05	0.333	-8.91
	8	0.67 ± 0.012	0.667 ± 0.016	0.867	0.44
	12	0.685 ± 0.012	0.691 ± 0.012	0.720	-0.87

Diám. VP: diámetro de la válvula pulmonar; Circ. VP: circunferencia de la válvula pulmonar. Los valores son presentados como la media ± EE, \* P < 0.05, \*\* P < 0.03, \*\*\* P < 0.01, n = 7 ratas por grupo.

La Tabla 5, representa el índice parietal relativo, un indicador de hipertrofia ventricular izquierda (ver material y métodos). Se puede observar que este indicador no presentó cambios significativos en ningún punto del tiempo evaluados entre los grupos.

Tabla 5. El h/r se mantuvo sin cambios entre los grupos en todo el estudio.

Parámetros	Semanas después de STZ	CTRL	DM	p	% de cambio CTRL vs DM
h/r	0	0.478 ± 0.018	0.491 ± 0.014	0.566	-2.71
	4	0.388 ± 0.026	0.36 ± 0.046	0.598	7.21
	8	0.446 ± 0.015	0.455 ± 0.051	0.848	-2.01
	12	0.428 ± 0.013	0.477 ± 0.025	0.080	-11.44

h/r: índice parietal relativo. Los valores son presentados como la media ± EE, \* P < 0.05, \*\* P < 0.03, \*\*\* P < 0.01, n = 7 ratas por grupo.

## **9.4 Evaluación de la función cardiaca: se presentó disfunción sistólica severa del VD e inicios de disfunción ventricular izquierda en el grupo diabético**

### **9.4.1 Se presentó disfunción sistólica severa del VD en el grupo diabético**

Con la intención de evaluar los cambios funcionales en el VD de nuestro modelo diabético, se determinó el volumen sistólico final y el volumen diastólico final del ventrículo derecho mediante el método de Simpson. Posteriormente los indicadores de función sistólica se determinaron matemáticamente (ver material y métodos). En la Figura 32, se puede observar un corte ecocardiográfico longitudinal del corazón de cuatro cámaras en modo B, durante la sístole y durante la diástole, del grupo diabético en comparación con el grupo control en la semana 12. Muestra el aumento del VSF VD y del VDF VD, así como la disminución de la diferencia de estos dos parámetros lo cual evidencia la disminución del VSVD, la FEVD y la FAVD.

La Figura 32A representa en modo B, el volumen sistólico final del VD de ratas del grupo control, evaluadas en la semana 12, se puede observar que la relación VI-VD es adecuada.

Mientras que la Figura 32B representa en modo B, el volumen diastólico final del VD de ratas del grupo control evaluadas en la semana 12, también se puede observar que la relación VI-VD es adecuada.

La Figura 32C representa en modo B, el volumen sistólico final del VD de ratas del grupo diabético, evaluadas en la semana 12. En esta imagen, sin embargo, se puede observar que ha sido afectada la relación del VD y el VI, ya que el VD ha aumentado su volumen durante la sístole.

La Figura 32D representa en modo B, el volumen diastólico final del VD de ratas del grupo diabético, evaluadas en la semana 12. En esta imagen, también, se puede observar que ha sido afectada la relación del VD y el VI, ya que el VD ha aumentado de volumen durante la diástole. Entonces, cuando el ventrículo ha aumentado de tamaño tanto en sístole como en diástole, con pocos cambios de tamaño entre ambos ciclos cardíacos, indica que la contracción miocárdica es escasa. Podemos inferir que la pared del VD presenta dificultades para acortarse y poder expulsar un volumen de sangre adecuado.

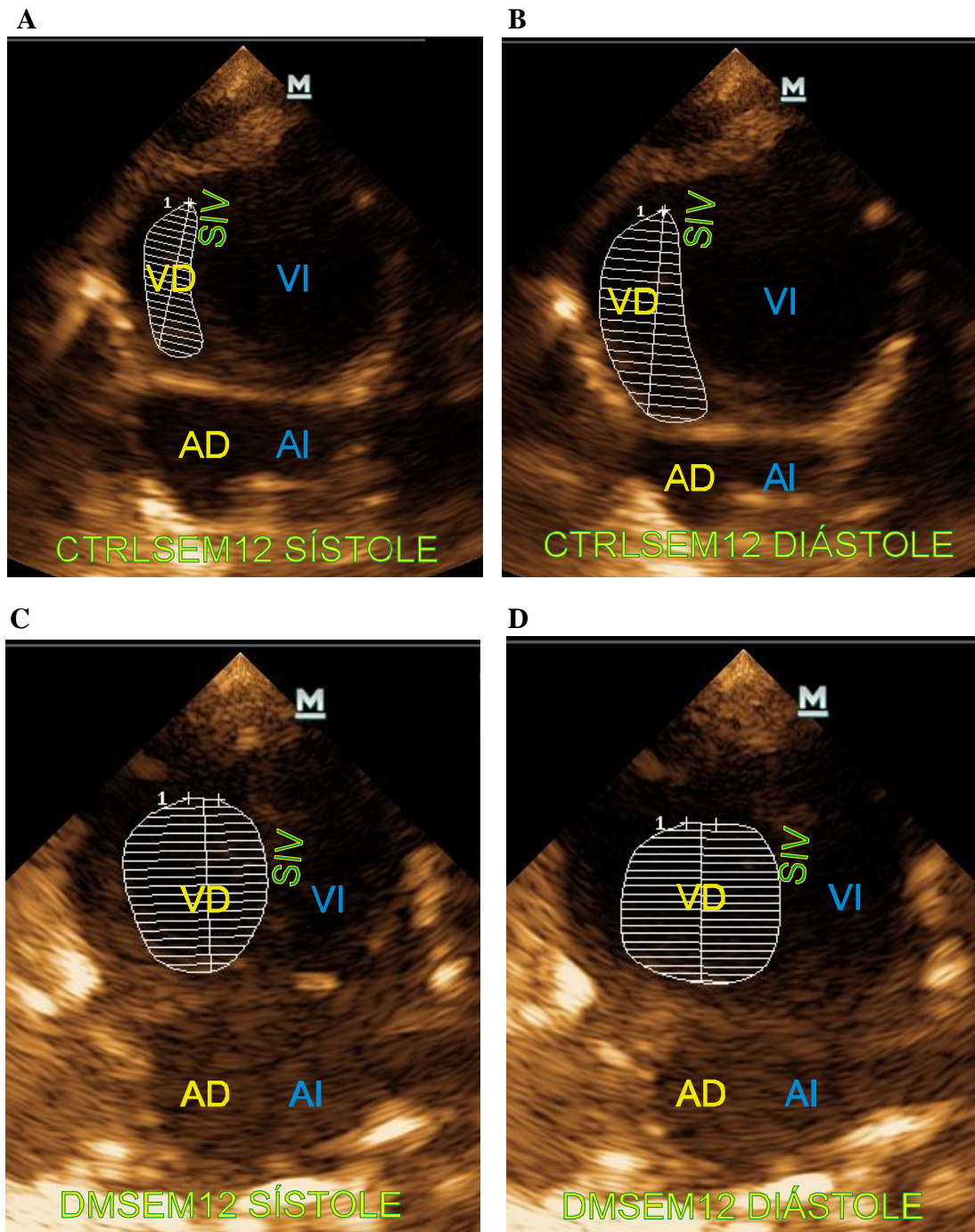


Figura 32. Superior, corte longitudinal del corazón de 4 cámaras en modo B. Imagen representativa en modo B del grupo CTRL a las 12 semanas, en sístole (A) y en diástole (B). Donde se puede observar un acortamiento adecuado del VD y por tanto un volumen sistólico y fracción de eyección inalterados. Inferior, corte longitudinal del corazón de 4 cámaras en modo B. Imagen representativa en modo B del grupo DM a las 12 semanas, en sístole (C) y en diástole (D). Se puede observar una disfunción contráctil del VD y por tanto una disminución en el volumen sistólico y fracción de eyección.

Por otro lado, al evaluar cuantitativamente los cambios funcionales en el VD de nuestro modelo diabético, se determinó el volumen, así como, indicadores de función sistólica de este ventrículo, en comparación con el grupo control. Registrándose un aumento tanto en el volumen sistólico final del VD, como en el volumen diastólico final del VD, siendo este aumento significativo sólo en el VSF de la semana 12 (Tabla 6) y (Fig. 32). Contrario a esto, se presentó una disminución en el volumen sistólico del VD en el grupo diabético ausente el grupo control al término del estudio (Fig. 32B) y (Fig. 33). Por otro lado, se mostró una disfunción sistólica del VD en la semana 12 del estudio en el grupo diabético y ausente en el grupo control, al evaluar la fracción de eyección del VD, la fracción de acortamiento del VD y la fracción de acortamiento del área del VD (Fig. 32A, C y D) y (Fig. 33).

La Tabla 6, muestra el volumen sistólico final del VD y el volumen diastólico final del VD (un indicador de precarga) de ratas diabéticas evaluadas a diferentes semanas (0, 4, 8 y 12) después del tratamiento con STZ en comparación con el grupo control. En esta tabla, se puede observar que el grupo control no presentó modificaciones significativas de estos volúmenes en todo el periodo evaluado. En contraste, el grupo diabético muestra un aumento en el volumen sistólico final del VD y en el volumen diastólico final del VD (un indicador de precarga) desde la semana 8, siendo éste significativo hasta la semana 12 sólo para VSF VD ( $0.076 \pm 0.076$  ml), en comparación con el grupo control ( $0.034 \pm 0.002$  ml), este incremento es muy alto, ya que fue del 123.5 %. Sin embargo, aunque tanto el VSF VD como el VDF VD hayan aumentado, su diferencia disminuyó, lo que se interpreta como una disminución del VSVD. Estas alteraciones coinciden con la evaluación cualitativa del VD (Fig. 33).

Debido a que el VDF es indicador de precarga, podemos deducir que la precarga del VD aumento en un intento por compensar el aumento de poscarga.

Tabla 6. Volumen diastólico y sistólico final del VD de ratas diabéticas (DM) aumentó en comparación con los controles (CTRL).

Parámetros	Semana después de STZ	CTRL	DM	P	% de cambio CTRL vs DM
VSF VD (ml)	0	0.027 ± 0.002	0.030 ± 0.003	0.235	-11.11
	4	0.032 ± 0.001	0.030 ± 0.002	0.547	6.25
	8	0.032 ± 0.002	0.050 ± 0.013	0.130	-56.25
	12	0.034 ± 0.002	0.076 ± 0.012	0.0005***	-123.52
VDF VD (ml)	0	0.080 ± 0.004	0.080 ± 0.007	0.234	0
	4	0.087 ± 0.004	0.077 ± 0.004	0.135	11.49
	8	0.090 ± 0.003	0.095 ± 0.010	0.535	-5.55
	12	0.090 ± 0.003	0.105 ± 0.0131	0.194	-16.66

VSF VD: volumen sistólico final del VD; VSFVD: volumen diastólico final del VD. Los valores son presentados como la media ± EE, \* P <0.05, \*\* P <0.03, \*\*\* P <0.01, n = 7 ratas por grupo.

La Figura 33A, representa los cambios en el tiempo del volumen en que se reduce el VD en cada sístole con respecto a la diástole. En otras palabras, la fracción de eyección del VD de ratas diabéticas evaluadas a diferentes semanas (0, 4, 8 y 12) después del tratamiento con STZ en comparación con el grupo control. En esta figura, se puede observar también que el grupo control no presentó modificaciones de este indicador durante el tiempo evaluado. En contraste, el grupo diabético muestra una disminución en la FEVD, y por tanto de la función sistólica del VD, desde la semana 8 llegando a ser estadísticamente significativa en la semana 12 ( $28.74 \pm 4.57$  %) del estudio, en comparación con el grupo control ( $62.17 \pm 2.22$  %). Esta disminución en la FEVD es severa, ya que fue del 53.78 % con respecto al grupo control.

La Figura 33B, representa los cambios en el tiempo del volumen de sangre que expulsa el VD hacia la arteria pulmonar durante la sístole, lo que se denomina volumen sistólico del VD, de ratas diabéticas evaluadas a diferentes semanas (0, 4, 8 y 12) después del tratamiento con STZ en comparación con el grupo control. En esta figura, también se puede observar que el grupo control no presentó modificaciones de este indicador durante el tiempo evaluado. En contraste, el grupo diabético muestra una disminución en el VSVD, desde la semana 4, siendo significativa en la semana 12 ( $0.028 \pm 0.004$  ml) del estudio, en comparación con el grupo control ( $0.056 \pm 0.003$  ml). Esto es de esperarse, debido a que la función sistólica del VD del grupo diabético se encuentra afectada, por lo que el VD no eyecta el volumen de sangre adecuado hacia la arteria

pulmonar. Esta disminución del VSVD es letal ya que fue del 50 % con respecto al grupo control.

La Figura 33C, representa los cambios en el tiempo de la capacidad de acortarse del VD. En otras palabras, la fracción de acortamiento del VD de ratas diabéticas evaluadas a diferentes semanas (0, 4, 8 y 12) después del tratamiento con STZ en comparación con el grupo control. En esta figura, también se puede observar, que el grupo control no presentó modificaciones relevantes de este indicador durante el tiempo evaluado. La disminución no significativa de la FAVD en este grupo al final de estudio, se atribuye al desarrollo normal de la estructura cardiaca de la rata; debido a que, se emplearon ratas jóvenes en un inicio del estudio. En contraste, el grupo diabético muestra una disminución en el FAVD, desde la semana 4, siendo significativa en la semana 12 ( $29.45 \pm 4.97$  %) del estudio en comparación con el grupo control ( $43.15 \pm 1.64$  %). En esta instancia podemos afirmar que la pared del VD de ratas diabéticas ha disminuido su capacidad de acortarse, limitando así, tanto la fracción de eyección como el volumen sistólico. Esta disminución de la FAVD es letal ya que fue del 31.75 % con respecto al grupo control.

La Figura 33D, representa los cambios en el tiempo de la capacidad contráctil del VD medida por área. A lo que se denomina fracción de acortamiento del área del VD, de ratas diabéticas evaluadas a diferentes semanas (0, 4, 8 y 12) después del tratamiento con STZ en comparación con el grupo control. En esta figura, se puede observar además que el grupo control no presentó modificaciones de este indicador durante el tiempo evaluado. En contraste, el grupo diabético muestra una disminución en el FAA VD, desde la semana 8, siendo significativa en la semana 12 ( $22.60 \pm 2.56$  %) del estudio en comparación con el grupo control ( $49.32 \pm 0.99$  %). Esta disminución del FAA VD es letal ya que fue del 54.18 % con respecto al grupo control; estas modificaciones, coinciden con la evaluación cualitativa del VD.

Al comparar la gráfica anterior con la gráfica 13C, se puede notar que en la FA se presentó una disminución no significativa desde la semana 4 en el grupo diabético, la cual estuvo ausente en la FAA VD. También, se observa una disminución de la capacidad contráctil más acentuada en la FAA VD que en la FAVD (54.18 %, 31.75 %, respectivamente). Estas diferencias se atribuyen al método utilizado; sin embargo, se debe señalar que en ambos métodos se llegó al mismo resultado; es decir, la disfunción sistólica del VD, letal en la semana 12 del estudio. Estas

modificaciones en el volumen y la función sistólica del VD coinciden con la evaluación cualitativa (Fig. 32).

Con estos datos podemos concluir que, debido a que el ventrículo ha aumentado de tamaño tanto en sístole como en diástole, con pocos cambios de tamaño entre ambos ciclos cardíacos, la contracción miocárdica es escasa. Y podemos inferir que la pared del VD presenta dificultades para acortarse y poder expulsar un volumen de sangre adecuado.

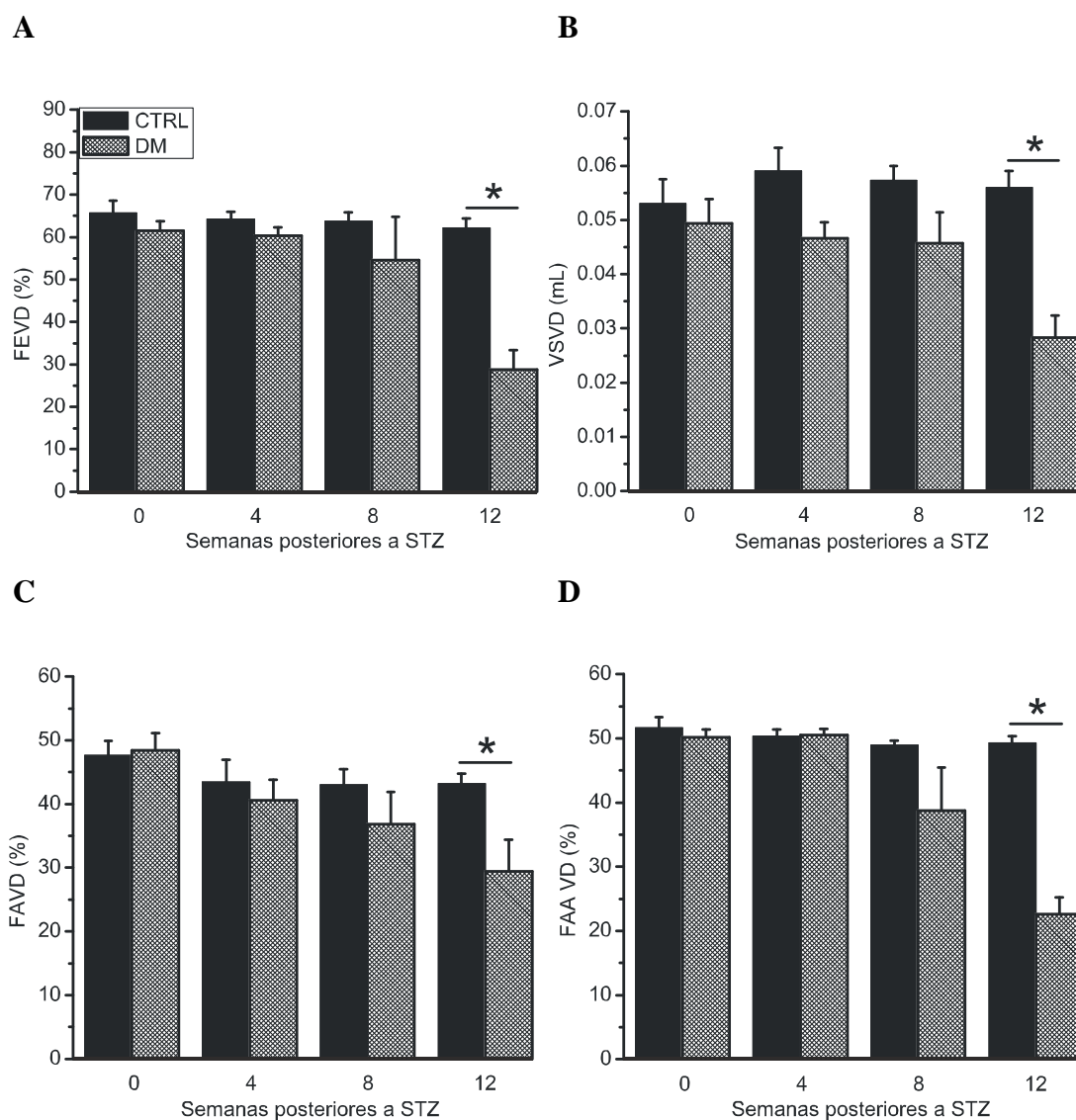


Figura 33. Determinación de la función sistólica del VD, presentando disfunción sistólica del VD. (A) Fracción de eyección del VD. (B) Volumen sistólico del VD. (C) Fracción de acortamiento del VD. (D) Fracción de acortamiento del área del VD. Los valores son presentados como la media  $\pm$  EE, \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.03$ , \*\*\*  $P < 0.01$ ,  $n = 7$  ratas por grupo.

#### **9.4.2 Se presentó función sistólica ventricular izquierda preservada y una posible disfunción diastólica en el grupo diabético**

Con la intención de evaluar cuantitativamente la interdependencia ventricular en nuestro modelo diabético, se determinó el volumen, así como, indicadores de función sistólica de este VI, en comparación con el grupo control. Registrándose, una disminución tanto en el volumen sistólico final del VI, como en el volumen diastólico final del VI (Tabla 7) y (Fig. 32), resultando en la disminución del volumen sistólico del VI en el grupo diabético en comparación con el grupo control (Fig. 34B) y (Fig. 32).

Por otro lado, al evaluar la fracción de eyección del VI y la fracción de acortamiento del VI, se registró una función sistólica preservada del VI durante todo el estudio, tanto en el grupo diabético como en el grupo control (Fig. 34A, y Fig. 34D) y (Fig. 32). Por último, la disminución de VSVI y de la FC, anteriormente mencionada, conllevan a la disminución del gasto cardiaco del grupo diabético en comparación con el grupo control (Fig. 34 AC).

La Tabla 7, muestra el volumen sistólico final y el volumen diastólico final del VI (un indicador de precarga) de ratas diabéticas evaluadas a diferentes semanas (0, 4, 8 y 12) después del tratamiento con STZ en comparación con el grupo control. En esta tabla, se puede observar, que el grupo control no presentó modificaciones relevantes de estos volúmenes durante el tiempo evaluado; el incremento gradual de este parámetro en el grupo control, se atribuye a al desarrollo normal de la estructura cardiaca de la rata. En contraste, el grupo diabético muestra una disminución significativa en el volumen diastólico final del VI desde la semana 4 (semana 4,  $0.558 \pm 0.079$  ml; semana 8,  $0.615 \pm 0.088$  ml; y semana 12,  $0.521 \pm 0.094$  ml) en comparación con el grupo control (semana 4,  $0.784 \pm 0.029$  ml; semana 8,  $0.83 \pm 0.04$  ml; y semana 12,  $0.958 \pm 0.071$  ml). Esta disminución, fue moderada en las semanas 4 y 8 (28.87 % y 25.9 %, respectivamente) y severa en la semana 12 (45.54 %). Por otro lado, el volumen sistólico final disminuyó significativamente en el grupo diabético sólo en la semana 4 ( $0.105 \pm 0.023$  ml), posiblemente por un mecanismo compensatorio del corazón, en comparación con el grupo control ( $0.185 \pm 0.012$  ml). Esta disminución es severa, ya que fue del 43.24 %. Con estos datos podemos concluir, que la reducción del VSVI, se ve reflejada en la reducción de ambos parámetros VDF VI y VSF VI, debido a la reducción de la luz del VI tanto en sístole como en diástole, por los mecanismos de interdependencia ventricular explicados anteriormente.

Entonces, la reducción en el VSF VI y el VDF VI y en consecuencia la reducción del VSVI se atribuyen al desplazamiento del SIV y, por tanto, a la presión que ejerce éste en el VI. Al registrar los indicadores de función sistólica del VI, se determinó que la función sistólica del VI no se encuentra afectada. Sin embargo, no se puede asegurar que la función diastólica del VI se encuentre idónea, debido a la restricción de espacio que ejerce el VD sobre el VI. Estas modificaciones coinciden con la evaluación cualitativa del VI.

Debido a que el VDF VI es indicador de precarga, podemos deducir que la precarga del VI disminuyó debido a la compresión del VD.

*Tabla 7. Volumen diastólico y sistólico final del VI de ratas diabéticas (DM) disminuyó en comparación con los controles (CTRL).*

Parámetros	Semana después de STZ	CTRL	DM	p	% de cambio CTRL vs DM
VSF VI (ml)	0	0.11 ± 0.016	0.095 ± 0.007	0.286	13.63
	4	0.185 ± 0.012	0.105 ± 0.023	0.006***	43.24
	8	0.169 ± 0.014	0.133 ± 0.025	0.197	21.3
	12	0.2 ± 0.029	0.151 ± 0.046	0.369	24.5
VDF VI (ml)	0	0.564 ± 0.034	0.49 ± 0.029	0.223	13.12
	4	0.784 ± 0.029	0.558 ± 0.079	0.012**	28.82
	8	0.83 ± 0.04	0.615 ± 0.088	0.023**	25.9
	12	0.958 ± 0.071	0.521 ± 0.094	0.002***	45.61

*VSF VI: volumen sistólico final del VI; VDFVI: volumen diastólico final del VI. Los valores son presentados como la media ± EE, \* P <0.05, \*\* P <0.03, \*\*\* P <0.01, n = 7 ratas por grupo.*

La Figura 34A, representa los cambios en el tiempo del volumen que se reduce en el VI en cada sístole con respecto a la diástole. En otras palabras, la fracción de eyección del VI de las ratas diabéticas evaluadas a diferentes semanas (0, 4, 8 y 12) después del tratamiento con STZ, en comparación con el grupo control. En esta misma figura, se puede observar que el grupo control no presentó modificaciones de este indicador durante el tiempo evaluado. También, podemos observar una FEVI preservada en el grupo diabético durante todo el estudio, en promedio 78.24 %, similar al grupo control, en promedio 78.37 %, lo que indica que la función sistólica ventricular izquierda no se encuentra afectada.

La Figura 34B, representa los cambios en el tiempo del volumen de sangre que expulsa el VI hacia la arteria aorta durante la sístole. A lo que se le denomina, volumen sistólico del VI, de ratas diabéticas evaluadas a diferentes semanas (0, 4, 8 y 12) después del tratamiento con STZ en comparación con el grupo control. En esta figura, también se puede observar que el grupo

control no presentó modificaciones de este indicador, el tiempo evaluado; el aumento gradual de este indicador, se atribuye al desarrollo normal de la estructura cardiaca de la rata. En contraste, el grupo diabético, muestra una disminución significativa del VSVI desde la semana 4 (semana 4,  $0.43 \pm 0.052$  ml; semana 8,  $0.478 \pm 0.061$  ml; y semana 12,  $0.373 \pm 0.057$  ml) del estudio, en comparación con el grupo control (semana 4,  $0.588 \pm 0.029$  ml; semana 8,  $0.663 \pm 0.034$  ml; y semana 12,  $0.73 \pm 0.05$  ml). Esta disminución del VSVI, es moderada en la semana 4 y 8 (26.89 % y 27.82 %, respectivamente) y severa en la semana 12 (48.85 %), con respecto al grupo control. Lo cual es de esperarse, debido a que en la evaluación estructural del VI se observó la reducción de la luz de este ventrículo, secundaria al desplazamiento del SIV por el aumento del volumen del VD; por lo tanto, el volumen eyectado por el VI es menor que en el grupo control.

La Figura 34C, representa los cambios en el tiempo del volumen de sangre que el VI impulsa cada minuto. En otras palabras, el gasto cardiaco, de ratas diabéticas evaluadas a diferentes semanas (0, 4, 8 y 12) después del tratamiento con STZ en comparación con el grupo control. En esta figura, también se puede observar que el grupo control no presentó modificaciones de este parámetro durante el tiempo evaluado; el aumento gradual de este indicador, se atribuye al desarrollo normal de la estructura cardiaca de la rata. En contraste, el grupo diabético muestra una disminución significativa en el GC desde la semana 4 (semana 4,  $97.44 \pm 11.64$  ml/min; semana 8,  $101.21 \pm 13.66$  ml/min; y semana 12,  $72.59 \pm 14.33$  ml/min) del estudio en comparación con el grupo control (semana 4,  $143.19 \pm 6.02$  ml/min; semana 8,  $156.11 \pm 8.08$  ml/min; y semana 12,  $180.79 \pm 12.99$  ml/min). Esta disminución en el GC, es moderada en las semanas 4 y 8 (31.95 % y 35.16, respectivamente) y severa en la semana 12 (59.84 %), con respecto al grupo control. Esta diferencia se puede explicar, debido a que se presentó una disminución tanto de la FC como del VSVI.

La Figura 34D, representa los cambios en el tiempo de la capacidad de acortarse del VI. En otras palabras, la fracción de acortamiento del VI, de ratas diabéticas evaluadas a diferentes semanas (0, 4, 8 y 12) después del tratamiento con STZ en comparación con el grupo control.

En esta misma figura, se puede observar que el grupo control no presentó modificaciones relevantes de este indicador durante el tiempo evaluado. De manera similar a la FEVI, la FAVI en el grupo diabético, se mantuvo sin cambios durante todo el estudio (en promedio 43.07 %), similar al grupo control (en promedio 44.42 %). Lo que indica, que la función sistólica

ventricular izquierda no se encuentra afectada. Estas modificaciones coinciden con la evaluación cualitativa del VI (Fig. 32). Con estos datos podemos concluir, que la reducción en el VSF VI y el VDF VI se ve reflejada en la reducción del VSVI debido a la reducción de la luz del VI tanto en sístole como en diástole. Lo cual, se atribuyen a la interdependencia ventricular y explica por el desplazamiento del SIV y, por tanto, a la presión que ejerce el VD sobre el VI. Al registrar los indicadores de función sistólica del VI, se determinó que la función sistólica del VI no se encuentra afectada. Sin embargo, debido a que el VDF VI es indicador de precarga, podemos deducir que la precarga del VI disminuyó debido a la compresión del VD.

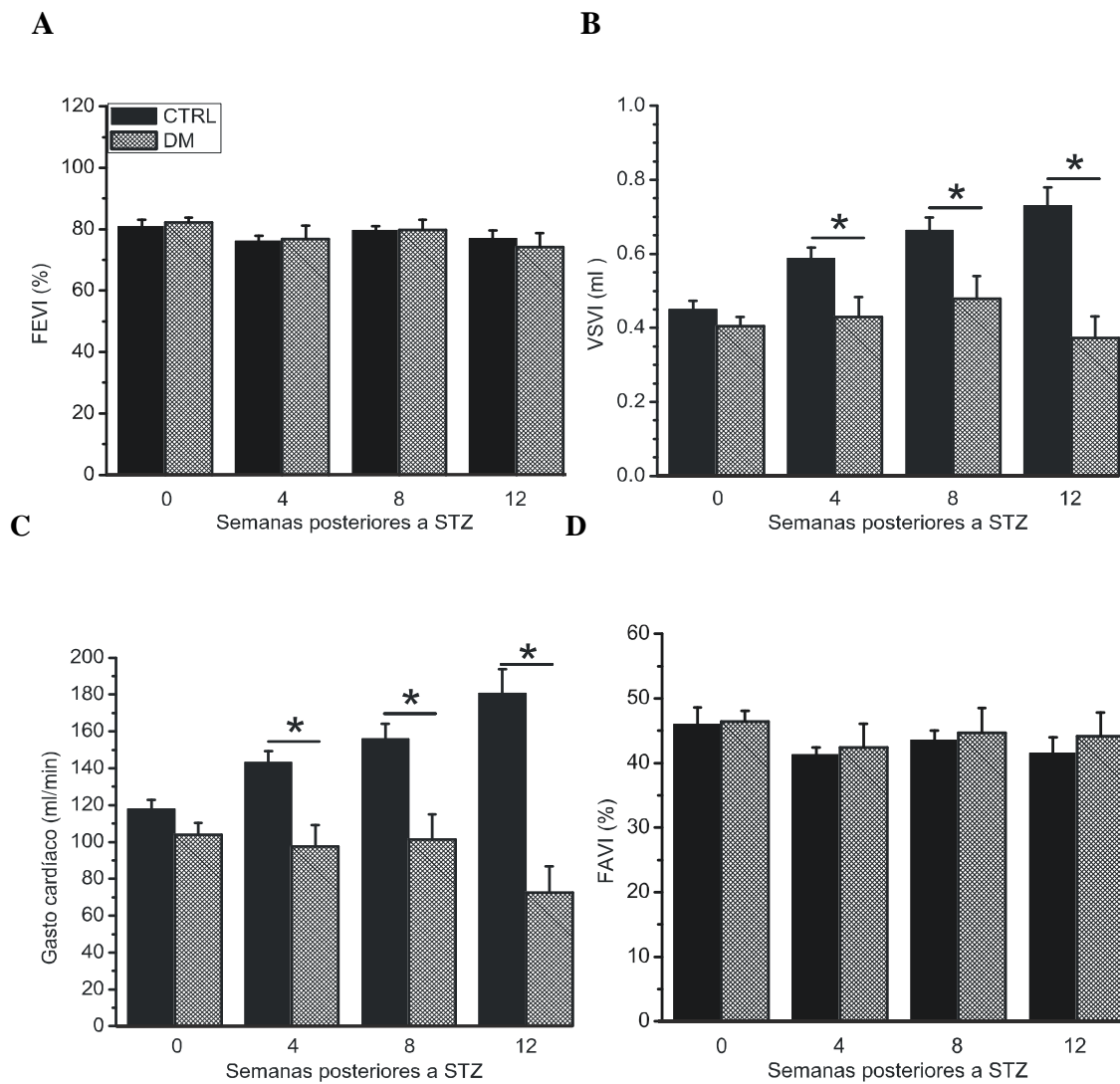


Figura 34. Determinación de la función sistólica del VD, presentando una función sistólica ventricular izquierda preservada. (A) Fracción de eyección del VI. (B) Volumen sistólico del VI. (C) Gasto cardíaco, GC. (D) Fracción de acortamiento del VI. Los valores son presentados como la media  $\pm$  EE, \* P < 0.05, \*\* P < 0.03, \*\*\* P < 0.01, n = 7 ratas por grupo.

## 9.5 El grupo diabético presentó un incremento en el riesgo de IC

Con la intención de evaluar el rendimiento del miocardio, se determinó el índice de Tei del flujo mitral (ver material y métodos), donde se observó el incremento de este índice al término del estudio.

En la Figura 35, se puede observar el flujo de la válvula mitral, obtenido mediante Doppler pulsado del grupo diabético (ver material y métodos) (Fig. 35B) en comparación con el grupo control (Fig. 35A) en la semana 12. En ambas imágenes, se puede distinguir el tiempo de contracción isovolumétrica (TCIV), el tiempo de relajación isovolumétrica (TRIV), y el tiempo de eyección (TE), pudiéndose observar que en el grupo diabético el TCIV es nulo, el TRIV aumentó y el TE disminuyó y perdió su forma, modificaciones que no se presentaron el grupo control.

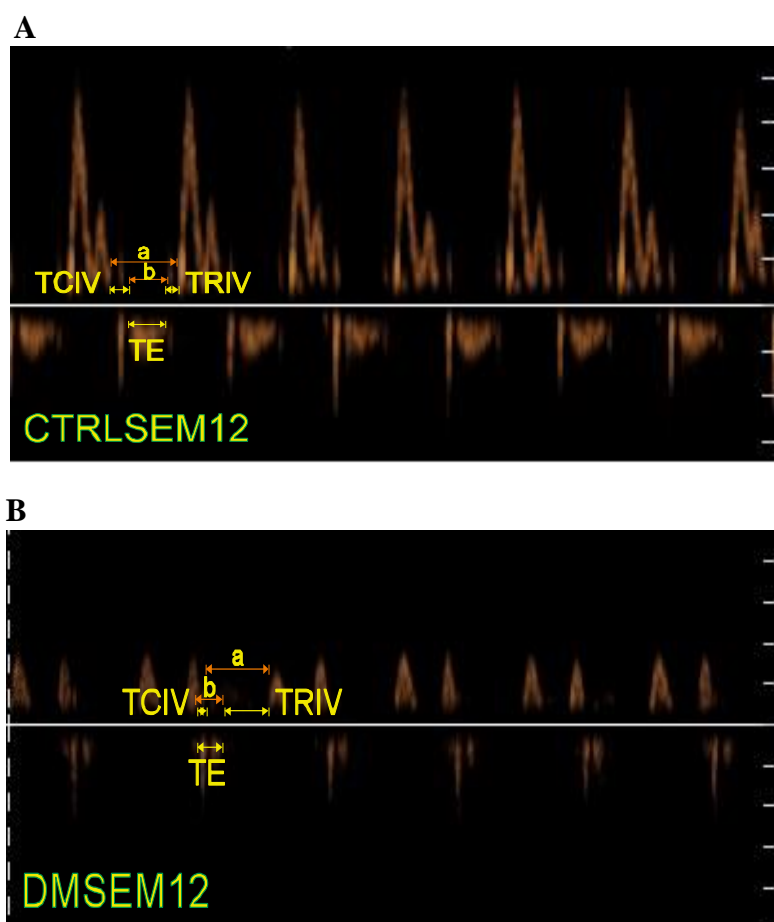


Figura 35. Flujo de la válvula mitral obtenido mediante Doppler pulsado e índice de Tei. Imagen representativa en semana 12 del grupo control (A) y del grupo diabético (B). Se puede observar el incremento del índice de Tei (IC), en el grupo DM ausente en el grupo CTRL. TCIV: tiempo de contracción isovolumétrica, TRIV: tiempo de relajación isovolumétrica y TE: tiempo de eyección.

La Figura 36, representa los cambios en el tiempo del rendimiento del miocardio, evaluado mediante el índice de Tei, de ratas diabéticas evaluadas a diferentes semanas (0, 4, 8 y 12) después del tratamiento con STZ en comparación con el grupo control. En esta figura, también se puede observar, que el grupo control no presentó modificaciones de este indicador durante el tiempo evaluado. En contraste, el grupo diabético muestra un aumento en el índice de Tei, desde la semana 8, siendo significativa en la semana 12 ( $0.644 \pm 0.058$ ) del estudio en comparación con el grupo control ( $0.451 \pm 0.027$ ). Este aumento en el grupo diabético es muy elevado ya que fue del 42.72 % y es paralelo al riesgo de insuficiencia cardiaca debido a que refleja un rendimiento bajo del miocardio. Estas modificaciones coinciden con la evaluación cualitativa del índice de Tei (Fig. 35).

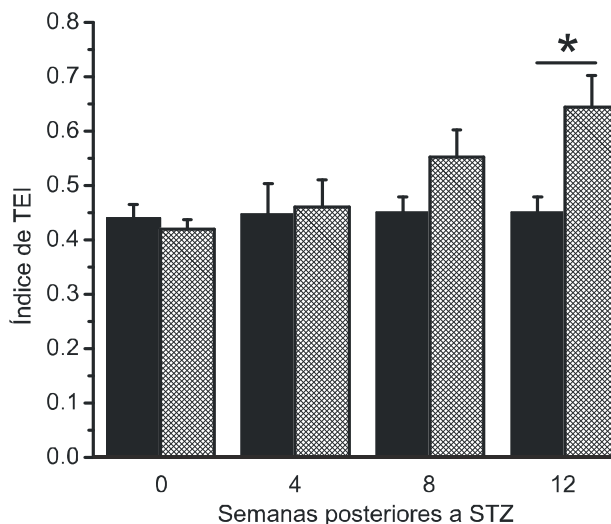


Figura 36. Incremento del riesgo de IC. Índice de Tei. Los valores son presentados como la media  $\pm$  EE, \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.03$ , \*\*\*  $P < 0.01$ ,  $n = 7$  ratas por grupo.

## **10. DISCUSIÓN DE RESULTADOS**

### **10.1 Caracterización del modelo diabético**

#### **Modelo de diabetes inducido con STZ en rata**

Se han propuesto diversos agentes y técnicas altamente específicos para la inducción de modelos a HAP, entre los cuales se encuentran la monocrotalina (MCT), (Xie et al., 2012), el cerclaje de la arteria pulmonar (CAP) (Luitel et al., 2017) y la hipoxia (Reynolds et al., 2016). Por otro lado, para la inducción a diabetes se encuentran agentes como la estreptozotocina (STZ), el cual ha sido el único fármaco específico para la destrucción de las células  $\beta$  pancreáticas y con baja toxicidad; ya que fármacos como el aloxano producen efectos tóxicos no solo a las células  $\beta$  pancreáticas, sino también, a otros órganos (Rohilla y Ali, 2012).

Sin embargo, para los fines de este estudio, una combinación de estos agentes y/o técnicas para realizar un modelo DM-HAP no es viable, ya que, pretendemos evaluar los efectos en el musculo cardiaco funcional del VD, que causa la hiperglucemia local en la vasculatura pulmonar. Además de que hay reportes previos de la presencia de HAP en este modelo. Por los motivos ya mencionados, en el presente trabajo de tesis se planteó la utilización de STZ, en el cual se evidenciaron características del síndrome diabético humano, excluyendo ratas con alteraciones morfológicas en el ventrículo izquierdo.

Goyal et al., 2016, han propuesto que la STZ se introduce a la célula  $\beta$  por medio del transportador de glucosa GLUT2, causando la destrucción progresiva e induciendo apoptosis de las células  $\beta$  por sus efectos tóxicos en los islotes pancreáticos. Entonces la reducción de la masa pancreática causa la deficiencia de insulina que, a su vez, reduce la entrada de glucosa en la célula y aumenta el nivel en sangre. Nuestra revisión bibliográfica refiere que los modelos inducidos por STZ son considerados diabéticos cuando la concentración de glucosa en sangre es  $\geq 350$  mg/dL (Marangoni et al., 2014; Howarth et al., 2005); utilizando las sugerencias de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) para evaluar a los animales diabéticos.

Por otra parte, con el fin de minimizar la posible variabilidad entre sexos, en particular la diferencia dependiente de la modulación hormonal, se utilizaron ratas machos (Goyal et al., 2016). En el presente trabajo se determinaron las características de concentraciones de glucosa, ganancia de peso y frecuencia cardiaca para evaluar el modelo experimental de DT1 inducido por STZ y los resultados que se obtuvieron se describen a continuación. Los animales diabéticos

presentaron un aumento significativo en la concentración de glucosa sanguínea y una reducción de la ganancia de peso y la frecuencia cardíaca, estos 3 parámetros son indicadores de un cuadro de diabetes mellitus experimental comparable con la DT1 del humano.

### **El grupo diabético presentó un aumento en las concentraciones de glucosa**

Las concentraciones de glucosa en sangre aumentaron significativamente ( $>350$  mg/dL), en el grupo diabético, 48 horas después de la administración de STZ y presentaron un incremento aún mayor en la semana 12 del estudio. En contraste, los niveles de glucosa en sangre del grupo control se mantuvieron en niveles basales en todo el estudio ( $\approx 100$  mg/dl). Estos datos son consistentes con lo reportado en modelos diabéticos tratados con STZ los cuales utilizaron las siguientes concentraciones STZ 100 mg/kg (Bequer et al., 2016); y 65 mg/kg (Pang et al., 2015). Presentándose una deficiencia en la secreción de insulina por parte del páncreas, debido a la alquilación del ADN de las células  $\beta$ -pancreáticas, lo cual impide el ingreso de glucosa a la célula, disminuyendo su tasa metabólica, y aumentando las concentraciones de glucosa en sangre.

Lo anterior puede explicarse por el siguiente mecanismo; la STZ es un análogo estructural de la N-acetil glucosamina y posee una glucosa unida a un grupo citotóxico “nitrosourea”, las células  $\beta$  son muy sensibles a la glucosa, esto facilita la entrada de STZ en las células  $\beta$  a través del transportador GLUT2, donde se produce la alquilación del AND. La propiedad diabetogénica de la STZ se caracteriza por la destrucción selectiva de las células  $\beta$ , la deficiencia de insulina, hiperglucemia, polidipsia y poliuria que se asemejan a la diabetes humana (Goyal et al., 2016). El exceso glucólisis activa rutas alternas como la del poliol, PKC, hexosamina y la formación de productos finales de glicación avanzada (AGEs) generando radicales libres, como las especies de reactivas de oxígeno (EROS). Lo cual aumenta el EO en las células  $\beta$  favoreciendo la necrosis y la apoptosis (Goyal et al., 2016). Además, la administración de STZ favorecen los procesos de peroxidación de lípidos y la disminución de la actividad antioxidante, ocasionando en las células  $\beta$ , un aumento del EO. Por otro lado, la STZ es un agente alquilante genotóxico, que causa la fragmentación del ADN, daño celular, apoptosis y necrosis (Eleazu y et al., 2013); disminuyendo de esta manera la síntesis de insulina debido a la destrucción del tejido pancreático y a su vez produciendo hiperglucemia; como se observa en el grupo diabético del presente estudio.

### **Disminución de la ganancia de peso en el grupo diabético**

La ganancia de peso disminuyó en el grupo diabético (-17.3%), en comparación con la ganancia de peso obtenida al inicio del estudio (100%) en la semana 12. Mientras que en el grupo control, la ganancia de peso aumentó (70.37%) en comparación con la ganancia de peso obtenida al inicio del estudio (100%) en la misma semana. Lo cual sugiere que la hiperglucemia crónica tuvo un efecto negativo en la ganancia de peso del grupo diabético en comparación con el grupo control.

Esto concuerda con la disminución en la ganancia de peso observada en estudios que utilizan el modelo diabético tratado con STZ (Bequer et al., 2016; Pang et al., 2015; Pan-Pan et al., 2015) y en humanos con DT1 (Chillarón et al., 2010). Estos cambios en la ganancia de peso se pueden deber a diversos mecanismos que actúan en conjunto, como a una mayor movilización de los ácidos grasos del tejido adiposo, a una aceleración de la  $\beta$  oxidación hepática, o a la disminución de la enzima lipasa en el tejido adiposo cuando los niveles de insulina están disminuidos; como lo proponen Akbarzadeh et al., 2007. Este mismo efecto podría estar implicado en la disminución de la síntesis de proteínas en los tejidos, favoreciéndose la proteólisis, además de alteraciones del metabolismo lipídico, que conllevan a una disminución del peso; como lo mencionan Akbarzadeh et al., 2007. Aunado a esto, el déficit de insulina hace que el anabolismo se transforme en un catabolismo de las grasas y las proteínas (Takada y et al., 2008).

### **Disminución de la FC en el grupo diabético**

La FC evaluada por ecocardiografía presentó una disminución significativa en el grupo diabético en las semanas 8 y 12, en comparación con el grupo control. Lo cual sugiere que la hiperglucemia crónica tuvo un efecto negativo en la FC del grupo diabético en comparación con el grupo control. La disminución en la frecuencia cardiaca en sujetos diabéticos se ha reportado en diversos estudios (Thierer, 2006), así como, en trabajos realizados en el laboratorio de farmacia clínica del presente posgrado (Herrera, 2018).

La bibliografía refiere que la contractilidad además del ATP, depende de sustratos utilizados por las proteínas contráctiles como el  $O_2$ , y el  $Ca^{2+}$ , así como de la velocidad o de la cinética de interacción de estas proteínas entre sí y puede ser afectada por la apoptosis (Dvorkin y Cardinali, 1975). Thierer, 2006, propone que, en condiciones de mayor demanda metabólica, como por ejemplo la isquemia, la sobrecarga de presión o la hipoxia, la glucosa y el lactato se hacen

proporcionalmente más importantes. De allí que en el corazón hibernado haya un consumo preferencial de glucosa. En el corazón diabético está disminuida la capacidad para transportar glucosa al interior de las fibras. Ello favorece el desarrollo de glucólisis anaeróbica con aumento en la formación de ácido láctico, lo cual lleva a acidosis intracelular con alteración en el manejo del calcio. Se ha descrito la disminución en los niveles de la ATPasa sarcoplasmática y alteraciones en la cadena pesada de miosina, con pasaje de la isoforma V1 a la V3. Todos estos factores pueden deprimir la función ventricular aun en ausencia de isquemia (Thierer, 2006). Aunado a esto, Herrera, 2018, observó en un estudio mediante electrocardiografía, en el cual se utilizó el modelo diabético tratado con STZ, un aumento de la distancia entre las ondas R y R del electrocardiograma del grupo diabético el cual no se presentó en el grupo control, es de señalar que este parámetro es inversamente proporcional a la frecuencia cardiaca.

Por otro lado, esta disminución de la FC también puede estar relacionada con un daño de las fibras nerviosas, ya que, la influencia principal de la contractilidad es el tono simpático, que actúa para aumentar la disponibilidad de  $Ca^{2+}$  hacia los miofilamentos y para incrementar la sensibilidad de estos hacia el catión. La presencia de hiperglucemia, conducen al desarrollo de enfermedades como la neuropatía diabética cardiaca (NAC) (Fisher y Tahrani, 2017). Este daño de las fibras nerviosas se lleva a cabo mediante varios mecanismos que conducen a la isquemia y finalmente la muerte neuronal, entre los mecanismos más importantes se encuentran el mecanismo vascular y el neuroquímico. El concepto vascular implica la disfunción endotelial, con la disminución resultante en el flujo sanguíneo del nervio y la hipoxia endoneuronal. El concepto neuroquímico sugiere importantes anomalías en el metabolismo celular, como en la acumulación del sorbitol en los tejidos nerviosos (Bissinger, 2017).

## **10.2 El grupo diabético presentó hipertensión arterial pulmonar**

Al determinar la presión sistólica de la arterial pulmonar, mediante una regresión simple del TAAP, se observó que está aumentó gradualmente en el tiempo en el grupo diabético, desarrollando HAP en la semana 12, comparada con la normotensión presente en el grupo control, lo cual, aunque en un inicio no fue significativo, coincide con el aumento del diámetro interno del VD. Estos datos son consistentes con lo reportado por López-López et al., 2008 quienes reportaron que la disfunción endotelial pulmonar estaba asociada con un aumento de la producción de superóxido y sobre regulación de la NADPH oxidasa subunidad p47 phox en un

modelo de rata tratada con STZ (70 mg/kg). También coincide con lo reportado por estos mismos autores en el 2011, ya que encontraron que en un grupo de ratas tratado durante 4 meses con estreptozotocina (70 mg/kg) la glucosa en sangre presentaba concentraciones de  $473 \pm 31$  mg / dl;  $P < 0.01$  versus  $125 \pm 5$  mg / dl en animales de control, además de, un aumento significativo en la PSVD evaluada por CCD, en comparación con controles paralelos ( $22.4 \pm 1.9$ ,  $n=6$  frente a  $16.7 \pm 0.7$  mm Hg,  $n=4$ ,  $P < 0.05$ ) (López-López et al., 2011).

El aumento de presión se puede confirmar en el análisis morfológico del flujo de la arteria pulmonar, el cual refleja una muesca protosistólica que comenzó en la semana 4 después del tratamiento con STZ y se hizo evidente en la semana 12. La muesca protosistólica se presenta cuando el flujo manifiesta un aumento inmediato de velocidad tras apertura de la válvula, con un pico precoz y una rápida disminución de velocidad, frecuentemente sin flujo en la sístole tardía. Aunque esta técnica no cuantifica la presión arterial pulmonar, permite separar grupos con presión elevada y normal. Otra alteración importante que se observó en grupo diabético, ausente en el grupo control, es la presencia de regurgitación de la arteria pulmonar, una alteración relacionada con la sobrecarga de volumen del VD. Estos dos últimos datos, según nuestra revisión, no han sido reportados en pacientes o modelos diabéticos con hipertensión arterial pulmonar.

Por otro lado, estos datos, aunque menos severos, coinciden con un modelo de HAP reportado por Jones et al., 2002, quienes realizaron mediciones ecocardiográficas en serie durante un período de 6 semanas en ratas a las que se les administró MCT o placebo. Y observaron el desarrollo de una muesca mesosistólica en el flujo de la AP, una disminución del tiempo de aceleración del flujo de la AP (TAAP), un aumento del grosor de la pared libre del VD y el desarrollo de RT a medida que se desarrollaba la hipertensión pulmonar. Es de señalar que estos autores no presentaron datos sobre la presencia de regurgitación de la arteria pulmonar. Los cambios en la forma de onda del flujo de la AP y en el TAAP comenzaron en la semana 3 del desarrollo de la enfermedad ya que la PSAP alcanzó los 25-30 mmHg de acuerdo con el CCD. El grosor de la pared libre del VD aumentó de forma significativa en la semana 5 (PASAP de 40-50 mmHg). El desarrollo de RT cuantificables ocurrió en la semana 6 o en la PSAP  $> 65$  mmHg. También encontraron una correlación lineal entre el TAAP y la PSAP en el rango de 30-65 mmHg y entre el gradiente de presión auricular derecha (derivado de la velocidad de RT) y

PSAP a presiones  $> 65$  mmHg, lo que permitió una estimación no invasiva de la PSAP sobre una amplia gama de presiones basadas en estos parámetros.

Estas mismas alteraciones también se han observado en otros modelos de HAP, como lo es un modelo agudo inducido por la administración del agonista de tromboxano, donde se observó que en los grupos hipertensos pulmonares la respuesta a un aumento en la PSAP (medida por CCD), la VP tiende a cerrarse prematuramente, y la velocidad máxima de flujo se alcanza antes en la sístole. Por lo tanto, la TAAP (obtenido por ECO) disminuyó a medida que aumentó la PSAP (obtenida por CCD) (Fig. 14) (Thibault et al., 2010).

### **10.3 Se presentó adaptación geométrica (remodelamiento) biventricular debido a la sobrecarga de presión del VD y a la interdependencia ventricular en el grupo diabético**

#### **El espesor de la pared posterior del VD aumentó y el espesor de la pared posterior del VI disminuyó en el grupo diabético**

Al evaluar los espesores de las paredes ventriculares, se observó la presencia de hipertrofia moderada de la pared posterior ventricular derecha al final del estudio en el grupo diabético, la cual se confirmó en el análisis cualitativo de la estructura ventricular derecha, así como, atrofia de la pared ventricular izquierda moderada. Alteraciones ausentes en el grupo control. Estos datos coinciden con lo reportado por Moral-Sanz et al., 2012, quienes observaron en un modelo tratado con STZ (70mg/kg) e hipoxia moderada; disfunción endotelial pulmonar, aumento de presión pulmonar obtenida mediante CCD e hipertrofia ventricular derecha evidenciada por un aumento en el índice de Fulton. También coincide con datos obtenidos en modelos de HAP, como el realizado por Jones et al., 2002, quienes observaron aumento del grosor de la pared libre del VD en un modelo tratado con MCT.

Por otro lado, la disminución significativa del espesor de la pared ventricular izquierda en el grupo diabético, ausente en el grupo control, se atribuye a la hiperglucemia local a la que se encuentra sometida esta pared ventricular. Ya que estas evidencias coinciden con lo reportado por Pang et al., 2015, quienes revelaron que en un modelo de rata con miocardiopatía diabética (MCD) inducido mediante STZ con seguimiento de 20 semanas, el EPPVI evaluado por ECO disminuyó en la semana 20 del estudio. Lo anterior sugiere un efecto no uniforme de la diabetes en ambos ventrículos en nuestro modelo, ya que en otros modelos del MCD inducida por STZ, se ha reportado un efecto uniforme de la diabetes en ambos ventrículos.

Por último, estos datos coinciden con modelos de HAP como el reportado por Luitel et al., 2017, quienes realizaron un estudio sobre la estructura y función del VD en un modelo de CAP, evaluado por CCD y RMC antes de la cirugía y los días posteriores a la cirugía 3, 7, 14, y 21. Y demostraron que la cirugía de CAP llevó a la dilatación significativa, hipertrofia celular y el deterioro funcional del VD, aumento del espesor de la pared posterior del VD y en el aumento de la masa del VD.

La disminución significativa del EPPVI en sístole, pero no en diástole, se puede deber a una disminución en la función contráctil del VI la cual no llegó a ser significativa en el indicador utilizado para su evaluación (FAVI), y se puede explicar debido al impedimento de contracción del VI por parte del VD.

### **El diámetro interno del VD aumentó y el diámetro interno del VI disminuyó en el grupo diabético**

Al evaluar el diámetro de los ventrículos, se encontró un aumento significativo del diámetro interno del VD del grupo diabético en la semana 12, tanto en como en diástole, comparado con el grupo control. Este aumento se presentó desde la semana 4, sin embargo, esta fue significativa sólo al término del estudio. El aumento en el diámetro se traduce a una dilatación del ventrículo y esta dilatación asociada al aumento moderado del espesor de la pared puede clasificar a la hipertrofia ventricular derecha como excéntrica ocasionada por el aumento de la poscarga del VD. Contrario a esto, según la literatura la respuesta ventricular a la sobrecarga de presión es una hipertrofia concéntrica (Dvorkin y Cardinali, 1975), y como solo indicador de respuesta a la sobrecarga de presión, el aumento del espesor parietal (Grossman et al., 1975). Hecho que en recientes años se ha desmentido, ya que Escudero et al., 2009, indican que ratas espontáneamente hipertensas (SHR) la adaptación a la sobrecarga de presión es más compleja, mostrando similitudes con lo encontrando en humanos, desde hipertrofia concéntrica y excéntrica hasta remodelamiento concéntrico. Por lo cual, es de esperarse que en el modelo diabético del presente trabajo de tesis se presentaran distintos patrones de geometría ventricular derecha basados en la relación entre el diámetro de la cavidad y el espesor parietal. Aunado a esto, otra alteración que estaría interviniendo en el desarrollo de diferentes patrones geométricos en el VD en el modelo de este estudio, es la falla valvular (posible insuficiencia) encontrada mediante la presencia de regurgitación de la válvula pulmonar puede estar ejerciendo una

sobrecarga de volumen en el VD. Sin embargo, estos patrones se ven opacados por una mayor prevalencia de hipertrofia excéntrica, un estudio de estos diferentes patrones se coloca en las perspectivas de este trabajo.

Esta hipertrofia fue moderada en un inicio (semanas 4 y 8) y severa al final del estudio (semana 12), y se puede confirmar en el análisis cualitativo de la estructura ventricular derecha (modo M). Estas alteraciones se encuentran relacionadas con la presencia de sobrecarga de presión del VD (HAP). Estos datos coinciden con modelos de HAP como el reportado por Luitel et al., 2017, mencionado anteriormente, quienes realizaron un estudio sobre la estructura y función del VD en un modelo de CAP, evaluado por CCD y RMC antes de la cirugía y los días posteriores a la cirugía 3, 7, 14, y 21. Y demostraron que la cirugía de CAP llevó a la dilatación significativa, hipertrofia celular y el deterioro funcional del VD ausentes en el grupo control.

Contrario a esto, en este trabajo de tesis, el grupo diabético presentó una disminución en el diámetro interno del VI, tanto en sístole como en diástole, en las semanas 4, 8 y 12, sin embargo, esta disminución solo fue significativa durante la diástole, en comparación con el grupo control. La reducción de la luz del VI en ratas diabéticas se puede explicar, debido a la presión que ejerce el VD dilatado sobre el VI. Estas alteraciones se pueden confirmar en el análisis cualitativo de la estructura ventricular. Estos datos difieren con lo reportado en un modelo diabético tratado con STZ, Pang et al., 2015, mencionado anteriormente quienes reportan un aumento significativo del DIVIs desde la semana 4 del grupo diabético en comparación con el grupo control y una disminución significativa del DIVId desde la semana 4 del grupo diabético en comparación con sus controles. Por otro lado, estos resultados son similares a los obtenidos por Von Siebenthal et al., 2016, quienes reportaron una disminución en el diámetro septo-lateral del VI evidenciado por un aumento en el IE.

### **Se presentó rectificación del septo interventricular en el grupo diabético**

El espesor de septo interventricular no presentó cambios estructurales significativos tanto en sístole como en diástole en todo el periodo evaluado. Estos datos que concuerdan con lo reportado en el estudio realizado por Pang et al., 2015, mencionado anteriormente, donde no existen cambios en el espesor del SIVs y SIVd en la semana 12, sin embargo, se reporta una disminución de la SIVd hacia la semana 20 del modelo.

Por otro lado, el índice de excentricidad de ratas diabéticas aumentó significativamente desde la semana 4, tanto en sístole como en diástole, en comparación con sus controles. Lo cual coincide con las semanas en las que el DIVI disminuyó, esto es de esperarse, debido a que al disminuir el DIVI (diámetro septo-lateral) el IE aumenta. El aumento de este indicador se presenta debido al aplanamiento o rectificación del septo interventricular. De acuerdo a nuestra revisión bibliográfica, este aplanamiento se asocia con el incremento del volumen del VD, secundario a la sobrecarga de presión y/o volumen a la que es sometido.

En nuestro estudio, se observó que, en un corte transversal a nivel de los MP, se presentó una hipertrofia exentica del VD, la cual ejerció presión hacia el VI que se reflejó en un aplanamiento anormal del septum interventricular y la deformación del VI. En otras palabras, se presentando pérdida de convexidad en su cara derecha y de concavidad en su cara izquierda del SIV con un VI en forma de D. Estas modificaciones junto con la disminución del DIVI son sugerentes de hipertensión arterial pulmonar crónica y se puede confirmar en el análisis cualitativo de las estructuras ventriculares. Estas alteraciones pueden observarse en estudios en los que utilizan modelos de HAP, como el realizado por Luitel et al., 2017, mencionado anteriormente, en el que utiliza un modelo de CAP en roedores y demuestra que la cirugía de CAP llevó a la dilatación significativa, hipertrofia celular y el deterioro funcional del VD, y a la compresión del VI, ejercida por VD dilatado e hipertrofiado causó el aplanamiento del SIV que se refleja en el aumento del IE.

### **Parámetros estructurales que no presentaron modificaciones significativas entre los grupos para el estudio**

Por último, algunos parámetros evaluados en este estudio no tuvieron relevancia debido a la ausencia de cambios. El diámetro y circunferencia de la válvula pulmonar no presentaron diferencias significativas entre los grupos.

Por otro lado, el índice parietal relativo, que ha sido propuesto como un indicador sensible del patrón de geometría ventricular de hipertrofia, no presentó cambios significativos entre los grupos en ningún periodo evaluado. Tampoco se presentó un aumento en el tamaño de la cavidad, por lo cual se descartó la presencia de hipertrofia concéntrica y excéntrica del VI (Fernández-Pérez et al., 2014).

## **10.4 Se presentó disfunción sistólica severa del VD e inicios de disfunción ventricular izquierda en el grupo diabético**

### **Se presentó disfunción sistólica severa del VD en el grupo diabético**

Se registró un aumento tanto en el volumen sistólico final del VD como en el volumen diastólico final del VD en el grupo diabético, ausente en el grupo control. Este incremento fue significativo, en una magnitud alta sólo para el VSD VD en la semana 12, en comparación con el grupo control. Sin embargo, la diferencia entre estos dos parámetros disminuyó en el grupo diabético al término del estudio, viéndose reflejada en la disminución significativa y de magnitud alta del volumen sistólico del VD en la semana 12, alteración ausente el grupo control. Debido a que el VDF VD es indicador de precarga (tensión que soportan las paredes ventriculares), podemos deducir que la precarga del VD aumentó en un intento por compensar el aumento de poscarga (resistencia).

Por otro lado, el grupo diabético presentó disfunción sistólica severa (contráctil) del VD al término del estudio, ausente en el grupo control. Evidente en la disminución significativa de los indicadores de función sistólica ventricular derecha; la fracción de eyección, la fracción de acortamiento y la fracción de acortamiento del área; del grupo diabético en comparación con el grupo control en la semana 12 del estudio. El VD hipertrofiado está sujeto a isquemia que se asocia a disfunción del VD, y puede estar relacionado con el aumento de la densidad del miocardio sin aumento compensatorio de la angiogénesis (Grinnan et al., 2016). La isquemia, también puede estar relacionada con enfermedades como la NAC que es una complicación común infradiagnosticada de la DM (Balcioglu et al., 20015)

Como hemos mencionado anteriormente, la contracción puede ser afectada por la apoptosis y por la disminución de los sustratos utilizados por las proteínas contráctiles, así como, por las concentraciones de ATP y O<sub>2</sub>, como en la isquemia, debido a que impiden el ingreso de Ca<sup>2+</sup> al músculo (Dvorkin y Cardinali, 1975). Y la diabetes presenta estas condiciones en el tejido cardíaco, por lo cual se ve paralelamente disminuida la FC. Estos cambios son similares a los reportados por Xie et al., 2012, en un modelo de HAP inducido por MCT, donde encuentran que los miocitos del VD de las ratas tratadas con MCT presentaron mecanismos transitorios de Ca<sup>2+</sup> más pequeños y más lentos en comparación con los miocitos del VD de los controles, así como una remodelación drástica de los túbulos T.

Integrando la información y mediante la ley de Laplace, la cual expresa que la tensión que sufren las paredes de una cavidad es directamente proporcional a la presión en esa cavidad, a su radio e inversamente proporcional a su espesor. Podemos inferir que, al incrementar la presión arterial pulmonar de manera crónica, las paredes del ventrículo soportaron mayor tensión, en otras palabras, tuvieron mayores dificultades para la expulsión de la sangre y desarrollaron mayor presión, por lo cual su radio (volumen) aumenta y aunque no se detectó, inferimos que un periodo de la evaluación la pared del ventrículo disminuyó, y al final de estudio aumentó (Dvorkin y Cardinali, 1975)

Al aumentar el volumen del VD tanto en sístole como en diástole, con pocos cambios de tamaño entre ambos ciclos cardíacos, indica que la contracción miocárdica es escasa, y podemos concluir que el volumen eyectado durante la sístole del VD y la fracción de eyección han disminuido, debido a la incapacidad de la pared libre del VD para acortarse y poder expulsar un volumen de sangre adecuado.

Con lo anterior, podemos concluir también, que la disfunción sistólica ventricular derecha y la disminución del VS se encuentran relacionadas con la sobrecarga de presión a la que el VD está sometido. Sin embargo, otro factor que interviene en las modificaciones funcionales del VD es la sobrecarga de volumen, ya que se presentó insuficiencia valvular, evidenciada por la presencia de regurgitación de la válvula pulmonar. La literatura refiere que, en presencia de insuficiencia valvular, existe una sobrecarga de volumen al ventrículo, ya que; la válvula no puede impedir el reflujo de sangre hacia el VD. También refiere que, la sobrecarga de volumen produce hipertrofia excéntrica; es decir, que se genera un aumento leve del grosor de la cavidad en relación con el incremento de su diámetro (Dvorkin y Cardinali, 1975). No se contempló realizar el análisis cuantitativo de este volumen para este estudio, sin embargo, tiene impacto en el RVD.

Estos cambios coinciden con lo reportado por Luitel et al., 2017, mencionado anteriormente, quienes encontraron que la cirugía de CAP llevó a la dilatación significativa, hipertrofia celular y el deterioro funcional del VD, evidenciada por una disminución en el volumen sistólico y diastólico final del VD, una disminución en la fracción de eyección del VD, aumento del espesor de la pared posterior del VD.

### **Se presentó función sistólica ventricular izquierda preservada y una posible disfunción diastólica del grupo diabético**

Contrario a lo mencionado en el VD, en el VI se presentó una disminución en el volumen sistólico final del VI y en el volumen diastólico final del VI. Esta disminución fue altamente significativa para el VDF VI desde la semana 4, lo que refleja una restricción al llenado del ventrículo, en comparación con el grupo control. Debido a que el VDF VI es indicador de precarga (tensión que soportan las paredes ventriculares), podemos deducir que la precarga del VI disminuyó debido a la compresión ejercida por el VD (Dvorkin y Cardinali, 1975). Lo cual es de esperarse, debido a que en la evaluación estructural del VI se observó la reducción de la luz de este ventrículo, secundaria al desplazamiento del SIV por el aumento del volumen del VD. Por otro lado, el VSF VI disminuyó significativamente sólo en la semana 4, posiblemente por un mecanismo compensatorio del corazón, en comparación con el grupo control. Esta disminución en los volúmenes resultó en la disminución del volumen sistólico del VI.

Al evaluar los indicadores de función sistólica del VI; la fracción de eyección del VI y la fracción de acortamiento del VI, se registró una función sistólica del VI preservada durante todo el estudio, tanto en el grupo diabético como en el grupo control. Sin embargo, no se puede asegurar que la función diastólica del VI se encuentre idónea debido a la restricción de espacio que ejerce el VD sobre el VI y a que el indicador de precarga se encuentra significativamente disminuido (Dvorkin y Cardinali, 1975).

Por último, la disminución de VSVI y de la FC, anteriormente mencionada, conllevan a la disminución del gasto cardiaco del grupo diabético en comparación con el grupo control, la alteración de este parámetro, ya ha sido repostada en modelos de HAP como en el estudio de Thibault et al., 2010, mencionado anteriormente. Aunque el gasto cardíaco es el mismo para ambos ventrículos y el VD normalmente realiza una cuarta parte del trabajo sistólico, debido principalmente a que la resistencia vascular pulmonar es una décima parte de la resistencia vascular sistémica, el GC del VD disminuyó, lo cual se ve reflejado en la disminución del GC del VI por interdependencia ventricular (AO'Rourke y JDell'italia, 2004).

Estos cambios coinciden con lo reportado por Luitel et al., 2017, mencionado anteriormente, quienes encontraron que la cirugía de CAP llevó a la dilatación significativa, hipertrofia celular y el deterioro funcional del VD, y a la compresión del VI, ejercida por VD dilatado e hipertrofiado causó el aplanamiento del SIV que se refleja en el aumento del EIVI. Debido a la

interacción interventricular perjudicial, la compresión del VI condujo a una reducción significativa de los volúmenes telesistólico y telediastólico del VI. La disminución en la capacidad de dilatación y llenado del VI, dio lugar a la reducción del VS y el GC del VI, mientras que la FEVI, se mantuvo sin cambios.

### **10.5 El grupo diabético presentó un incremento en el riesgo de IC**

En el presente estudio, el riesgo de presentar IC aumentó en el grupo diabético, esto se concluye, debido al incremento significativo del índice de Tei en la semana 12, comparado con el control, el cual refleja un rendimiento bajo del miocardio.

La DM y la IC tienen una relación muy frecuente, debido principalmente a que, los factores de riesgo para el desarrollo de IC (hipertensión, hipertrofia ventricular) son más frecuentes en los diabéticos, la diabetes e IC comparten procesos fisiopatológicos comunes, incluidos la activación neurohormonal, la disfunción endotelial y el aumento del EO, y la diabetes es capaz de generar una cardiopatía específica independiente de la presencia de la enfermedad coronaria. Por lo que, es de esperarse que, en este estudio, una asociación de DM e HAP aumentaría el riesgo de IC, lo cual se asocia a un mal pronóstico de la enfermedad (Thierer, 2006)

Ya se ha descrito que la mayoría de sujetos con IC presentan disfunción sistólica y diastólica, por lo que es probable que en nuestro modelo el VD presente disfunción diastólica, no así el VI ya que la incapacidad de distenderse es debido a la compresión que ejerce el VD sobre él, ya que se preserva tanto la FE como la FA. Estos cambios pueden explicarse mediante el mecanismo de Frank y Starling, el cual menciona, que al aumentar el retorno venoso sin variar la contractilidad, se producirá una mayor descarga sistólica por un incremento en la fuerza de contracción de los miocitos cardiacos, debido a que la función contráctil del VI no se ha modificado y el volumen sistólico del VD disminuyó, y por tanto, el volumen del retorno venoso hacia el AI ha disminuido, por ello, podemos inferir, que también la descarga sistólica del VI ha disminuido, lo cual se refleja en el bajo rendimiento del miocardio y el incremento de riesgo a sufrir IC (Dvorkin y Cardinali, 1975).

Es impórtate mencionar que la mayoría de los informes morfológicos y funcionales cardiacos hasta hoy en día dependen del análisis post-mortem del modelo de estudio. Sin embargo, la necropsia limita la monitorización longitudinal de las modificaciones cardiacas. Por lo cual, la aplicación de técnicas de imagen como la ecocardiografía, han sido ampliamente probadas en

humanos, permiten estudiar la estructura y función cardiaca, en pequeños roedores facilitando el análisis longitudinal en el roedor in vivo. Por otro lado, aunque existen numerosos estudios ecocardiográficos en roedores hipertensos pulmonares, analizando la geometría y función ventricular derecha, no encontramos un análisis de la geometría y función cardiaca en ratas con la patología dual de diabetes e hipertensión pulmonar.

## CAPITULO IV

### 11. CONCLUSIÓN

La hipertensión arterial pulmonar inducida por diabetes experimental genera remodelamiento ventricular derecho que consiste en hipertrofia excéntrica, debido a la remodelación vascular pulmonar y el consecuente aumento de la poscarga del ventrículo derecho, así como disfunción sistólica. Lo cual conlleva al remodelamiento del ventrículo izquierdo, que consiste en disminución de la luz e incapacidad para distenderse con función contráctil conservada, debido a la sobre carga de presión que ejerce el ventrículo derecho sobre este, así como a la interdependencia ventricular. Con un alto riesgo de insuficiencia cardiaca.

### 12. PERSPECTIVAS

- Evaluar función y estructura auricular, para así, tener una mayor perspectiva del remodelamiento cardiaco presente en la enfermedad.
- Debido a que los riñones intervienen en la función vascular, como lo es el sistema renina angiotensina aldosterona, evaluar su función aportaría gran información a la caracterización de la enfermedad.
- Las identificaciones de biomarcadores, como los factores genéticos, podrían ayudar a identificar a las personas en riesgo de complicaciones diabéticas, y también podrían ayudar a arrojar conocimientos sobre la patogénesis de las complicaciones diabéticas.
- Caracterizar los diferentes tipos de geometría ventricular (hipertrofia) en ratas diabéticas e hipertensas pulmonares.

### 13. BIBLIOGRAFÍA

1. Akbarzadeh, A.; Norouzian, D.; Mehrabi, M.R.; Jamshidi, S.; Farhangi, A.; Verdi, A. A.; Rad, B. L. Induction of diabetes by Streptozotocin in rats. *Indian J. Clin. Biochem.* **2007**, *22*, (2), 60–64.
2. Al-Shafei AI, Wise RG, Gresham GA, Bronns G, Carpenter TA, Hall LD, Huang CL. Non-invasive magnetic resonance imaging assessment of myocardial changes and the effects of angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic rats. *J Physiol.* **2002**, *538*, 541–553.
3. Álvarez, I.; Ortiz, C.; Cruz, L.E. Determinación de los valores normales del índice de Tei (índice de performance miocárdico) y otros parámetros ecocardiográficos doppler de la función ventricular izquierda en caninos sanos. *Rev Med Vet.* **2010**, *19*, 61-72.
4. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* **2011**, *34*, S62-S69.
5. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2016. *Diabetes Care.* **2016**, *39* (1), S1–S112.
6. AO'Rourke, R.; JDell'italia, L. Diagnosis and management of right ventricular myocardial infarction. *Curr Probl Cardiol.* **2004**, *29*, 1-47.
7. Arora, G.; Morss, A.M.; Piazza, G.; Ryan, J.W.; Dinwoodey, D.L.; Rofsky, N.M.; Manning, W.J.; Chuang, M.L. Differences in left ventricular ejection fraction using teichholz formula and volumetric methods by cmr: implications for patient stratification and selection of therapy. *J Cardio Mag Reso.* **2010**, *12*(1), P202.
8. Bissinger, A. Cardiac Autonomic Neuropathy: Why Should Cardiologists Care about That? *J Diabetes Res,* **2017**, 1-9.
9. Bosch, X.; Alfonso, F.; Bermejo, J. Diabetes y enfermedad cardiovascular. Una mirada hacia la nueva epidemia del siglo XXI. *Rev Esp Cardiol.* **2002**, *55*(5), 525-7.
10. Bossone, E.; D'Andrea, A.; D'Alto, M.; Citro, R.; Argiento, P.; Ferrara, F.; Cittadini, A.; Rubenfire, M.; Naeije, R. Echocardiography in Pulmonary Arterial Hypertension: from Diagnosis to Prognosis. *J Am Soc Echocardiogr.* **2013**, *26*(1), 1-14.
11. Bujak, R.; Mateo, J.; Blanco, I.; Izquierdo-García, J.L.; Dudzik, D.; Markuszewski, M.J.; Peinado, V.I.; Laclaustra, M.; Barberá, J.A.; Barbas, C.; Ruiz-Cabello, J. New Biochemical Insights into the Mechanisms of Pulmonary Arterial Hypertension in Humans. *PLoS ONE.* **2016**, *11*(8), e0160505.
12. Caviedes S, I.; Uriarte G. De C, P. Fisiopatología del ventrículo derecho. *Rev Chil Enf Respir.* **2009**, *25*, 170-181.
13. Concannon, P.; Rich, S.S.; Nepom. T.G. Mechanisms of Disease: Genetics of Type 1A Diabetes. *N Engl J Med.* **2009**, *360*, 1646-54.
14. Constantino, M.I.; Molyneaux, L.; Limacher-Gisler, F.; Al-Saeed, A.; Luo, C.; Wu, T.; Twigg, S.M.; Yue, D.K.; Wong, J. Long-Term Complications and Mortality in Young-Onset Diabetes: Type 2 diabetes is more hazardous and lethal than type 1 diabetes. *Diabetes Care.* **2013**, *36*(12), 3863–3869.
15. Dart A.B.; Sellers, E.A.; Martens, P.J.; Rigatto, C.; Brownell, M.D.; Dean, H.J. High burden of kidney disease in youth-onset type 2 diabetes. *Diabetes Care.* **2012**, *35*, 1265–1271.
16. de Siqueira, M.E.; Pozo, E.; Fernandes, V.R.; Sengupta, P.P.; Modesto, K.; Gupta, S.S.; Barbeito-Caamao, C.; Narula, J.; Fuster, V.; Caixeta, A.; Sanz, J. Characterization and clinical significance of right ventricular mechanics in pulmonary hypertension evaluated

- with cardiovascular magnetic resonance feature tracking. *J Cardio Magnet Reson.* **2016**, 18, 1-12.
17. Doggrell, L.; Brown, L. Rat models of hypertension, cardiac hypertrophy and failure. Elsevier Science. **1998**, 39, 89–105.
  18. Dvorkin, M.A.; Cardinali, D.P. Best & Taylor. Bases Fisiológicas de la Práctica Médica. Ed. Médica Panamericana: Buenos Aires (Argentina), 2003.
  19. Eleazu, C.O.; Eleazu, K.C.; Chukwuma, S.; Essien, U.N. Review of the mechanism of cell death resulting from streptozotocin challenge in experimental animal, its practical use and potential risk to humans. *J Diabetes Metab Disord.* **2013**, 12, 60-67.
  20. Escudero, E.M.; Pinilla, O.A.; Ennis, I.L. Remodelamiento Ventricular Izquierdo: Conceptos y Utilidad del Ecocardiograma. *Rev bras ecocardiogr imagen cardiovasc.* **2010**, 23(4), 55-68.
  21. Fernández-Pérez, G.C.; López, Á.F.; García, F.M.Á.; Corral de la Calle, M.Á.; Encinas de la Iglesia, J.; Casares, V.M. Función sistólica del ventrículo izquierdo: cómo comprenderla y analizarla. *Radiología.* **2014**, 56, 505-514.
  22. Fisher, V.; Tahrani, A. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus: current perspectives. *Diabetes Metab Syndr Obes.* **2017**, 10, 419-434.
  23. Fisher, V.L.; y Tahrani, A.A. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus: current perspectives. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity. Tar and Ther.* **2017**, 10, 419–434.
  24. Fu, Z.; Gilbert, E.R.; Liu, D. Regulation of Insulin Synthesis and Secretion and Pancreatic Beta-Cell Dysfunction in Diabetes. *Curr Diabe Rev.* **2013**, 9(1), 25–53.
  25. García, M.A.; Zamorano, J.L.; García, J.A. Manual de Ecocardiografía: Indicaciones e interpretación en la práctica clínica. Edimed S.L: Madrid, 2004.
  26. Goor, D.A.; Lillehei, C.W. Congenital Malformations of the Heart. Grune & Stratton: New York, 1975.
  27. Goyal, S. N.; Reddy, N. M.; Patil, K. R.; Nakhate, K. T.; Ojha, S.; Patil, C. R.; Agrawal, Y. O. Challenges and issues with streptozotocin-induced diabetes – A clinically relevant animal model to understand the diabetes pathogenesis and evaluate therapeutics. *Chem Biol Interact.* **2016**, 244, (25), 49-63.
  28. Greyson, C.R. Ventrículo derecho y circulación pulmonar: conceptos básicos. *Rev Esp Cardiol.* **2010**, 63(1), 81-95.
  29. Grinnan, D.; Farr, G.; Fox, A.; Sweeney, L. The Role of Hyperglycemia and Insulin Resistance in the Development and Progression of Pulmonary Arterial Hypertension. *J Diabe Resea.* **2016**, 2481659.
  30. Guerra, F.J. Papel de la ecocardiografía ante la sospecha de hipertensión pulmonar. *Arch Bronconeumol.* **2011**, 47(7), 7-11.
  31. Guyton, A.C. y Hall, J.E. Tratado de fisiología médica. Elsevier: España, 2011.
  32. Hao, P.P.; Yang, J.M.; Zhang, M.X.; Zhang, K.; Chen, Y.G.; Zhang, C.; Zhang, Y. Angiotensin-(1–7) treatment mitigates right ventricular fibrosis as a distinctive feature of diabetic cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* **2015**, 308, H1007-H1019.
  33. Hernández, M.; Gutiérrez, J.P.; Reynoso, N. Diabetes mellitus en México. El estado de la epidemia. *Salud pública de México.* **2013**, 55(2), S129-S136.
  34. Herrera, S.L. Efecto de la atorvastatina sobre la variabilidad de la frecuencia cardiaca en ratas diabéticas. Tesis de maestría BUAP. 2018, 1-110.

35. Ho, S.Y.; Nihoyannopoulos, P. Anatomy, echocardiography, and normal right ventricular dimensions. *Heart*. **2006**, 92(1), i2–i13.
36. Howarth, F.; Jacobson, M.; Shafiullah, M.; EAdeghate, E. Long-term effects of streptozotocin-induced diabetes on the electrocardiogram, physical activity and body temperature in rats. *Exp Physiol*. **2005**, 90, (6),827–835.
37. Iglesias, R.; Barutell, L.; Artola, S.; Serrano, R. Resumen de las recomendaciones de la American Diabetes Association (ADA) 2014 para la práctica clínica en el manejo de la diabetes mellitus. *Diabetes Práctica*. **2014**, 5, 1-24.
38. Irigoyen, A.E.; Ayala, A.; Ramírez, O.F.; Calzada, E. La Diabetes Mellitus y sus implicaciones sociales y clínicas en México y Latinoamérica. *Archiv Med Fam*. **2017**, 19 (4), 91- 94.
39. Jiménez, A.; Rojas, R.; Villalpando, S.; Barquera, S.; Aguilar, C. Diabetes mellitus: La urgente necesidad de reforzar la respuesta en políticas públicas para su prevención y control. 2012. Instituto nacional de Salud pública (INSP). Encuesta nacional de salud y nutrición. México.
40. Jones, J.R.; Mendes, L.; Rudd, M.A.; Russo, G.; Loscalzo, J.; Zhang, Y.Y. Serial noninvasive assessment of progressive pulmonary hypertension in a rat model. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. **2002**, 283, H364–H371.
41. Kantharidis, P.; Wang, B.; Carew, R.M.; Lan, H. Y. Diabetes Complications: The MicroRNA Perspective. *Diabetes*. **2011**, 60(7), 1832–1837.
42. Kosmala, W.; Colonna, P.; Przewlocka-Kosmala, M.; Mazurek, W. Right Ventricular Dysfunction in Asymptomatic Diabetic Patients. *Diabetes Care*. **2004**, 27, 2736-2738.
43. Krinke, G.J. *Handbook of Experimental Animals: The Laboratory Rat*. Academic Press: Scotland UK, 2000.
44. Leandro, Í.M.; Blandón C., R.; Leandro, AE. Hipertensión Pulmonar Evaluación Ecocardiográfica. *Rev Médic Pan*. **2004**, 29: (5-9).
45. Liu, H.; Tao, Y.; Chen, M.; Yu, J.; Li, W.; Tao, L.; Li, Y.; Li, F. Upregulation of MicroRNA-214 Contributes to the Development of Vascular Remodeling in Hypoxia-induced Pulmonary Hypertension Via Targeting CCNL2. *Scientific reports*. **2016**, 6, 1-11.
46. López, F.A.; Macaya, M.C. *Libro de la Salud Cardiovascular del Hospital Clínico San Carlos y la Fundación BBVA*. Fundación BBVA: Bilbao, 2009.
47. Lopez-Lopez, J.G.; Moral-Sanz, J.; Frazziano, G.; Gomez-Villalobos, M.J.; Moreno, L.; Menendez, C.; Flores-Hernandez, J.; Lorente, J.A.; Cogolludo, A.; Perez-Vizcaino, F. *J Pharmacol Exp Ther*. **2011**, 338, 400–407.
48. Lopez-Lopez, J.G.; Moral-Sanz, J.; Frazziano, G.; Gomez-Villalobos, M.J.; Flores-Hernandez, J.; Monjaraz, E.; Cogolludo, A.; Perez-Vizcaino, F. Diabetes induces pulmonary artery endothelial dysfunction by NADPH oxidase induction. *Journal Article*. **2008**, 295: L727–L732.
49. Lossnitzer, K.; Pfennigsdorf, G.; Bräuer H. *Miocardio, vasos sanguíneos calcio: sinopsis en cuadros del principio de acción del calcio-antagonismo*. MSM: Munich, 1983.
50. Luitel, H., Sydykov, A., Schymura, Y., Mamazhakypov, A., Janssen, W., Pradhan, K., Wietelmann, A.; Kosanovic, D.; Dahal, B.K.; Weissmann, N.; Seeger, W.; Grimminger, F.; Ghofrani, A.G.; Schermuly, R.T. Pressure overload leads to an increased accumulation and activity of mast cells in the right ventricle. *Physi Repo*. **2017**, 5(6), e13146.
51. Ma, R.C. Genetics of cardiovascular and renal complications in diabetes. *J of Diabe Inv*. **2016**, 7(2), 139–154.

52. Machado, R.D.; Eickelberg, O.; Elliott, G.; Geraci, M.W.; Hanaoka, M.; Loyd, J.E.; Newman, J.H.; Phillips, J.A.; Soubrier, F.; Trembath, R.C.; Chung, W.K. Genetics and Genomics of Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol.* **2009**, 54(10), S32–S42.
53. Marangoni, M. N.; Brady, S. T.; Chowdhury, S. A. “The co-occurrence of myocardial dysfunction and perihereal insensate neuropathy a streptozotocininduced rat model of diabetes”. *Cardio Diabe.* **2014**, 13, 11.
54. Mendoza, K.; Márquez, R.; Donado, A.; Echenique, O.; Mendoza, D.L.; Pérez, M.; Macias, V. Fundamentos Biomoleculares de la Diabetes Mellitus. *Rev Fac Cien Sal.* **2005**, 2(2), 135-142.
55. Moore, D.J.; Gregory, J.M.; Kumah-Crystal, Y.A.; Simmons, J.H. Mitigating micro-and macro-vascular complications of diabetes beginning in adolescence. *Vasc Heal Risk Manag.* **2009**, 5, 1015–1031.
56. Moral-Sanz, J.; Lopez-Lopez, J. G.; Menendez, C.; Moreno, E.; Barreira, B.; Morales-Cano, D.; Escolano, L.; Fernandez-Segoviano, P.; Villamor, E.; Cogolludo, A.; Perez-Vizcaino, F. and Moreno, L. Different patterns of pulmonary vascular disease induced by type 1 diabetes and moderate hypoxia in rats. *Exp Physiol.* **2012**, 97, 676-686.
57. Morrell, N.W.; Adnot, S.; Archer, S.L.; Dupuis, J.; Jones, P.L.; MacLean, M.R.; McMurtry, I.F.; Stenmark, K.R.; Thistlethwaite, P.A.; Weissmann, N.; Yuan, J.X.-J.; Weir, E.K. Cellular and Molecular Basis of Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol.* **2009**, 54(1), S20–S31.
58. Movahed, M.; Milne, N. Presence of Biventricular Dysfunction in Patients With Type II Diabetes Mellitus. *Congestive Heart Failure.* **2007**, 13, 78-80.
59. Naval, N. Clasificación actual de la hipertensión pulmonar. *Insuf Card.* **2011**, 1(6), 30-38.
60. Ordoñez, A.L.; Montes, C.; Mora, J.R; Sánchez, J.D. Hipertensión arterial pulmonar. *El Residente.* **2015**, 10 (1), 18-30.
61. Organización Mundial de la Salud. Informe Mundial Sobre la Siabetes: resumen de orientación. *Wor Heal Organ.* **2016**, 1-4.
62. Pang, A., Hu, Y., Zhou, P., Long, G., Tian, X., Men, L., Shen, Y., Liu Y., Cui, Y. Corin is down-regulated and exerts cardioprotective action via activating pro-atrial natriuretic peptide pathway in diabetic cardiomyopathy. *Cardio Diabe*, **2015**, 14, 134.
63. Pan-Pan Hao, Jian-Min Yang, Ming-Xiang Zhang, Kai Zhang, Yu-GuoChen, Cheng Zhang, Yun Zhang. Angiotensin (1–7) treatment mitigates right ventricular fibrosis as a distinctive feature of diabetic cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* **2015**, 308: H1007–H1019, 2015.
64. Parsaee, M., Bahmanziari, P., Ardeshiri, M., & Esmailzadeh, M. Obvious or Subclinical Right Ventricular Dysfunction in Diabetes Mellitus (Type II): An Echocardiographic Tissue Deformation Study. *J Teh Univ Heart Ctr.* **2012**, 7(4), 177-181.
65. Peng, H.; Xiao, Y.; Deng, X.; Luo, J.; Hong, C.; Qin, X. The Warburg effect: A new story in pulmonary arterial hypertension. *Clínica Chimica Acta.* **2016**, 461, 53–58.
66. Reynolds, C.I.; Zhang, S.; Shrestha, A.K.; Barrios, R.; Shivanna, B. Phenotypic assessment of pulmonary hypertension using high-resolution echocardiography is feasible in neonatal mice with experimental bronchopulmonary dysplasia and pulmonary hypertension: a step toward preventing chronic obstructive pulmonary disease. *International J COPD.* **2016**, 11, 1597–1605.
67. Rohilla, A.; Ali, S. Alloxan induced Diabetes: Mechanisms and Effects. *Int. J. Res. Pharm. Biom. Sci.* **2012**, 3, (2), 819-823.

68. Rosa, C.M.; Gimenes, R.; Campos, D.H.S.; Guirado, G.N.; Gimenes, C.; Fernandes, A.A.H.; Cicogna, A.C.; Queiroz, R.M.; Falcão-Pires, I.; Miranda-Silva, D.; Rodrigues, P.; Laurindo, F.R.; Fernandes, D.C.; Correa, C.R.; Okoshi, M.P.; Okoshi, K. Apocynin influence on oxidative stress and cardiac remodeling of spontaneously hypertensive rats with diabetes mellitus. *Cardio Diabe.* **2016**, 15(1), 126.
69. Rouvière, H.; Delmas, A. Anatomía Humana: descriptiva, topográfica y funcional. Volumen I. Masson: Barcelona (españa), 2005.
70. San Mauro, M. Anatomía cardíaca. Una manera integral de estudiar las estructuras del corazón y los grandes vasos. Edulp: Buenos Aires, Argentina, 2013.
71. Sánchez, J.; Castillo, M.J.; García, F.J.; González, R.; Ocaña, C. Diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar en pacientes con esclerodermia. *Insuf Card.* **2012**, 1(7), 16-28.
72. Sandoval, J. Hipertensión arterial pulmonar. *Archiv Cardio Méx.* **2006**, 76 (2), S69-S75.
73. Secretaria de Salud. Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión Arterial Pulmonar Primaria en el Adulto México. 2010. Cenetec. México.
74. Shimizu, I.; Minamino, T. Physiological and pathological cardiac hypertrophy. *J Molec Cel Cardio.* **2016**, 97, 245–262.
75. Silva-Antonialli, M.M.; Tostes, R.C.A.; Fernandes, L.; Fior-Chadi, D.R.; Akamine, E.H.; C. Carvalho, M.H.; Fortes, Z.B.; Nigro, D. A lower ratio of AT<sub>1</sub>/AT<sub>2</sub> receptors of angiotensin II is found in female than in male spontaneously hypertensive rats, *Cardio Resea.* **2004**, 62(3), 587–593.
76. Skyler, J. S., Bakris, G. L., Bonifacio, E., Darsow, T., Eckel, R. H., Groop, L., Groop, P.; Handelsman, Y.; Insel, R. A.; Mathieu, C.; McElvaine, A.T.; Palmer, J.P.; Pugliese, A.; Schatz, D.A.; Sosenko, J.M.; Wilding, J.P.H.; Ratner, R.E. Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. *Diabetes.* **2017**, 66(2), 241–255.
77. Takada, K.; Saito, M.; Tsudukibashi, O.; Hiroi, T.; Hirasawa, M. *Streptococcus orisasini* sp. nov. and *Streptococcus dentasini* sp. nov., isolated from the oral cavity of donkeys. *Int J System Evo Microb.* **2013**, 63, 2782-2786.
78. Tanaka, S.; Tanaka, S.; Iimuro, S.; Yamashita, H.; Katayama, S.; Akanuma, Y.; Yamada, N.; Araki, A.; Ito, H.; Sone, H.; Ohashi, Y. For the Japan Diabetes Complications Study Group and the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial Group. Predicting Macro- and Microvascular Complications in Type 2 Diabetes: The Japan Diabetes Complications Study/the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial risk engine. *Diabetes Care.* **2013**, 36(5), 1193–1199.
79. Thibault, H.B.; Kurtz, B.; Raheer, M.J.; Shaik, R.S.; Waxman, A.; Derumeaux, G.; Halpern, E.F.; Bloch, K.D.; Scherrer-Crosbie, M. Non-invasive assessment of murine pulmonary arterial pressure: validation and application to models of pulmonary hypertension. *Circulation. Cardio Imag.* **2010**, 3(2), 157–163.
80. Thierer, J. Insuficiencia cardíaca y diabetes. *Rev Arg de Cardiol.* **2006**, 74, 60-67.
81. Tresguerres, J.A.F.; Villanúa, M.A.; López, A. Anatomía y fisiología del cuerpo humano. McGraw-Hill: Madrid, 2009.
82. Von Siebenthal, C.; Aubert, J.D.; Mitsakis, P.; Yerly, P.; Prior, J. O.; Nicod, L. P. Pulmonary Hypertension and Indicators of Right Ventricular Function. *Front Medi.* **2016**, 3, 23.
83. Vonk Noordegraaf, A.; Westerhof, B.E.; Westerhof, N. The Relationship Between the Right Ventricle and its Load in Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardio.* **2017**, 69(2), 236-243.
84. Watson, L.E.; Sheth, M.; Denyer, R.F.; Dostal, D.E. Baseline echocardiographic values for adult male rats. *J Am Soc Echocardiogr.* **2004**, 17, 161-167.

85. Watson, L.E.; Sheth, M.; Denyer, R.F.; Dostal, D.E. Baseline echocardiographic values for adult male rats. *J Am Soc Echocardiogr.* **2004**, *17*, 161-167.
86. Weiss M, Steiner DF, Philipson LH. Insulin Biosynthesis, Secretion, Structure, and Structure-Activity Relationships. [Updated 2014 Feb 1]. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279029/>
87. Xie, Y.P.; Chen, B.; Sanders, P.; Guo, A.; Li, Y.; Zimmerman, K.; Wang, L.C.; Weiss, R.M.; Grumbach, I.M.; Anderso, M.E.; Song, L.S. Sildenafil Prevents and Reverses T-tubule Remodeling and Ca<sup>2+</sup> Handling Dysfunction in Right Ventricle Failure Induced by Pulmonary Artery Hypertension. *Hypertension.* **2012**, *59*(2), 355–362.
88. Yin, J.; You, S.; Li, N.; Jiao, S.; Hu, H.; Xue, M.; Wang, Y.; Cheng, W.; Liu, J.; Xu, M.; Yan, S.; Li, X. Lung-specific RNA interference of coupling factor 6, a novel peptide, attenuates pulmonary arterial hypertension in rats. *Resp Research*, **2016**, *17*, 99.
89. Young, B.A.; Lin, E.; Von Korff, M.; Simon, G.; Ciechanowski, P.; Ludman, E.J.; Stewart, S.E.; Kinder, L.; Oliver, M.; Boyko, E.J.; Katon, W.J. Diabetes Complications Severity Index and Risk of Mortality, Hospitalization, and Healthcare Utilization. *The Am J Manag Care.* **2008**, *14*(1), 15–23.
90. Bequer, L.; Gómez, T.; Molina, J.L.; Artilés, D.; Bermúdez, R.; Clapés, S. Acción de la estreptozotocina en un modelo experimental de inducción neonatal de la diabetes. *Biomed.* **2016**, *36*, 230-8.
91. Chillarón, J.J.; Flores-Le-Roux, J.A.; Goday, A.; Benaiges, D.; Carrera, M.J.; Puig, J.; Cano-Pérez, J.F.; Pedro-Botet, J. Síndrome metabólico y diabetes mellitus tipo 1: prevalencia y factores relacionados. *Rev Esp Cardiol.* **2010**, *63*(4), 423-9.
92. Escudero, E.M.; Pinilla, O.A.; Carranza, V.B. Análisis ecocardiográfico de la geometría ventricular izquierda en ratas espontáneamente hipertensas. *MEd.* **2009**, *69*, 335-340.
93. Grossman, W.; Jones, D.; McLaurin, L.P. Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. *J Clin Invest.* **1975**, *56*, 56-64.
94. Balcioğlu, A. S.; Müderrisoğlu, H. (2015). Diabetes and cardiac autonomic neuropathy: Clinical manifestations, cardiovascular consequences, diagnosis and treatment. *World J Diabetes*, **2005**, *6*, (1), 80–91.