

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA



“USO DEL ECOCARDIOGRAMA TRANSTORÁCICO PARA EVALUAR LA FUNCIÓN CARDIACA EN PACIENTES CON CETOACIDOSIS DIABÉTICA”

Por


DR. EDGAR FRANCISCO CARRIZALES SEPÚLVEDA

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA**

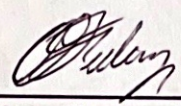
FEBRERO, 2023

**“USO DEL ECOCARDIOGRAMA TRANSTORÁCICO PARA EVALUAR
LA FUNCIÓN CARDIACA EN PACIENTES CON CETOACIDOSIS
DIABÉTICA”**

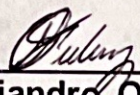
Aprobación de la tesis:



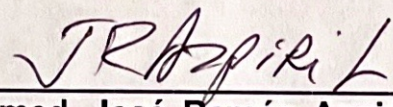
**Dr. med. Ramiro Flores Ramírez
Director de la tesis**



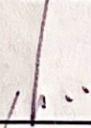
**Dr. Alejandro Ordaz Farías
Co-Director de la tesis**



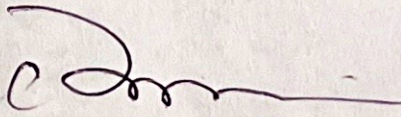
**Dr. Alejandro Ordaz Farías
Jefe de Enseñanza del Servicio de Cardiología**



**Dr. med. José Ramón Azpiri López
Coordinador de Investigación**



**Dr. med. Ramiro Flores Ramírez
Jefe del Servicio de Cardiología**



**Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado**

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. RESÚMEN	1
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN	3
Capítulo III	
3. HIPÓTESIS	14
Capítulo IV	
4. OBJETIVOS	15
Capítulo V	
5. MATERIAL Y MÉTODOS	16
Capítulo VI	
6. RESULTADOS.	26
Capítulo VII	
7. DISCUSIÓN	43
Capítulo VIII	
8. CONCLUSIÓN	51

Capítulo IX

9. ANEXOS	52
9.1 Hoja de registro.....	50

Capítulo X

10. BIBLIOGRAFÍA	55
------------------------	----

Capítulo XI

11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO	63
----------------------------------	----

INDICE DE TABLAS

Tabla	Página
1. Criterios diagnósticos y de severidad de la cetoacidosis diabética.....	20
2. Características demográficas y de la cetoacidosis diabética.....	27
3. Variables de función sistólica durante y posterior al episodio de CAD	30
4. Variables de función diastólica durante y posterior al episodio de CAD	33
5. Variables estructurales durante y posterior al episodio de CAD.....	35
6. Características de los sujetos con elevación de troponina.....	37
7. Relación entre severidad de la CAD, troponina y función ventricular..	39

INDICE DE FIGURAS

Figura	Página
1. Vistas ecocardiográficas para la estimación de DLG.....	24
2. Flujograma de pacientes dentro del protocolo.....	25
3. Flujograma de pacientes incluidos y eliminados.....	27
4. FEVI durante y posterior al episodio de CAD.....	30
5. TCIV y TE del VI durante y posterior al episodio de CAD.....	31
6. DLG durante y posterior al episodio de CAD.....	32
7. TRIV del VI durante y posterior al episodio de CAD.....	34
8. VFD y VFS del VI durante y posterior a la resolución del cuadro de CAD.	36
9. Relación entre severidad de la CAD medida por Ph y DLG.....	40
10. Relación entre Anion gap y Delta gap y DLG.....	41
11. Relación entre Troponina y DLG durante y posterior al cuadro de CAD.	42

LISTA DE ABREVIATURAS

CAD: Cetoacidosis diabética

DM: Diabetes mellitus

ECG: Electrocardiograma

ROS: Especies reactivas de oxígeno

FSM: Flujo sanguíneo miocárdico

RFSM: Reserva de flujo sanguíneo miocárdico

RVFC: Reserva de velocidad de flujo coronario

FA: Fibrilación auricular

H-FABP: Proteína fijadora de ácidos grasos cardíaca

SCA: Síndrome coronario agudo

MACEs: Eventos cardiovasculares mayores

EHH: Estado hiperosomolar hiperglucémico

HR: Hazard ratio

IC: Intervalo de confianza

SCASEST: Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST

SCACEST: Síndrome coronario agudo con elevación del segment ST

OR: Odds ratio

FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo

DLG: Deformación longitudinal global

ADA: Asociación americana de la diabetes

cTnl: Troponina I de alta sensibilidad

ASE: Sociedad americana de ecocardiografía

VI: Ventrículo Izquierdo

ROI: Región de interés

TRIV: Tiempo de relajación isovolumétrica

TCIV: Tiempo de contracción isovolumétrica

TE: Tiempo de eyección del ventrículo izquierdo

AI: Aurícula izquierda

SIV: Septum interventricular

PPVI: Pared posterior del Ventrículo Izquierdo

DVI: Diámetro del ventrículo izquierdo

ASC: Área de superficie corporal

MVI index: Masa del ventrículo izquierdo indexada

HVI: Hipertrofia del ventrículo izquierdo

GPR: Grosor parietal relativo

VAI index: Volumen de la aurícula izquierda indexado

CSA_{TSVI}: Área transversal del tracto de salida del ventrículo izquierdo

VTI: Integral de velocidad – tiempo

ESC: Electrolitos séricos completos

GV: Gases venosos

EGO: Examen general de orina

ERC: Enfermedad renal crónica

IMC: Índice de masa corporal

PAS: Presión arterial sistólica

PAD: Presión arterial diastólica

FC: Frecuencia cardíaca

BUN: Nitrógeno de la urea en sangre

TAPSE: Excursión sistólica del anillo tricuspídeo

VD: Ventrículo derecho

VFSVI: Volumen final sistólico del ventrículo izquierdo

VFDVI: Volumen final diastólico del ventrículo izquierdo

CAPITULO I

Resumen.

La cetoacidosis diabética (CAD) es una complicación grave de la diabetes mellitus (DM). El estrés sistémico, la inflamación y las alteraciones en el equilibrio acido-base presentes tienen el potencial de causar daño cardiovascular. El objetivo de nuestro estudio es, evaluar con el uso de ecocardiografía la función y estructura cardíaca durante y posterior a un episodio de CAD.

Materiales y métodos.

Se realizó un ecocardiograma transtorácico con medición de diámetro, grosor de las paredes y masa del ventrículo izquierdo (VI), además de evaluación de la función diastólica, volúmenes auriculares y función del VI determinada por fracción de eyección (FEVI) y deformación longitudinal global (DLG) (esta última permite detectar defectos sutiles en la función), durante las primeras horas del cuadro de CAD. Se determinaron los niveles de troponina I ultrasensible de manera inicial. El ecocardiograma transtorácico fue repetido posterior a la resolución del cuadro de CAD para comparar los hallazgos durante y posterior al cuadro.

Resultados.

Un total de 20 sujetos fueron incluidos en el análisis final. La media de edad fue de 33 ± 13.6 años, 70% eran mujeres y 70% tenían DM tipo 1, 75% de los cuadros de CAD fueron severos, el resto moderados. Encontramos que el tiempo de contracción isovolumétrica y tiempo de eyección del VI se encontraban

significativamente acortados durante la CAD y se prolongaban tras la resolución (47.6 ± 9.9 vs. 62.2 ± 14.1 , $p = < 0.001$) y (218.6 ± 37.9 vs. 265.06 ± 34.7 , $p = < 0.001$), respectivamente. Así mismo el tiempo de relajación isovolumétrica se encontraba acortado y se prolongaba tras la resolución (41.72 ± 8.29 vs. 59.32 ± 17.98 , $p = < 0.001$). Los diámetros y volúmenes del VI aumentaron significativamente tras la resolución del cuadro. No hubo diferencias en la FEVI ni DLG, 25% de los pacientes tenían deterioro de la función ventricular por DLG. Además, 20% presentaron elevación de la troponina ultrasensible, 75% de estos con deterioro de la DLG. Se encontró relación de la elevación de troponina y el deterioro de la DLG tanto durante como posterior a la resolución de la CAD.

Conclusiones.

La CAD se asocia con cambios en la función y estructura cardíaca que parecen en su mayoría transitorios, reflejan un estado de hipercontractilidad del miocardio y mejoran al resolverse el cuadro. Algunos pacientes presentan evidencia de daño miocárdico por elevación de troponina y parámetros de función ventricular.

Palabras clave.

Cetoacidosis diabética; daño miocárdico; función ventricular; Deformación longitudinal global.

CAPITULO II.

2. Introducción.

La cetoacidosis diabética (CAD) se considera una de las complicaciones agudas más serias de la diabetes mellitus (DM). Ocurre como consecuencia de la deficiencia absoluta o relativa de insulina y la presencia de altas concentraciones en sangre de hormonas contrareguladoras (cortisol, catecolaminas, glucagón, hormona del crecimiento).(1, 2) Puede ser la forma de presentación en pacientes con DM tipo 1, o desencadenarse de manera secundaria a algún evento precipitante (pobre adherencia al tratamiento, infección, síndromes coronarios agudos, pancreatitis, asociada a medicamentos, entre otros). La CAD puede presentarse tanto en paciente con DM tipo 1 como en DM tipo 2, siendo más frecuente en los primeros.(2) Se caracteriza por la presencia de hiperglicemia, acidosis metabólica, alteración hidroelectrolíticas y un aumento en la concentración total de cuerpos cetónicos. Durante el episodio agudo existe estrés sistémico secundario a los factores desencadenantes y a las alteraciones en el equilibrio acido-base; estos, junto con la hidratación agresiva y el uso de insulina IV –los cuales causan movimiento de electrolitos a través de la membrana plasmática- podrían desencadenar complicaciones cardiovasculares.(1-3)

2.1 El corazón durante la cetoacidosis diabética.

El tejido cardiaco es particularmente sensible a las alteraciones acido-básicas y de los electrolitos séricos.(4) Durante el ciclo cardiaco, los iones se mueven a través de la membrana de la célula cardiaca para generar actividad eléctrica y las alteraciones en la homeostasis del ciclo cardiaco puede ocasionar complicaciones cardiovasculares, entre ellas la aparición de arritmias malignas.(5, 6) Durante un episodio de CAD, aparecen múltiples alteraciones en los electrolitos séricos, siendo los trastornos del potasio los más frecuentes.(7)Estas alteraciones en los procesos de despolarización y en el potencial de acción de la célula cardiaca se muestran en el electrocardiograma (ECG), y se han descrito algunos de los cambios electrocardiográficos que estos pacientes hacen.

Además de esto, la acidosis, cetosis y la hiperglicemia, todas componentes de la CAD también pueden tener efectos nocivos sobre el corazón. Durante un episodio, los pacientes se presentan en promedio con niveles de pH de 7.12 ± 0.04 ;(2) en nuestra población los niveles promedio de pH son incluso más bajos, 7.08 ± 0.15 .(7) La acidosis puede disminuir la contractibilidad cardiaca (8) aunque en el estado agudo estas alteraciones pueden estar atenuadas por la liberación de catecolaminas.(9) Además, la acidosis parece promover la apoptosis de células cardiacas, particularmente asociada a hipoxia crónica, la cual puede estar presente en los pacientes con DM y enfermedad arterial coronaria.(10) La acidosis y la cetosis han mostrado cambios en la repolarización en pacientes pediátricos (11)

La hiperglicemia es una característica principal en la CAD, los pacientes típicamente se presentan con niveles de glucosa promedio de 616 ± 36 mg/dl.(2) La glucosa puede tener efectos nocivos en el tejido cardiaco, y algunos estudios han

demostrado que incluso la hiperglicemia no sostenida aguda puede tener repercusiones. Se ha demostrado que la hiperglicemia aumenta la liberación de factores inflamatorios y vasoconstrictores alterando la función endotelial, contribuyendo a la producción de especies reactivas del oxígeno (ROS) con aumento del estrés oxidativo.(12) La Insulina activa la sintasa de óxido nítrico, la cual a su vez ayuda en la disminución de la agregación plaquetaria, por lo que en la CAD la falta de insulina puede propiciar la agregación plaquetaria,(13) esto sumado a que la hiperglucemia es capaz de producir activación plaquetaria in vivo, lo cual en conjunto favorece la aparición de procesos aterotrombóticos durante los episodios de CAD.(13, 14) Otros estudios han demostrado que la hiperglicemia puede alterar la microcirculación coronaria. Abdelmoneim y cols. evaluaron el flujo sanguíneo miocárdico (FSM) y la reserva de flujo sanguíneo miocárdico (RFSM) en 21 sujetos sanos utilizando ecocardiografía con contraste miocárdico durante el reposo y posterior a estrés y durante la euglucemia y posterior a la inducción de hiperglucemia con infusión de glucosa. Encontraron que, durante el estrés, tanto el FSM como la RFSM se encontraban disminuidas posterior a la inducción de hiperglucemia, (FSM en estrés 3.9 vs 5.4, P = 0.02; RFSM 2.0 vs 2.7, P = 0.0001) esto comparado con el estado euglucémico.(15) Otro estudio en sujetos sanos evaluó los efectos sobre la microcirculación coronaria de la hiperglucemia aguda midiendo la reserva de velocidad de flujo coronario (RVFC) utilizando ecocardiografía doppler transtorácica durante euglucemia y posterior a la inducción de hiperglucemia con una carga de 75-gr de glucosa. Encontraron que, comparado con el estado euglucémico, la RVFC se encontraba significativamente disminuida 1 hora posterior a la administración de la carga de glucosa ($4.4 \pm 0.7 - 3.8 \pm 0.7$,

respectivamente; $P < 0.01$).⁽¹⁶⁾ También encontraron que las alteraciones en la RVFC correlacionaban con una disminución en la dilatación mediada por flujo (usada para evaluar la función endotelial), durante la hiperglicemia, lo que sugiere que la reducción en el flujo coronario podría ser secundaria a disfunción endotelial microvascular.⁽¹⁶⁾ Otros estudios han sugerido que la hiperglicemia en la CAD puede resultar en disfunción autonómica y aumentar el riesgo de arritmias.⁽¹⁷⁾

Aunque por si solas algunas de estas alteraciones podrían no ser suficientes para causar daño cardiovascular relevante; en el episodio agudo, combinadas y siendo lo suficientemente severas (como en el paciente con CAD), estas alteraciones metabólicas podrían ser suficientes para causar disfunción miocárdica y arritmias. Es bien sabido que la DM se asocia a aterosclerosis coronaria e isquemia miocárdica,⁽¹⁸⁾ fibrosis con remodelado auricular y ventricular,⁽¹⁹⁾ disfunción sistólica y diastólica,⁽²⁰⁾ un mayor riesgo de desarrollar fibrilación auricular (FA), neuropatía y disfunción autonómica;⁽²¹⁾ todos los cuales, durante un episodio de CAD pueden comportarse como el sustrato perfecto para el desarrollo de eventos cardiovasculares.

2.2 Antecedentes.

2.2.1 Impacto de la cetoacidosis diabética en desenlaces cardiovasculares: Lesión miocárdica e infarto al miocardio.

No solo los eventos cardiovasculares como el infarto agudo al miocardio pueden desencadenar un episodio de CAD, sino que también representan una causa importante de mortalidad en estos pacientes; se ha demostrado que después de las infecciones severas, el infarto agudo al miocardio es la causa de muerte en un número significativo de estos pacientes,(22) además se ha demostrado que suele ser la causa de muerte en las primeras 48 hrs después del inicio del cuadro.(23) La insuficiencia cardiaca explica también un número importante de muertes en estos pacientes.(22)

Existe evidencia que demuestra que las alteraciones metabólicas que se presentan durante un episodio de CAD combinadas con las complicaciones cardiovasculares de base asociadas a la DM de larga evolución pueden desencadenar daño miocárdico y que esto se asocia a peores desenlaces a largo plazo. Se ha demostrado incluso que pacientes jóvenes, sin complicaciones o comorbilidades previas asociadas a la DM pueden presentar evidencia de daño miocárdico durante los episodios de CAD. Atabek y cols. fueron los primeros en sugerir la presencia de daño miocárdico durante la CAD, evidenciada por elevación de Troponinas séricas.(24) En su estudio evaluaron a 19 pacientes con diagnóstico de CAD a su ingreso y a las 24 horas de inicio del cuadro y los compararon con 19 controles sanos, la media de edad de la población fue de 12 años. Encontraron que, comparados con los controles, los pacientes con CAD presentaban mayores niveles de Troponina I (TnI) (0.193 ± 0.008 vs 0.176 ± 0.006 ng/dl; $p < 0.001$), CK-MB (24.1 ± 2.1 vs 22.7 ± 1.2 U/l; $p = 0.02$), y mioglobina (85.5 ± 7.4 vs 52.5 ± 8.3 μ g/dl; $p < 0.001$). Además, encontraron que los niveles de TnI se correlacionaban de manera

negativa con el nivel de pH sérico y de bicarbonato (HCO_3^-) sérico.(24) Otro estudio realizado en pacientes pediátricos utilizó como marcador de daño miocárdico a la proteína fijadora de ácidos grasos cardíaca (Heart-Type Fatty Acid-Binding Protein, H-FABP por sus siglas en inglés) la cual es una molécula que se libera tempranamente (1 hora) posterior al daño miocárdico.(25) En este, evaluaron a 35 pacientes con CAD y los compararon contra 20 pacientes con cetosis diabética y 20 controles sanos. Encontraron que, comparados con los pacientes con cetosis diabética y los controles sanos, los pacientes con CAD tenían niveles más elevados de H-FABP, sugiriendo esto como evidencia de daño miocárdico durante la CAD.(25) Al-Mallah y cols. fueron los primeros en sugerir que la evidencia de daño miocárdico durante los episodios de CAD podía impactar en el pronóstico de los pacientes.(26) Analizaron de manera retrospectiva a 96 pacientes con diagnóstico de CAD en quienes se realizó determinación de TnI al ingreso y en quienes no había evidencia de un síndrome coronario agudo (SCA) y evaluaron la incidencia de muerte y eventos cardiovasculares mayores (MACE, por sus siglas en inglés) a los 2 años de seguimiento. Encontraron que la elevación de TnI estaba asociada con un incremento en la mortalidad (50.0% vs 27.1%, hazard-ratio (HR) 2.3, 95% intervalo de confianza (IC) 1.2–4.8, $p = 0.02$), así como con mayor riesgo de presentar MACE's, (50.0% vs 28.6%, HR 2.6, 95% CI 1.3–5.3, $p = 0.007$). (26) Eubanks y cols. analizaron 264 casos de cetoacidosis diabética a los que se les realizó determinación de TnI al ingreso, de estos 24 pacientes presentaron elevación de troponinas. En el seguimiento se encontró que los pacientes con CAD y elevación de troponinas tenían un riesgo mayor de presentar MACE's.(27) En los análisis de regresión multivariada, se encontró que la elevación de TnI era el único

predicador de MACE's, ($p = 0.044$); así mismo, que el pH menor a 7.1 predecía la elevación de Tnl, (0.027).(27) Recientemente Hritani y cols. evaluaron a 845 pacientes con CAD o estado hiperosmolar hiperglucémico (EHH), de los cuales 133 (15%) desarrollaron un infarto agudo al miocardio tipo 2.(28) Encontraron que, comparados con los pacientes sin evidencia de infarto, aquellos con infarto tipo 2 tenían un mayor riesgo de presentar MACE's a 1 año de seguimiento. Además, que los pacientes con infarto tipo 2 tenían un riesgo mayor de desarrollar resultados anormales en pruebas de estrés y angiografía coronaria a 1 año de seguimiento.(28)

Además, se ha demostrado también que el desarrollo de SCA en los pacientes con CAD tiene impacto en el pronóstico; a su vez el desarrollo de CAD durante el curso de un SCA también es un factor que puede impactar en el pronóstico de los pacientes. Issa y cols. evaluaron a 431,037 pacientes que ingresaron al hospital con dx de CAD o EHH entre el 2003 y 2014; de estos, 13,069 (3.03%) desarrollaron un SCA sin elevación del segmento ST (SCASEST), los autores encontraron que aquellos pacientes que habían desarrollado un SCA tuvieron un 60% de incremento en la mortalidad intrahospitalaria (9.1% vs. 5.5%; $P < 0.001$), además de mayor incidencia de stroke, lesión renal, necesidad de transfusión, mayor tiempo de estadía en el hospital, y mayores costos.(29) Bandyopadhyay y cols. analizaron una cohorte retrospectiva de 152,385 pacientes con SCA con elevación del segmento ST (SCACEST), de los cuales 745 tuvieron un diagnóstico agregado de CAD.(30) Encontraron que, comparados con los pacientes sin SCACEST aquellos con SCA tenían una mayor mortalidad intrahospitalaria [Odds ratio (OR): 5.1 (3.2–8), $p < 0.001$], arresto cardíaco [OR: 2.5

(1.6–4), $p < 0.001$], lesión renal aguda [OR: 10 (6.7–15), $p < 0.001$], estancia en cuidados intensivos [OR: 6.8 (2.6–7.3), $p < 0.001$] y shock cardiogénico [OR: 4.8(3.3–6.8), $p < 0.001$].(30) Issa y cols. evaluaron a 73,722 pacientes con SCACEST de los cuales 1131 (1.5%) desarrollaron CAD o EHH, en su población encontraron que aquellos pacientes que desarrollaron CAD tenían un aumento de 32% en mortalidad intrahospitalaria (25.6% vs. 19.4%, $p = 0.001$). (31) El aumento en el riesgo de eventos cardiovasculares mayores posterior a una crisis hiperglucémica se ha evidenciado incluso en la población general. Un estudio de 2,171 pacientes diabéticos encontró que, después de tener descompensaciones de DM, hasta un 31.1% de los pacientes llegan a sufrir MACE's, comparados con solo un 24% de los controles ($p < 0.001$). (32) El aumento en los eventos cardiovasculares parecía estar influenciado principalmente por mayor riesgo de infarto agudo al miocardio e insuficiencia cardiaca congestiva. Este estudio encontró también, que eran los pacientes jóvenes con crisis hiperglucémicas los que presentaban más riesgo de eventos cardiovasculares, comparados con los pacientes de mayor edad, HR=2.69 para pacientes de 20-39 años vs HR=1.58 para pacientes mayores de >65 años.(32)

2.2.2 Posibles efectos de la CAD en la función miocárdica.

Los efectos agudos sobre el miocardio de las alteraciones metabólicas que acompañan a la CAD podrían generar disfunción cardiaca, aunque hasta el día de hoy existe poca evidencia al respecto. Solo un estudio ha utilizado ecocardiografía

para evaluar de manera específica la función cardiaca en pacientes con CAD.(33) George y cols. encontraron que durante un episodio de CAD los pacientes presentan un incremento en los parámetros de desempeño ventricular medido por velocidad de acortamiento circunferencial, y el tiempo de eyección del ventrículo izquierdo, los cuales volvían a su basal posterior al episodio; concluyeron que no hay evidencia de daño miocárdico, sin embargo, en su estudio no utilizaron parámetros específicos de medición de función ventricular.(33) Típicamente la función ventricular ha sido estimada utilizando como parámetro a la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), la cual tiene ciertas desventajas. Entre las más importantes se encuentra el hecho de que, usualmente solo se ve afectada en etapas de enfermedad avanzada y no permite detectar daño miocárdico temprano y subclínico, además es dependiente de volumen, lo cual, especialmente en los pacientes con CAD en quienes la hidratación agresiva es un pilar del tratamiento, podría subestimar la presencia de daño cardiaco, si es que hubiera alguno.(2, 34)

Recientemente, la medición de la deformación miocárdica (*Myocardial strain*) ha aparecido como un método más fiable para estimar la función ventricular.(34-36) *Strain*, un parámetro sin unidad, se define como el porcentaje de cambio en la longitud (deformación) de un segmento miocárdico en un periodo de tiempo dado, comparado con el estado de reposo.(36) Su medición se realiza utilizando la técnica de seguimiento de partículas por ecocardiografía (*Speckle tracking echocardiography*, STE), por medio de la cual se detectan marcadores acústicos (Speckles) en el miocardio y se traza su movimiento durante el ciclo cardiaco.(35) Se evalúan usualmente 3 vistas ecocardiográficas y con esto se obtienen la

deformación longitudinal global (DLG), la cual es particularmente útil para la detección temprana de daño miocárdico y ha demostrado ser de valor para detección de afección cardíaca en estados como por ejemplo, la sepsis, la cual supone un estrés inflamatorio y metabólico importante sobre el corazón, y aunque quizás de mayor severidad, comparte características metabólicas con la CAD.(37)

2.3 Justificación.

La CAD es una complicación frecuente y grave de la DM. Existe evidencia que sugiere las alteraciones metabólicas, la descarga adrenérgica y el estrés sistémico que se presentan durante un episodio de CAD pueden desencadenar complicaciones cardiovasculares. Los estudios que han evaluado la presencia de involucro cardíaco durante los episodios de CAD han utilizado marcadores como la troponina, CPK, entre otros. En algunos estudios, la elevación de estos biomarcadores se ha asociado a peores desenlaces cardiovasculares durante el seguimiento de estos pacientes. Las alteraciones hidroelectrolíticas y del equilibrio ácido-base durante los episodios de CAD que en un porcentaje de pacientes ocasionan daño miocárdico, evidenciado por la elevación de marcadores de lesión cardíaca, podrían estar asociadas con la presencia de disfunción miocárdica evaluada por diferentes parámetros ecocardiográficos. Sin embargo, hasta el día de hoy no existen estudios que hayan evaluado la función cardíaca durante y posterior a la recuperación de un episodio de CAD utilizando ecocardiografía.

CAPITULO III

3. Hipótesis.

3.1 Hipótesis alterna

Durante un episodio de cetoacidosis diabética hay cambios en la función cardiaca que pueden ser detectados por ecocardiografía.

3.2 Hipótesis nula

Durante un episodio de cetoacidosis diabética no existen alteraciones en la función cardiaca.

CAPITULO IV

4. Objetivos.

4.1 Objetivo primario.

Evaluar la función cardiaca por medio de ecocardiografía durante un episodio de cetoacidosis diabética, así como posterior a la resolución del mismo episodio.

4.2 Objetivos secundarios.

- Comparar la función cardiaca entre los diferentes grados de severidad de la cetoacidosis diabética.
- Evaluar si existe alguna relación entre las características clínicas, bioquímicas y la elevación de marcadores de lesión miocárdica de los pacientes con cetoacidosis diabética y la presencia de alteraciones en la función cardiaca durante estos eventos.

CAPITULO V

5. Materiales y métodos.

5.1 Diseño del estudio.

Estudio observacional, transversal, descriptivo y comparativo.

5.2 Población de estudio.

Pacientes mayores de 18 años que se presenten a la sala de urgencias del hospital universitario “José E. González” en la ciudad de Monterrey, Nuevo León y sean evaluados por el diagnóstico de cetoacidosis diabética.

5.2.1 Cálculo del tamaño de la muestra.

Se realizó un cálculo de muestra para buscar una diferencia entre dos grupos dependientes, tratando de demostrar una diferencia en el promedio de DLG en pacientes durante el evento de cetoacidosis y los mismos pacientes fuera del evento, buscando una disminución de 1.5% absoluto en el valor de GLS promedio asociado al evento, y asumiendo una desviación estándar de 4 en la medición, de acuerdo a literatura publicada para pacientes similares. Con esto obtuvimos una

muestra de 89 pacientes totales, asumiendo un alfa de 0.05 y una potencia de 90% para esta comparación, que sería la principal en el estudio.

5.2.2 Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años de edad con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 o 2.
- Diagnóstico de cetoacidosis diabética en las primeras 4 a 6 horas posteriores al inicio del tratamiento en urgencias
- Consentimiento para participar en el estudio

Criterios de exclusión

- Pacientes en estado de choque
- Sepsis grave
- Pacientes que se encuentren fuera de la ventana de inclusión (primeras 4 a 6 horas desde el inicio del tratamiento)
- Pacientes ingresados que ya hayan recibido tratamiento en otra institución
- Lesión renal aguda > AKIN 1
- Enfermedad renal crónica (ERC)
- Historia de insuficiencia cardiaca

- Historia de infarto agudo al miocardio
- Historia de cardiopatía estructural
- Fibrilación auricular
- Cifras de presión > 160/100 mmHg

Criterios de eliminación

- Mala ventana ecocardiográfica
- Detección de cardiopatía estructural durante la valoración ecocardiográfica
- Enfermedad valvular mayor a grado leve
- Negativa a continuar en el estudio

5.3 Descripción metodológica del estudio.

5.3.1 Reclutamiento y evaluación general.

Los participantes del estudio serán reclutados por invitación, según los criterios de inclusión. El centro de referencia será el Hospital universitario “Dr. José E. González” en el área de urgencias adultos. Previo al inicio de la valoración, se explicará verbalmente a cada participante en que consiste el protocolo de investigación. Después, se dará tiempo suficiente para resolver todas las dudas que hayan surgido, si el participante acepta entrar al protocolo, se iniciará con los estudios específicos para este protocolo. Se realizará un interrogatorio inicial

dirigido a la búsqueda de antecedentes personales relevantes. Con respecto a la diabetes mellitus, se interrogará para conocer el tiempo de evolución o si esta es de reciente diagnóstico (el episodio de CAD fue el modo de inicio de la enfermedad), el tratamiento actual utilizado y apego a este, última determinación de hemoglobina glucosilada (HbA1C), historia de internamientos previos por descompensaciones agudas, historia de enfermedad macro o microvascular. La presión arterial será tomada en ambos brazos y se registrará el brazo con las cifras más altas. La frecuencia cardíaca será obtenida cuantificando el pulso durante 1 minuto completo. Los niveles de saturación de oxígeno, temperatura y frecuencia respiratoria también serán registrados. La exploración física será dirigida para buscar datos de enfermedad cardiovascular, focos de infección, o datos de complicaciones asociadas a la diabetes.

Diagnóstico, clasificación, monitorización y resolución de la cetoacidosis diabética.

El diagnóstico de CAD se realizará de acuerdo a los criterios propuestos por la asociación americana de la diabetes (ADA, por sus siglas en inglés)(2) (Tabla 1). Se tomará como valor inicial de glucosa, aquel que sea reportado en la glucosa sérica (no capilar), previo al inicio del tratamiento. En el caso de la clasificación de la severidad de la CAD, cuando los niveles de HCO_3^- y pH no coincidan en un nivel de severidad, se tomará en cuenta aquel que se encuentre en el punto de mayor severidad. Además de los laboratorios necesarios para el diagnóstico de CAD, se solicitará una biometría hemática al ingreso, química sanguínea, electrolitos séricos, pruebas de función hepática, examen general de orina, y radiografía de tórax. La

determinación de troponina I de alta sensibilidad (cTnI) será realizada por medio de inmunoensayo quimioluminiscente de micropartículas (ARCHITECT STAT, Abbott) considerándose como positivo un valor de corte >34.2 ng/L para hombres y 15.6 ng/L para mujeres. El anion gap será calculado utilizando la fórmula: sodio sérico - (Cloro sérico + bicarbonato sérico), para éste cálculo será utilizado el sodio sérico medido, y no el corregido para los niveles de glucosa. El sodio se reportará tanto en el nivel medido como el corregido para los niveles de glucosa. Para el cálculo de la osmolaridad plasmática se utilizará la fórmula: $2 \times \text{Na} + \text{glucosa (mg/dL)}/18 + \text{Nitrógeno de la urea en sangre (mg/dL)}/2.8$.(1, 2) Los niveles de electrolitos séricos, pH, bicarbonato sérico y anion gap serán registrados cada 4 horas hasta la resolución de la CAD, los niveles de glucosa serán monitorizados cada hora, esto según lo recomendado en las guías internacionales.(1, 2) La CAD se considerará resuelta cuando se tengan valores de glucosa sérica <200 mg/dl, además de dos de los siguientes: Anion gap ≤ 12 , pH >7.30 o $\text{HCO}_3^- \geq 15$.(1)

Severidad	Glucosa (mg/dL)	pH arterial o venoso	Bicarbonato (mmol/L)	Cetonas séricas o urinarias	Anion Gap (mmol/L)	Estado de alerta
Leve	>250	7.25 – 7.30	15 – 18	Positivas	>10	Alerta
Moderada	>250	7.24 – 7.00	15 – 10	Positivas	>12	Alerta/ Somnoliento
Severa	>250	<7.00	<10	Positivas	>12	Estupor/coma

Tabla 1. Criterios diagnósticos y clasificación de la severidad de la cetoacidosis diabética.(2)

5.3.2 Valoración ecocardiográfica.

A los pacientes se les realizará un ecocardiograma transtorácico simple en las primeras 4 – 6 horas posteriores al inicio de tratamiento para la CAD en el área de urgencias y este será repetido en las primeras 6 – 12 horas posteriores a la resolución del episodio de CAD. Los ecocardiogramas serán realizados por un residente de cardiología utilizando un ecocardiógrafo Vivid E95 con sonda 3S-RS de frecuencia de 1.5-3.6 MHz (GE VINGMED, Horten, Noruega) siguiendo el protocolo recomendado por la Sociedad Americana de Ecocardiografía (ASE) para la adquisición de las imágenes.(38) Para definir la función sistólica del ventrículo izquierdo (VI) se calculará la fracción de eyección del VI (FEVI) utilizando el método biplanar de Simpson; para esto, se utilizarán las vistas apicales de 4 y 2 cámaras y se medirán los volúmenes del VI al final de la sístole y diástole, se considerará como normal una FEVI $\geq 50\%$.(39) Además de utilizar la FEVI, la función ventricular se determinará mediante la evaluación de la deformación longitudinal global (DLG) utilizando la técnica de seguimiento de partículas (*Speckle tracking*), la cual permite detectar alteraciones sutiles en la función del ventrículo izquierdo, incluso en presencia de FEVI normales.(35, 36) Para esto se obtendrán vistas enfocadas del VI en apical de 2, 4 y 3 cámaras, buscando tener más de 40 cuadros por segundo y capturando al menos 4 latidos. El trazado del endocardio será realizado de manera manual incluyendo las porciones basales y apicales del VI, excluyendo el anillo mitral y los músculos papilares. El ancho de la región de interés (ROI) será ajustado para incluir el grosor del miocardio cuidando excluir el pericardio (Figura 1). Posteriormente, se analizarán estas imágenes mediante la técnica de seguimiento

de partículas para obtener la medición de la deformación longitudinal en cada una de las vistas, el resultado de la DLG se obtendrá del promedio de éstas mediciones en forma semi-automatizada por el programa EchoPAC PC V.113.0.X (GE, VINGMED Horten Noruega).(40, 41) Se considerará como DLG normal aquellos valores entre -18 a -25% (los valores son negativos porque representan acortamiento “deformación” de la fibra cardiaca durante la sístole), según lo descrito previamente en la literatura.(36) Para valorar la función diastólica del VI, se utilizará la vista apical de 4 cámaras con Doppler pulsado con el volumen muestra situado a nivel de las puntas de valvas de la válvula mitral, para obtener los valores de ondas E y A. Además, se utilizará Doppler tisular con el volumen muestra situado a nivel del anillo mitral lateral y medial para obtener la onda E'. Con el doppler tisular de la válvula mitral se medirán también los tiempos de relajación y contracción isovolumétrica del VI (TCIV y TRIV, respectivamente), el TRIV se medirá desde el final de la onda S' del VI hasta el inicio de la onda E'; el TCIV se medirá desde el final de la onda A' hasta el inicio de la onda S'. Así mismo, el tiempo de eyección (TE) del VI se medirá desde el inicio hasta el final de la onda S' del VI. Para obtener la velocidad de regurgitación tricuspídea, se utilizará la vista apical de 4 cámaras enfocada al ventrículo derecho, y se utilizará Doppler continuo con el volumen muestra situado a nivel de la válvula tricuspídea, utilizando Doppler color para lograr una adecuada alineación. Los flujos de las venas pulmonares se obtendrán en la vista apical de 4 cámaras enfocada a la aurícula izquierda (AI), utilizando Doppler pulsado con el volumen muestra situado a 10 mm de manera proximal al sitio de unión de la vena pulmonar derecha (o izquierda) a la AI. La función diastólica o el grado de disfunción se clasificará de acuerdo a las recomendaciones de la ASE.(42)

Para obtener los grosores del septum interventricular (SIV), pared posterior del ventrículo izquierdo (PPVI), el diámetro del VI (DVI) y la masa del ventrículo izquierdo se realizarán medidas en la vista paraesternal eje largo. La masa del ventrículo izquierdo se obtendrá utilizando la fórmula de *Devereux*,⁽⁴³⁾ y se indexará al área de superficie corporal (ASC) (MVI index). Se considerará como hipertrofia del VI (HVI) si la masa se encuentra por arriba de 115 g/m² para hombres y 95 g/m² para mujeres.⁽³⁹⁾ El grosor parietal relativo (GPR) del VI se calculará con la fórmula: $2 \cdot PPVI / DVI$. El volumen de la aurícula izquierda (AI) se obtendrá mediante en las vistas de 4 y 2 cámaras mediante el método biplanar modificado (de discos) y se indexará al área de superficie corporal, (VAI index) se considerará dilatación de la AI si se encuentra por arriba de 34 ml/m².⁽³⁹⁾ El volumen latido del VI se obtendrá con la fórmula: $CSA_{TSVI} \cdot VTI_{TSVI}$. Para obtener el área transversal del tracto de salida del VI (CSA_{TSVI}) se utilizará la fórmula: $\pi d^2 / 4$, el diámetro del TSVI se obtendrá de una paraesternal en el eje largo, magnificada y enfocada al tracto de salida, la medición será desde el borde interno del SIV a 3 a 10 mm del plano valvular hasta la continuidad mitro-aórtica. La integral de velocidad-tiempo (VTI) se obtendrá en una vista apical de 5 cámaras con Doppler pulsado a nivel del TSVI, colocando el volumen muestra a 5 mm proximal a la válvula aorta. Para obtener el gasto cardiaco, se multiplicará el volumen latido por la frecuencia cardiaca.⁽³⁸⁾ En la figura 2 se muestra el flujo de los pacientes dentro del estudio.

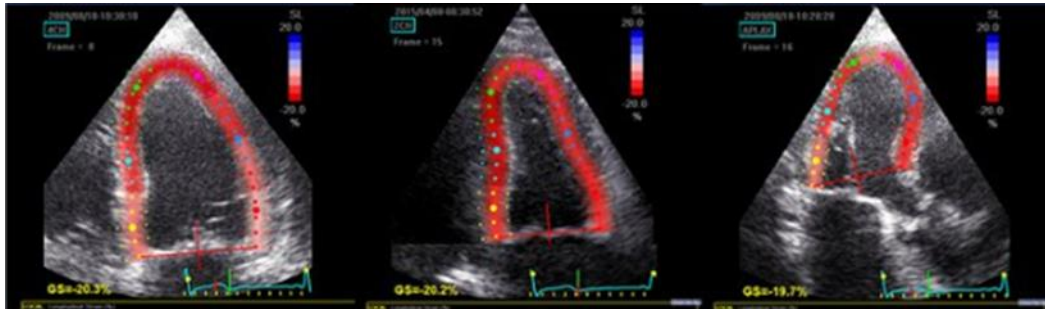


Figura 1. Ecocardiograma en las vistas de 4 y 2 cámaras y APLAX para la adquisición de la deformación longitudinal global por técnica de seguimiento de partículas.

5.4 Análisis estadístico.

Se realizará el análisis descriptivo de nuestra población usando frecuencias y porcentajes para variables categóricas, y medias con desviación estándar o mediana con p25-p75 para variables numéricas, dependiendo de la normalidad de su distribución. Para valorarla, se usarán pruebas de Kolmogorov-Smirnov. Después se hará una descripción completa de nuestras variables en el momento de la cetoacidosis y fuera del evento, con lo que se crearán dos grupos. Para comparación de variables entre estos dos grupos, usaremos pruebas t de Student o U de Mann-Whitney para variables numéricas, y pruebas de Chi cuadrada para variables categóricas. Para buscar correlaciones entre variables numéricas en nuestros pacientes, usaremos coeficientes de correlación de Pearson o Spearman, dependiendo de la distribución que tengan, y en caso necesario serán analizados

con pruebas no paramétricas. Posteriormente haremos un subanálisis clasificando a los pacientes en tres grupos de acuerdo a la severidad de sus eventos de cetoacidosis diabética, y compararemos variables entre estos tres grupos usando pruebas para el análisis de varianza (ANOVA). La variabilidad intra-observador se obtuvo con la medición aleatoria y cegada de 10% de los ecocardiogramas de la muestra, obteniéndose un valor de Kappa de >0.85 . Todo el análisis estadístico será realizado usando el paquete estadístico SPSS ver. 25.0 de IBM (SPSS, Inc., Amonk, NY), considerando solo valores de $p < 0.05$ como significativos.

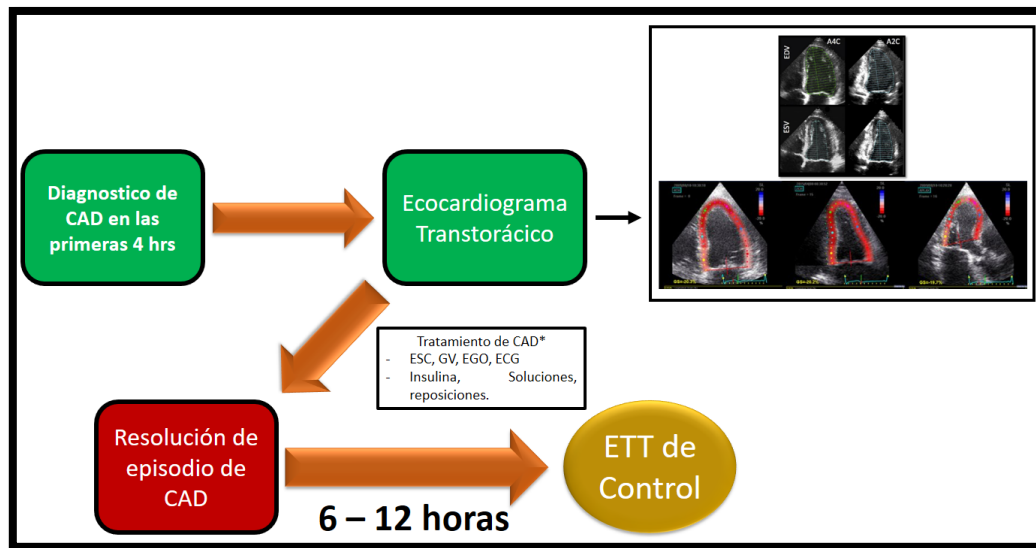


Figura 2. Flujo de participantes dentro del protocolo. CAD, cetoacidosis doabética; ESC, electrolitos séricos completos; GV, gases venosos; EGO, examen general de orina; ECG, electrocardiograma; ETT, ecocardiograma transtorácico.

CAPITULO VI

6. Resultados.

6.1 Características demográficas y de los episodios de cetoacidosis diabética.

Un total de 40 sujetos fueron valorados de forma inicial, 20 de estos fueron excluidos (2 con tratamiento previo en otra institución, 2 en estado de choque, 1 con presiones arteriales por arriba de los 180/100 mmHg, 1 con criterios de sepsis grave, 2 diagnóstico previo de ERC, 5 fueron excluidos durante la valoración inicial por tener ventanas ecocardiográficas malas, 4 fueron excluidos por falta de datos, 1 falleció previo a su inclusión y 2 fueron eliminados por tener ecocardiogramas que no eran interpretables), dejando 20 sujetos para el análisis final (Figura 3). La media de edad de nuestra población fue de 33 ± 13.6 años, 70% eran mujeres, 70% (14) tenían DM1. Con respecto a los eventos de CAD, el 75% e estos fueron severos, el resto fuero episodios moderados. La media de Ph fue de 7 ± 0.2 con HCO_3^- de $3.7(3-10.3)$ anion gap de 27.4 ± 5.5 y un Delta gap de 0.8 ± 0.3 , la glucosa inicial fue de $455.5(393-518)$ mg/dl. El 80% de los episodios de CAD fueron secundrios a un mal apego al tratamiento, 15% secundarios a infección y 5% fueron un debut de DM. El resto de las variables demográficas y de los episodios de CAD se muestran en la tabla 2.

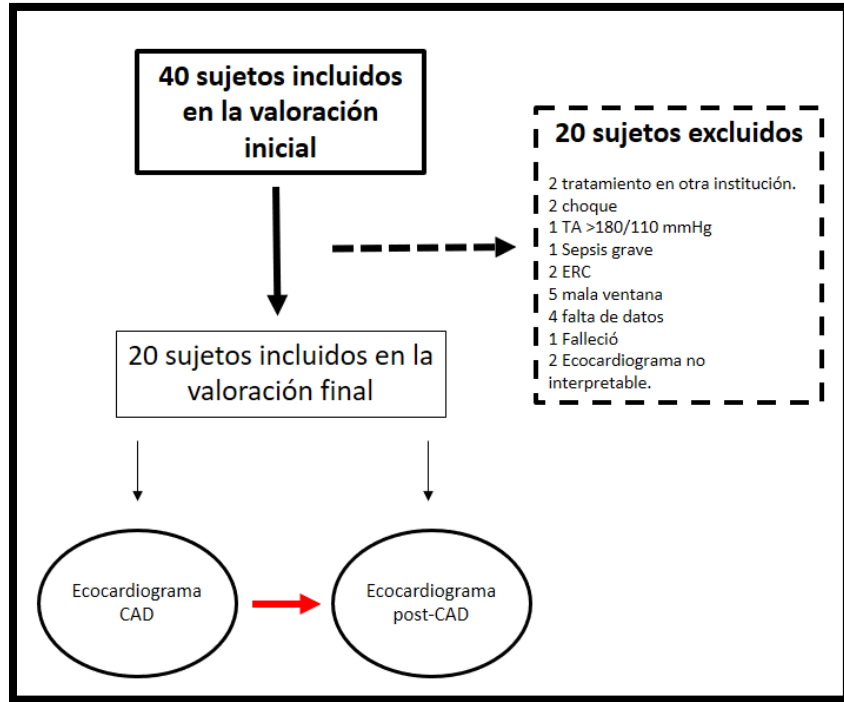


Figura 3. Flujograma que muestra el número de pacientes incluidos para la valoración inicial, los pacientes eliminados y las razones de eliminación, y el número de sujetos incluidos en el análisis final. CAD, Cetoacidosis diabética; TA, tensión arterial; ERC, enfermedad renal crónica.

Características demográficas y de la CAD.	
Edad	33±13.6
DM Tipo 1, n (%)	14 (70%)
IMC, kg/m ²	23.8±2.6
Severidad de CAD	
Moderada	5 (25)
Severa	15 (75)
PAS, mmHg	116(110-120)
PAD, mmHg	70(60-80)
FC, lpm	111±16.3
Glucometría inicial, mg/dl	455.5(393-518)
Osmolaridad, mOsm/L	296.2±8

pH	7±0.2
HCO ₃ ⁻ , mmol/L	3.7(3-10.3)
Lactato, mmol/L	2.1(1.5-3.1)
AG	27.4±5.5
Delta gap	0.8±0.3
Exceso de base, mmol/L	-17.4(-26--11.5)
Troponina sérica, ng/L	2.1(0.3-11.4)
Na ⁺ sérico, mmol/L	131.9(129.2-133.8)
Na ⁺ corregido, mmol/L	136.2±4.3
Cl ⁻ sérico, mmol/L	99.5(95.3-103)
K ⁺ sérico, mmol/L	4.5±1.2
Ca ⁺⁺ sérico, mg/dl	8.9±0.7
Ca ⁺⁺ corregido, mg/dl	9±0.7
P sérico, mg/dl	4.8±2
Creatinina, mg/dl	1.3±0.4
BUN, mg/dl	19.8±11.2
Albumina, g/dl	3.7±0.9
Amilasa, U/L	42.4±21.2
Triglicéridos, mg/dl	211.5(141.3-323)
Colesterol, mg/dl	211.8±63.1

Tabla 2. Características demográficas y de los episodios de cetoacidosis diabética. DM, diabetes mellitus; IMC, índice de masa corporal; CAD, cetoacidosis diabética; PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica; FC, frecuencia cardíaca; HCO₃⁻, bicarbonato; AG, anion gap; Na⁺, sodio; Cl⁻, cloro; K⁺, potasio; Ca⁺⁺, calcio; P, fósforo; BUN, nitrógeno de la urea en sangre.

6.2 Función y estructura cardíaca durante y posterior al episodio de cetoacidosis diabética.

Función sistólica.

El promedio de FEVI durante el episodio de CAD fue de $56.2 \pm 5.7\%$, 2 pacientes tenían una FEVI por debajo del límite de la normalidad (50%). No encontramos diferencias entre la FEVI durante el episodio de CAD y la resolución (56.2 ± 5.7 vs. 56.1 ± 4.5 , $p = 0.865$). La figura 4 muestra la trayectoria de la FEVI en cada paciente, durante y tras la resolución de la CAD. Al comparar tanto el TCIV y el tiempo de eyección del VI usando doppler tisular encontramos que ambos se encontraban acortados en la CAD y se prolongaban tras la resolución de la misma, con una diferencia estadísticamente significativa para ambos, (47.6 ± 9.9 vs. 62.2 ± 14.1 , $p = <0.001$) y (218.6 ± 37.9 vs. 265.06 ± 34.7 , $p = <0.001$) (figura 5), respectivamente. Con respecto a la DLG, esta pudo ser valorada en 18 pacientes. La media durante la CAD fue de $-18.5 \pm 3\%$, 5 pacientes tenían una DLG por debajo del límite de normalidad (-18%). No encontramos diferencia significativa entre los valores de DLG durante la CAD y en la resolución ($-18.5 \pm 3\%$, vs. -18.6 ± 1.9 , $p = 0.70$) (Figura 6). No se observó diferencia en el volumen latido, gasto cardíaco e índice cardíaco. Con respecto a la función del VD, no hubo diferencia en el TAPSE ni en la onda S' del VD. La tabla 3 muestra la comparación de los parámetros de función sistólica durante la CAD y posterior a la resolución.

	CAD	Post-CAD	Valor de p
FEVI, %	56.23±5.7	56.05±4.49	0.865
TCIV, ms	47.63±9.96	62.2±14.13	<0.001
Tiempo de eyección VI	218.55±37.94	265.05±34.73	<0.001
DLG, %	-18.5±2.97	-18.66±1.93	0.705
ITV, cm	15.3±3.49	16.94±2.65	0.082
Volumen latido, ml	39.68±13.65	44.58±9.63	0.139
Gasto cardíaco, L/min	4.39±2.09	3.84±0.79	0.209
Índice cardíaco, L/min/m ²	2.55±1.09	2.24±0.43	0.18
TAPSE, mm	20.73±2.72	20.5±2.09	0.706
S' VD, cm/s	13.87±2.51	11.92±3.39	0.05

Tabla 3. Comparación de las variables de función sistólica durante el episodio de CAD y posterior a su resolución. FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; TCIV, tiempo de contracción isovolumétrica; DLG, deformación longitudinal global; ITV, integral velocidad-tiempo; TAPSE, excursión sistólica del anillo tricuspídeo; VD, ventrículo derecho.

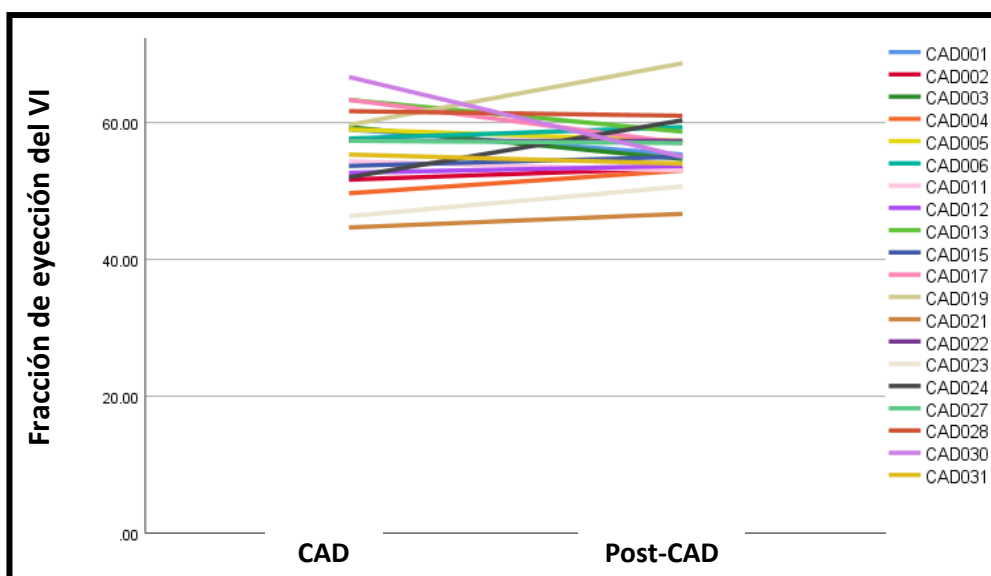


Figura 4. Fracción de eyección del ventrículo izquierdo durante el episodio de CAD y posterior a su resolución, cada línea representa la trayectoria de FEVI de un participante, p = 0.86 para todo el grupo.

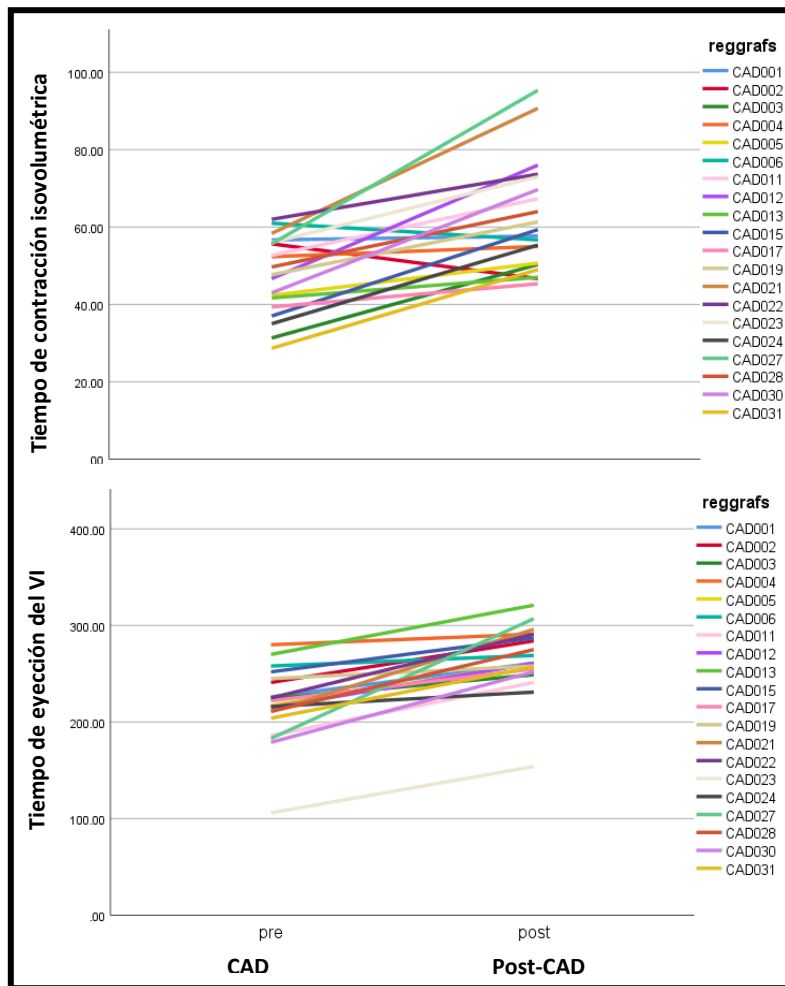


Figura 5. Tiempo de contracción isovolumétrica y tiempo de eyección del ventrículo izquierdo durante el episodio de CAD y posterior a su resolución. Cada línea representa la trayectoria de los parámetros de un participante, $p = <0.001$ para ambos parámetros.

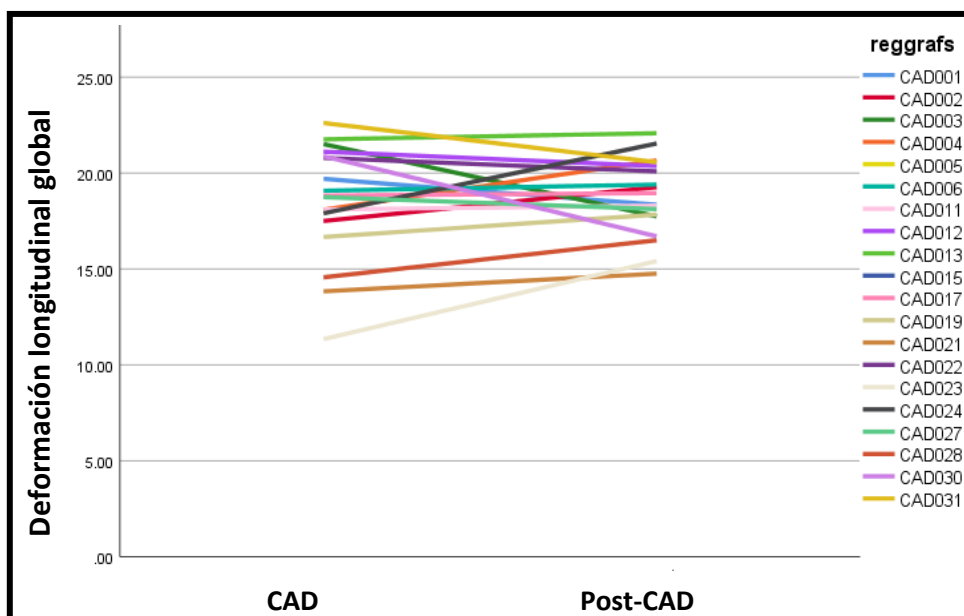


Figura 6. Deformación longitudinal global del ventrículo izquierdo durante el episodio de CAD y posterior a su resolución. Cada línea representa la trayectoria de los parámetros de un participante, $p = 0.70$ para todo el grupo.

Función Diastólica

En el análisis del flujo a través de la válvula mitral con doppler pulsado encontramos que el 60% de los sujetos tenían una fusión de las onda E y A, en todos fue posible realizar la medición de las ondas de manera adecuada. No encontramos diferencias significativas en la velocidad de la onda E durante el episodio de CAD y posterior a su resolución, (0.6 ± 0.2 vs. 0.7 ± 0.1 , $p = 0.14$). La velocidad de la onda A fue significativamente mayor durante la CAD comparada con la resolución, (0.6 ± 0.2 vs. 0.51 ± 0.14 , $p = 0.02$), La relación E/A fue

significativamente menor durante el episodio de CAD. Así mismo el tiempo de desaceleración de la válvula mitral fue significativamente mas corto durante la CAD que en la resolución, (131.82 ± 30.7 vs. 187.4 ± 35.5 , $p = < 0.001$). En la evaluación del doppler tisular de la válvula mitral, no encontramos diferencias significativas en la onda E', la relación E/E' fue significativamente menor durante la CAD. Finalmente, el tiempo de relajación isovolumétrica del VI se encontró significativamente acortado durante la CAD, comparado con el posterior a la resolución, (41.72 ± 8.29 vs. 59.32 ± 17.98 , $p = < 0.001$) (Figura 7). La tabla 4 muestra la comparación de los parámetros de función diastólica durante la CAD y posterior a la resolución.

	CAD	Post-CAD	Valor de p
Vel onda E, m/s	0.62 ± 0.19	0.68 ± 0.13	0.147
Vel onda A, m/s	0.6 ± 0.19	0.51 ± 0.14	0.024
Relación E/A	1.05 ± 0.42	1.36 ± 0.33	0.002
Vel onda E', m/s	0.12 ± 0.03	0.11 ± 0.03	0.349
Relación E/E'	5.26 ± 1.54	6.37 ± 2.16	0.02
Tiempo de desaceleración VM	131.82 ± 30.73	187.4 ± 35.49	<0.001
TRIV del ventrículo izquierdo	41.72 ± 8.29	59.32 ± 17.98	<0.001

Tabla 4. Comparación de las variables de función diastólica durante el episodio de CAD y tras la resolución. Vel, velocidad; VM, válvula mitral, TRIV, tiempo de relajación isovolumétrica.

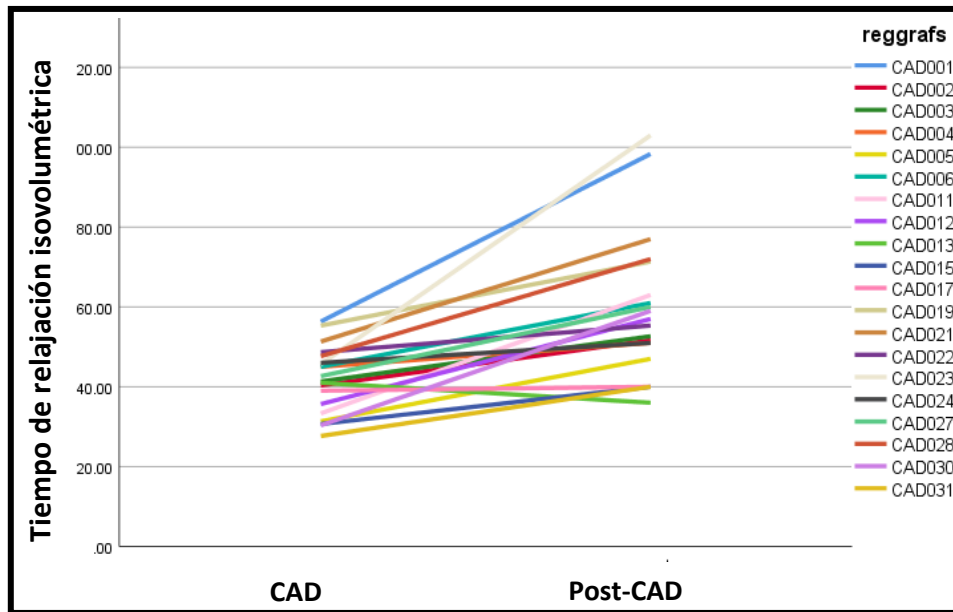


Figura 7. Tiempo de relajación isovolumétrica del ventrículo izquierdo durante el episodio de CAD y posterior a su resolución. Cada línea representa la trayectoria de los parámetros de un participante, $p = <0.001$ para todo el grupo.

Estructura cardíaca

En el análisis de la estructura cardíaca, no encontramos diferencias significativas entre el SIV, la PPVI y el GPR, no hubo casos de HVI. El diámetro del VI en diástole fue mayor posterior a la resolución de la CAD, esto con una diferencia significativa, (3.92 ± 0.45 vs. 4.21 ± 0.47 , $p = 0.005$), MVI index también fue mayor posterior a la resolución, (50.64 ± 13.14 vs. 59.33 ± 14.3 , $p = 0.002$). Tanto el Volumen final diastólico del VI (VFDVI) como el volumen final sistólico del VI (VFSVI) se incrementaron significativamente posterior a la resolución de la CAD, (78.07 ± 18.77

vs. 87.15 ± 14.32 , $p = 0.002$) y (34.58 ± 11.03 vs. 38.45 ± 8.51 , $p = 0.012$) respectivamente, (figura 8). No hubo casos de dilatación de la AI durante ni posterior a la resolución de la CAD, sin embargo, los VAI index fueron significativamente mayores tras la resolución, (19.17 ± 6.09 vs. 24.09 ± 5.21 , $p = 0.003$). Finalmente, el diámetro de la vena cava fue mayor tras la resolución de la CAD, comparado con el diámetro durante el episodio, con una diferencia significativa, (12.05 ± 3.03 vs. 18.25 ± 1.71 , $p = <0.001$). La tabla 5 muestra la comparación de los parámetros estructurales durante la CAD y posterior a la resolución.

	CAD	Post-CAD	Valor de p
VFDVI 4 cámaras, ml	73.08 ± 17.33	81.97 ± 13.49	0.001
VFDVI 2 cámaras, ml	80.22 ± 20.22	89.42 ± 17.64	0.017
VFSVI 4 cámaras, ml	33.25 ± 9.1	37.15 ± 7.89	0.01
VFSVI 2 cámaras, ml	34.4 ± 12.63	38.43 ± 9.51	0.061
VFDVI biplano, ml	78.07 ± 18.77	87.15 ± 14.32	0.002
VFSVI biplano, ml	34.58 ± 11.03	38.45 ± 8.51	0.012
SIV diástole, cm	0.72 ± 0.11	0.73 ± 0.09	0.453
DVI diástole, cm	3.92 ± 0.45	4.21 ± 0.47	0.005
PPVI diástole, cm	0.75 ± 0.13	0.76 ± 0.13	0.165
GPR	0.39 ± 0.11	0.37 ± 0.09	0.109
MVI indexada, g/m^2	50.64 ± 13.14	59.33 ± 14.3	0.002
VAI index, ml/m^2	19.17 ± 6.09	24.09 ± 5.21	0.003
Vena cava inferior, mm	12.05 ± 3.03	18.25 ± 1.71	<0.001

Tabla 5. Comparación de las variables estructurales del VI durante el episodio de CAD y posterior a su resolución. VFDVI, volumen final diastólico del ventrículo izquierdo; VFSVI, volumen final sistólico del ventrículo izquierdo; SIV, septum interventricular; DVI, diámetro del ventrículo izquierdo; PPVI, pared posterior del

ventrículo izquierdo; GPR, grosor parietal relativo; MVI, masa del ventrículo izquierdo; VAI, volumen de la aurícula izquierda.

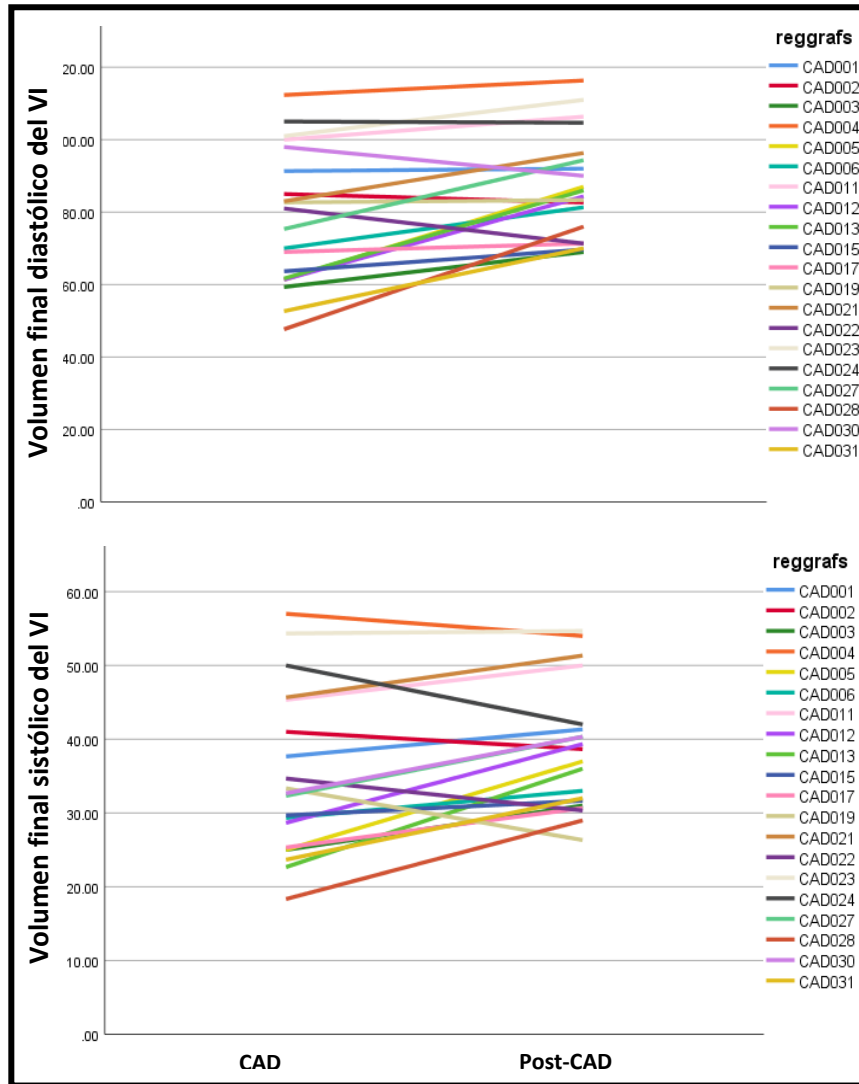


Figura 8. Volúmenes final diastólico y sistólico en biplano del VI durante el episodio de CAD y posterior a su resolución. Cada línea representa la trayectoria de los parámetros de un participante, $p = 0.002$ y $p = 0.012$, respectivamente.

6.3 Niveles de troponina sérica durante el episodio de cetoacidosis diabética.

La media de troponina sérica obtenida durante el episodio de CAD fue de 2.1(0.3-11.4) ng/L, 4 de los sujetos (20%) tenían niveles de troponina sérica por arriba del límite de normalidad, 2 de ellos, quienes presentaron los niveles más elevados de troponina en sangre tenían CAD severa, mientras los otros 2, en quienes los niveles de troponina se encontraban discretamente elevados, tenían un cuadro moderado. Los niveles más altos de troponina se observaron en un paciente con DM1, quien presentó un Ph de 7.01 y niveles de HCO₃⁻ de 3 mmol/L, la causa de descompensación de la DM fue infecciosa, asociada a interrupción del tratamiento con insulina, la función ventricular de este paciente se encontraba con disminución importante con una DLG de -11.34% y FEVI de 46.33% durante la CAD, ambos tuvieron recuperación en la resolución de la CAD, la FEVI hasta rangos de normalidad, sin embargo la DLG persistía deteriorada (-15.41%). La tabla 6 muestra las características de los sujetos que presentaron elevación de troponina por arriba del límite de normalidad.

Edad	Tipo DM	Trop	Severidad CAD	Ph	HCO ₃ ⁻	Causa	DLG CAD*	FEVI CAD	DLG post*	FEVI post
19	1	1663.9	Severa	6.8	3	Apego	21.5%	59.3%	17.7%	54.6%
29	1	18.2	Moderada	7.2	15.9	Infec	17.5%	51.6%	19.2%	53.3%
55	2	125.1	Moderada	7.2	10.6	Apego	13.8%	44.6%	14.7%	46.6%
18 ^y	1	3140.3	Severa	7.01	3	A/I	11.3%	46.3%	15.4%	50.6%

Tabla 6. Características de los sujetos que presentaron elevación de los niveles de troponina sérica por arriba del corte de normalidad (>34.2 nl/L para hombres y > 15.6 ng/L para mujeres). DM, Diabetes mellitus; Trop, troponina sérica en ng/L; CAD, cetoacidosis diabética; HCO₃⁻, bicarbonato sérico en mmol/L; Infecc, etiología infecciosa; A/I, infecciosa con suspensión de esquema de insulina; DLG, deformación longitudinal global; FEVI, fracción de eyección del VI. †Masculino, *Son valores negativos, ya que representan acortamiento.

6.4 Relación entre severidad de la cetoacidosis, niveles de troponina y función ventricular.

Realizamos análisis de regresión bivariada para evaluar la relación entre la severidad de la CAD, los cambios ecocardiográficos y los niveles de troponina en sangre. La tabla 7 muestra los resultados del análisis bivariado. No encontramos relación entre el Ph y el grado de disfunción ventricular medido por DLG, sin embargo, el diagrama de dispersión muestra que a menor Ph, la DLG era mayor (más negativa) (Figura 9). Observamos que existía una correlación entre el Delta gap y la DLG ($\rho = -.528, p < 0.05$) (Figura 10).

	Ph	HCO ₃ ⁻	Lactato	AG	ΔGap	Ex Base	Trop	Na	Cl	K	TRIV	TCIV	TE	Aplax	4C	2C	DLG
Ph		.721**	-0.243	0.081	.549*	.882**	0.075	-0.374	-.760**	-0.072	0.189	0.238	0.162	0.078	-0.14	-0.158	-0.402
HCO ₃ ⁻	.721**		0.071	-0.241	0.347	.838**	0.045	-0.19	-.554*	-0.149	0.054	0.113	0.092	0.091	-0.009	-0.026	-0.193
Lactato	-0.243	0.071		0.175	0.218	-0.198	.523*	-0.08	-0.185	-0.126	0.101	0.186	-.683**	0.002	0.043	-0.068	-0.18
AG	0.081	-0.241	0.175		.700**	-0.299	0.175	0.063	-0.338	0.22	0.097	0.184	-0.35	-0.167	-0.207	-0.244	-0.347
ΔGap	.549*	0.347	0.218	.700**		0.368	0.196	-0.116	-.721**	-0.017	0.28	0.155	-0.17	-0.149	-0.26	-0.282	-.528*
Ex Base	.882**	.838**	-0.198	-0.299	0.368		0.433	-.727*	-.818**	-0.556	0.136	-0.155	0.282	-0.064	-0.555	-0.409	-0.564
Trop	0.075	0.045	.523*	0.175	0.196	0.433		-0.368	-0.35	-.493*	0.363	.464*	-0.12	-0.36	-0.368	-0.403	-.531*
Na	-0.374	-0.19	-0.08	0.063	-0.116	-.727*	-0.368		.630**	0.332	-0.074	-0.147	0.068	0.304	.516*	.533*	.585*
Cl	-.760**	-.554*	-0.185	-0.338	-.721**	-.818**	-0.35	.630**		0.089	-0.199	-0.226	0.207	0.074	0.316	0.349	.688**
K	-0.072	-0.149	-0.126	0.22	-0.017	-0.556	-.493*	0.332	0.089		-0.045	0.089	-0.31	0.179	0.262	0.338	0.186
TRIV	0.189	0.054	0.101	0.097	0.28	0.136	0.363	-0.074	-0.199	-0.045		.575**	0.202	-0.347	-0.135	-0.105	-.526*
TCIV	0.238	0.113	0.186	0.184	0.155	-0.155	.464*	-0.147	-0.226	0.089	.575**		0.005	-0.32	-0.161	-0.198	-0.42
TE	0.162	0.092	-.683**	-0.352	-0.174	0.282	-0.115	0.068	0.207	-0.309	0.202	0.005		-0.061	0.033	0.09	0.142
Aplax	0.078	0.091	0.002	-0.167	-0.149	-0.064	-0.36	0.304	0.074	0.179	-0.347	-0.32	-0.06		.838**	.747**	.783**
4C	-0.14	-0.009	0.043	-0.207	-0.26	-0.555	-0.368	.516*	0.316	0.262	-0.135	-0.161	0.033	.838**		.927**	.961**
2C	-0.158	-0.026	-0.068	-0.244	-0.282	-0.409	-0.403	.533*	0.349	0.338	-0.105	-0.198	0.09	.747**	.927**		.920**
DLG	-0.402	-0.193	-0.18	-0.347	-.528*	-0.564	-.531*	.585*	.688**	0.186	-.526*	-0.42	0.142	.783**	.961**	.920**	

Tabla 7. Analisis de regresión bivariada para buscar relación entre la severidad de la CAD, las alteraciones ecocardiográficas y la elevación de troponina sérica. HCO₃⁻, bicarbonato sérico; AG, anion gap; ΔGap, delta gap; Ex base, exceso de base; Trop, troponina sérica; Na, sodio sérico; Cl, Cloro sérico; K, potasio sérico; TRIV, tiempo de relajación isovolumétrica del VI; TCIV tiempo de contracción isovolumétrica del VI; TE, tiempo de eyección del VI; Aplax; apical eje largo; 4C, cuatro cámaras; 2C, 2 cámaras, DLG; deformación longitudinal global. **p <0.01, *p <0.05

Ningun otro parámetro de la severidad de la CAD se asoció con alteraciones en la función ventricular. Cuando evaluamos la relación entre la severidad de la CAD y la elevación de la troponina sérica, no encontramos alguna correlación significativa. Los niveles de troponina en sangre tuvieron una correlación significativa con el grado de disfunción ventricular durante el episodio de CAD y posterior a la resolución ($Rho = -0.531$, $p < 0.05$ y $Rho = -0.607$, $p < 0.01$, respectivamente)(Figura 11).

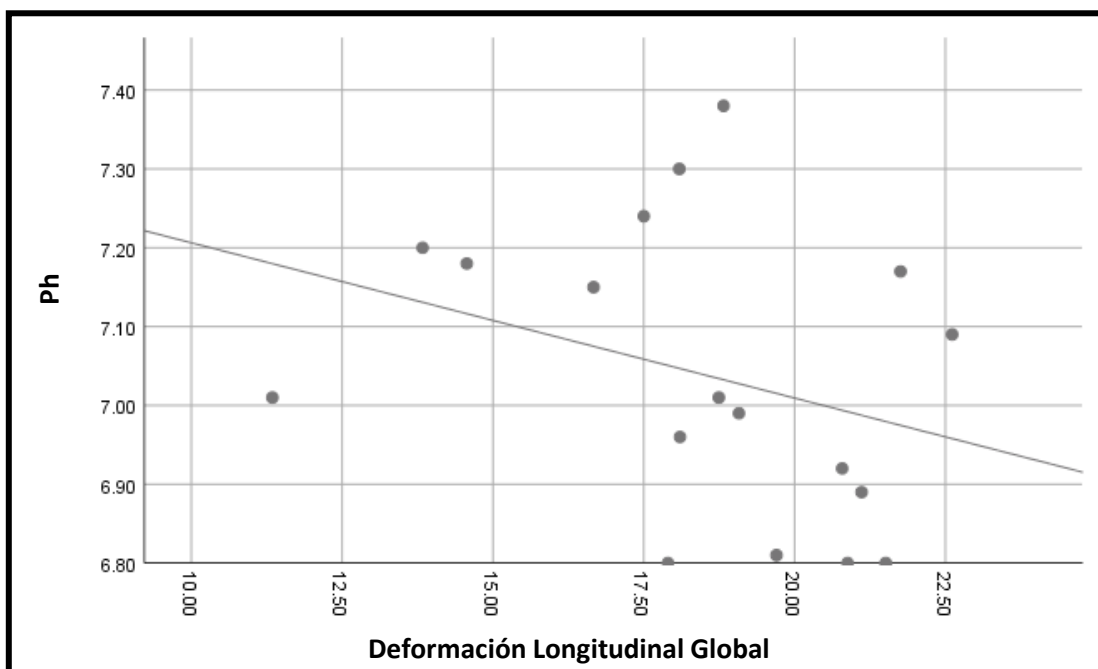


Figura 9. Diagrama de dispersión que muestra la relación entre la severidad de la CAD medida por Ph y la función ventricular por DLG.

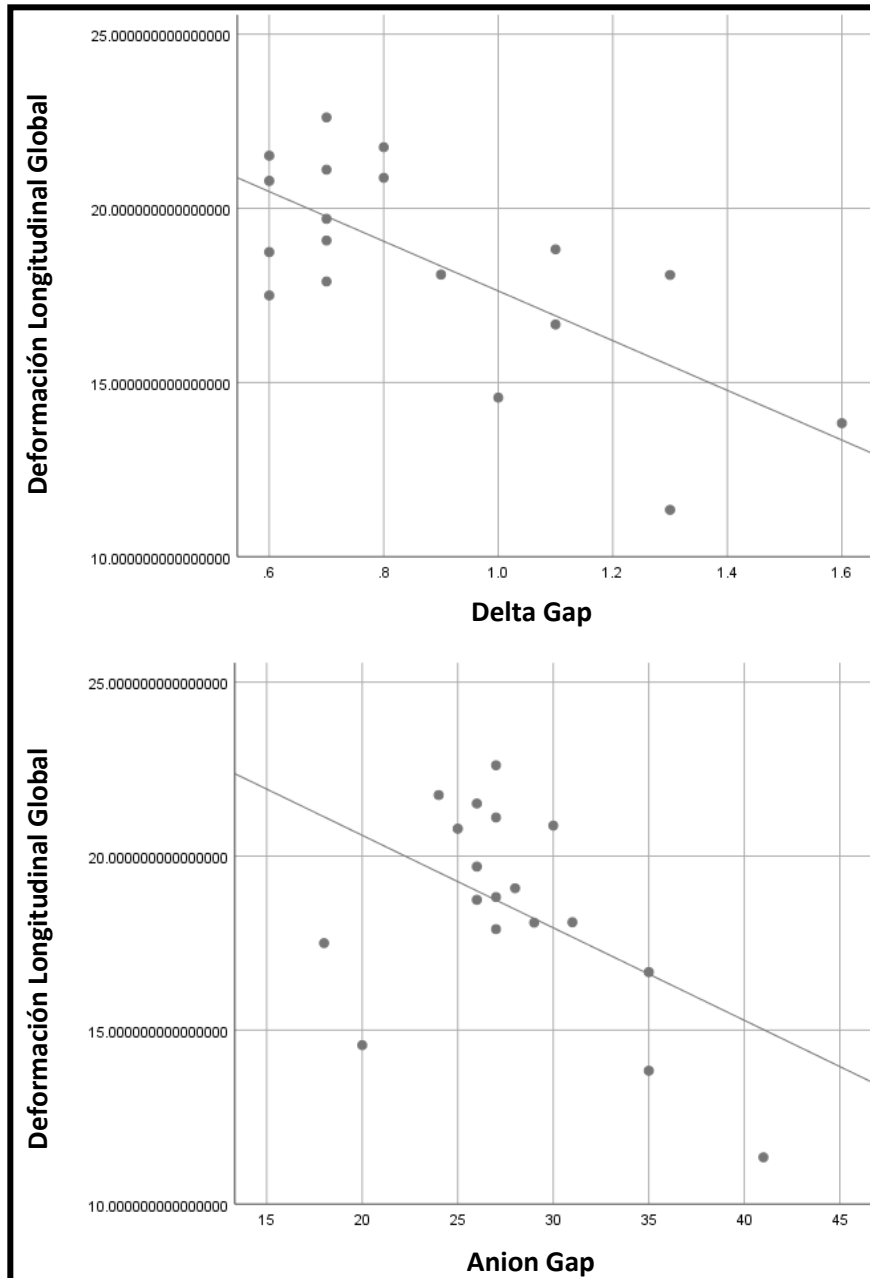


Figura 10. Diagrama de dispersión que muestra la relación entre el Delga Gap y anion Gap con la función ventricular medida por DLG. El Delta Gap mostró una correlación significatvia , $Rho = -0.528$, $p < 0.05$.

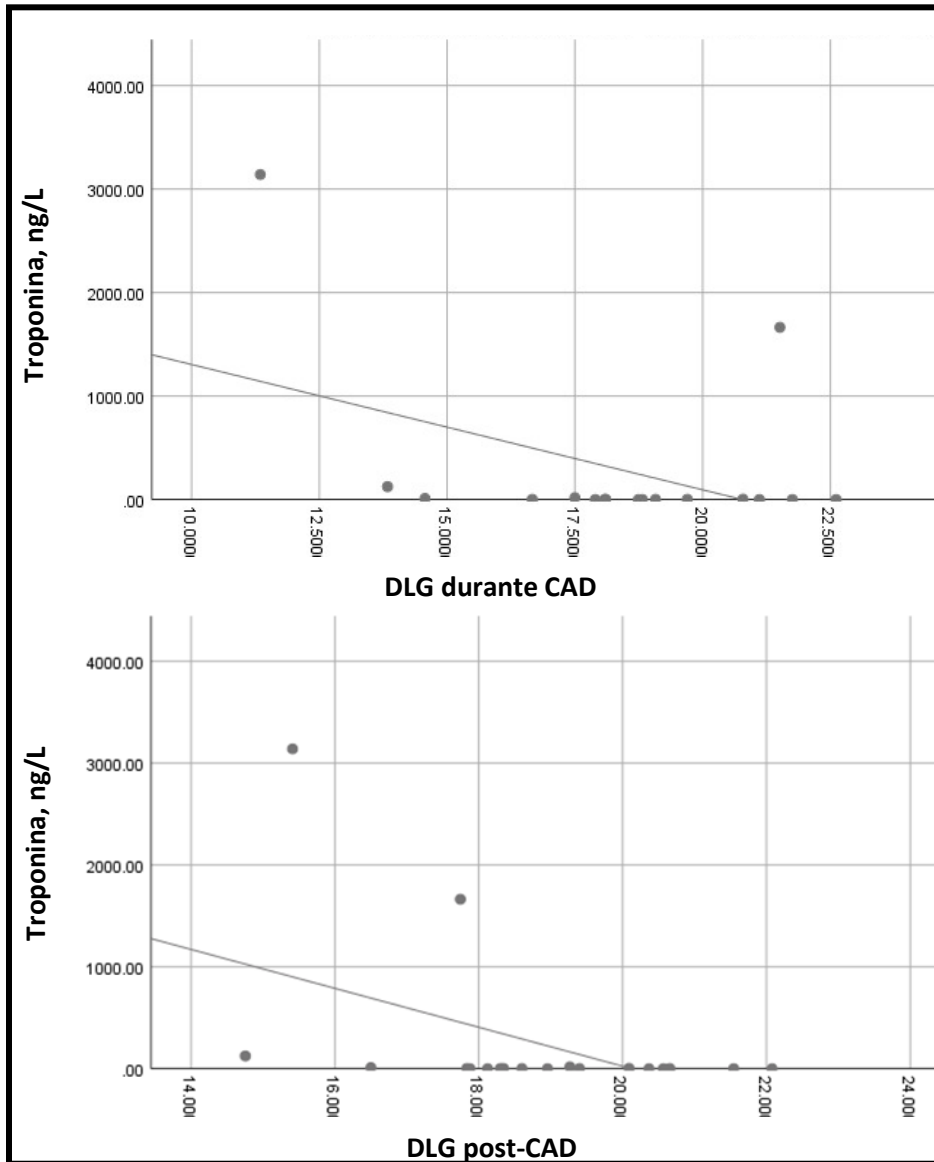


Figura 11. Diagramas de dispersión que muestran la relación entre los niveles de troponina sérica obtenidos durante el episodio de CAD y la función ventricular medida por DLG durante la CAD y posterior a su resolución. Para ambos, se encontró una correlación significativa, $Rho = -0.531$, $p < 0.05$ y $Rho = -0.607$, $p < 0.01$, respectivamente.

CAPITULO VII

7. Discusión.

El objetivo de el presente estudio fue evaluar, utilizando técnicas de ecocardiografía avanzada las alteraciones en la estructura y la función cardíaca durante un episodio de CAD. Encontramos que durante la CAD, el corazón puede presentar cambios en su función y estructura los cuales parecen en su mayoría ser transitorios y estar probablemente asociados al estrés sistémico y estado hiperdinámico que se presenta durante estos episodios. Según nuestra revisión de la literatura, este es el primer estudio que ha utilizado ecocardiografía para evaluar y realizar una descripción detallada de estas alteraciones.

Existen múltiples mecanismos a partir de los cuales la CAD puede generar daño miocárdico.(44) La acidosis con alteraciones en la contractilidad, la hiperglicemia con compromiso en el flujo coronario y generando estrés oxidativo, los niveles elevados de cuerpos cetónicos y liberación de ácidos grasos que tienen el potencial de dañar directamente la membrana de la célula cardíaca, el estado hiperadenérgico y proinflamatorio asociado son algunos de ellos.(44-47) La capacidad de la CAD de generar manifestaciones cardiovasculares ha quedado evidenciada por diversos reportes que describen la presencia de alteraciones electrocardiográficas durante estos episodios, así como la elevación de marcadores

de daño miocárdico.(44) Sin embargo, hasta el día de hoy, esto no ha sido confirmado con estudios que evalúen de manera apropiada el efecto en la función cardíaca.

Previamente George y cols.(33) han evaluado los efectos de la CAD en el miocardio. En su estudio, se incluyeron 17 sujetos, 12 de ellos con CAD y 5 con hiperglicemia no cetocica. La función cardíaca fue evaluada utilizando ecocardiografía en modo-M con medición de diámetros del VI, periodos pre-eyectivos, tiempos de eyección y velocidad de acortamiento circunferencial. Además de esto, se midieron niveles de deshidrogenasa láctica y creatin fosfoquinasa como marcadores de daño miocárdico, y niveles plasmáticos de catecolaminas en 5 de los sujetos con CAD. Encontraron que comparados con los sujetos con hiperglicemia, aquellos con CAD tenían intervalos sistólicos mas cortos, los cuales volvían a la normalidad al resolverse la CAD. No hubo evidencia de daño miocárdico, mientras que los niveles de catecolaminas se encontraron elevados. El estudio concluyó que durante la CAD, existe un estado de hipercontractilidad cardíaca, probablemente asociado a liberación de catecolaminas, el cual regresa a su estado basal tras la resolución y que no se asocia a la presencia de daño miocárdico posterior.(33) Es bien sabido que los métodos tradicionales utilizados para la evaluación de la función sistólica son, en su mayoría dependientes de precarga, y con una variabilidad significativa entre observadores, haciendolos poco ideales para situaciones como la de los sujetos con CAD.(48) Además, aunque pueda no haber datos de disfunción sistólica aparentes, las alteraciones metabólicas y el estrés sistémico que acompañan a la CAD podrían generar daño miocárdico sutil, difícil de evaluar por técnicas convencionales. Esto ha sido

demostrado en poblaciones con otros estados de estrés sistémico como la sepsis.(49) En la miocardiopatía por sepsis, la disfunción sistólica con FEVI por debajo de 45% es frecuente, sin embargo, algunos sujetos con FEVI dentro de rangos de normalidad tienen disfunción miocárdica al ser evaluados por DLG y esto se ha asociado a un peor pronóstico.(37, 49) La CAD y la sepsis comparten ciertas características, como las alteraciones en el equilibrio ácido-base, la inflamación sistémica, el estado hiperadrenérgico, entre otras, por lo tanto es posible que los patrones de afección cardíaca vistos en los sujetos con sepsis, sean también una realidad en aquellos con CAD.

En nuestro estudio, al evaluar el estado contráctil del VI, encontramos que durante la CAD el TCIV y el TE se encontraban significativamente más cortos que posterior a la resolución, estos parámetros fueron evaluados con doppler tisular, el cual tiene menos dependencia de la precarga y refleja mejor el estado del miocardio el cual parece estar hipercontráctil durante la CAD, similar a lo reportado por George y cols.(33) Además, no se encontraron diferencias en la función del VD medida por TAPSE, pero la velocidad de la onda S' del VD fue mayor durante la CAD y se acortaba significativamente tras la resolución, de nuevo sugiriendo un estado de hipercontractilidad. Ninguna de estas alteraciones se relacionaron con la severidad de la CAD, ni con la elevación de la troponina sérica. Nuestro estudio no encontró diferencias significativas en la FEVI y la DLG medidas durante y posterior a la resolución de la CAD. Cuando buscamos si existía alguna relación entre la severidad de la CAD determinada por Ph y la función ventricular medida por DLG, no encontramos tal, sin embargo las gráficas de dispersión sugieren que los sujetos

con niveles de Ph más bajos parecen tener mayor DLG. Ya se ha demostrado previamente que la acidosis puede afectar la capacidad contráctil del miocardio, pero en estados hiperadrenérgicos eso puede compensarse por el efecto inotrópico positivo de las catecolaminas.(8, 9) Es posible que las alteraciones en la DLG se pudieran haber compensado por el estado hiperadrenérgico durante la CAD. La tabla 6 muestra la progresión de un sujeto con CAD severa y elevación marcada de troponina sérica que tuvo valores de DLG de -21.5% durante el episodio, el cual cayó a -17.7% tras la resolución; así mismo se muestra un caso de CAD moderada con elevación discreta de troponina que presentó una DLG de -17.5% durante la CAD que tuvo mejoría hasta -19.2% en la resolución. Esto sugiere, que aquellos casos de CAD severa con elevación de troponina pueden no mostrar alteraciones en la función ventricular durante el episodio agudo, pero una vez que se resuelve el episodio y resuelve el estado adrenérgico se puede evidenciar el deterioro de la función miocárdica, en este caso medido por DLG. Se ha desmotrado que los niveles de catecolaminas se relacionan con la severidad del cuadro de cetoacidosis, y que posterior a la resolución, estos regresan a sus valores basales.(46) Durante los estados de acidosis, los cambios respiratorios compensan rápidamente la caída del Ph con eliminación de CO₂, por lo que el Anion Gap y el delta Gap podrían reflejar mejor la ganancia de acidos durante la CAD.(50) Cuando evaluamos la relación entre el Anion Gap y la DLG no encontramos una relación significtaiva, aunque las gráficas de dispersión sugieren que a mayor AG peor DLG. El delta Gap ($\Delta\text{Gap} / \Delta\text{HCO}_3^-$) refleja la magnitud de la elevación en el anion Gap con respecto a la disminuición en el HCO₃⁻ sérico; en la CAD, la relación suele ser cercana a 1:1 y los niveles normales suelen estar entre 0.5 - 1, con niveles más altos pudiendo

reflejar mayor acumulación de ácidos con menor amortiguación del HCO_3^- , en nuestra muestra el delta Gap fue de 0.8 ± 0.3 . Cuando evaluamos la relación entre el delta anion Gap y la DLG, encontramos que a mayor anion Gap, peor DLG.

Encontramos que un 25% de nuestra población tenía deterioro en la función ventricular durante el episodio de CAD. De estos, 40% tuvieron un deterioro tanto de la DLG y la FEVI, el resto solo de la DLG con una FEVI dentro de la normalidad. El 60% se asoció a una elevación de la troponina sérica. De igual manera, el 40% de los casos de disfunción ventricular se presentaron en sujetos con CAD severa, mientras que el 60% fueron en episodios moderados, 2 de ellos en sujetos de más de 50 años de edad con DM2, lo que sugiere que aun sin haber historia previa o evidencia clínica de enfermedad cardiovascular la presencia de DM de larga evolución puede causar daño miocárdico que incrementa la susceptibilidad a presentar disfunción ventricular durante las descompensaciones agudas.(18, 19, 44) Todos los sujetos presentaron mejoría en la función ventricular al resolverse el cuadro de CAD, aunque no todos alcanzaron niveles de normalidad.

El 20% de nuestra población de estudio presentó elevación en los niveles de troponina, esto se asemeja a lo que ha sido reportado por otros autores, en donde entre un 10 a un 27% de los casos de CAD pueden presentar elevación de estos marcadores.(24, 26, 27, 51) A diferencia de lo reportado por Atabek y cols,(24) en nuestro estudio no encontramos correlación entre la severidad de la CAD medida por Ph y HCO_3^- y la elevación de troponina. A diferencia de su estudio en donde se incluyeron sujetos con DM1 menores de 15 años, nuestro estudio incluyó tanto DM1 como DM2. El 50% de los casos de elevación de troponina se presentaron en casos

de CAD moderada, el resto en casos severos. Uno de los casos de CAD moderada con elevación de troponina se presentó en un sujeto con DM2 de larga evolución, lo cual podría sugerir una mayor predisposición a daño miocárdico, el otro caso se presentó en un cuadro de CAD de origen infeccioso y la elevación de troponina fue discreta, la etiología infecciosa asociada a las alteraciones propias de la CAD podrían haber llevado a la elevación de troponina incluso en un cuadro moderado. Además, los niveles de troponina en nuestro estudio fueron mayores que los reportados previamente. En el estudio de Atabek y cols, la media de troponina en los sujetos con DKA fue de 1.93 ng/L, y en realidad ninguno de los sujetos presentó niveles de troponina por encima de lo normal.(24) En el estudio de Geddes y cols, 10% de los sujetos presentaron elevación de la troponina sérica, con una media de 60 ng/L, en nuestro estudio, el nivel máximo de troponina fue 3140.3 ng/L. Encontramos una correlación significativa entre los niveles de troponina y el deterioro de la función ventricular medido por DLG, tanto durante el episodio de CAD como posterior a su resolución, aunque la relación parece estar influenciada por los niveles de troponina sérica en un caso aislado. Sin embargo, esto podría sugerir que la elevación de troponina en la CAD podría estar asociada a la presencia de disfunción ventricular sutil que puede persistir posterior a la resolución del cuadro.

La mayoría de las alteraciones estructurales en el corazón durante la CAD parecen estar asociadas a la reducción del volumen intravascular por el déficit de líquidos tan importante que acompaña a estos cuadros.(2) En nuestro estudio, los volúmenes y diámetros del VI se incrementaron significativamente posterior a la

resolución del cuadro de CAD, secundario a la hidratación agresiva como parte del tratamiento. Observamos un aumento en la MVI index el cual puede ser explicado por que la fórmula para su cálculo utiliza el DVI el cual se incrementa con la expansión de volúmen, llevando a un aumento en la MVI.(43) El aumento en el diámetro de la vena cava posterior a la resolución de la CAD, sugiere que podría haber un papel para el ultrasonido al pie de cama para guiar la reanimación con líquidos de estos pacientes. Los cambios en los parámetros de función diastólica como el TRIV del VI y el tiempo de desaceleración de la válvula mitral, sugieren, igualmente la presencia de un estado hiperadrenérgico e hipercontráctil del VI, mientras que el aumento observado en la relación E/A posterior a la resolución del cuadro semeja los cambios clásicos posteriores a la carga de volumen en el flujo a través de la válvula mitral, en donde a mayor volumen mayor gradiente de presión entre la AI y el VI, con aumento en la onda E y disminución en la onda A, con consiguiente aumento en la relación E/A.(42)

Nuestro estudio tiene múltiples limitaciones. Primero, el tamaño de muestra es pequeño y es probable que los hallazgos encontrados, sobretodo en los análisis de correlación esten influenciados por esto, sin embargo, este es el estudio mas grande en el que se ha utilizado ecocardiografía para la evaluación del corazón durante la CAD. No tuvimos controles sanos para este estudio, y las comparaciones estan hechas con los hallazgos encontrados durante el episodio agudo y la resolución de este, por lo que es difícil saber si hubiera existido mayor diferencia entre la CAD y controles sanos. Además, la mayoría de nuestros eventos de CAD fueron severos, por lo que no pudimos explorar si el grado de severidad del cuadro

se relaciona con las alteraciones encontradas en el ecocardiograma. El ecocardiograma de control fue realizado en las 12 a 24 horas posteriores a la resolución del cuadro de CAD, por lo que los pacientes podrían haberse encontrado aun en cierto estado de estrés sistémicos que podría haber aminorado las diferencias entre los ecocardiogramas pre y post-CAD. La adquisición del ecocardiograma durante los episodios de CAD fue compleja, debido al estado general de los pacientes quienes solían encontrarse obnubilados, con polipnea y taquicardia, además la complejidad de los pacientes hacía que muchos tuvieran una ventana ecocardiográfica poco óptima, sin embargo, tratamos de incluir en el análisis final solo a aquellos pacientes que tuvieran una calidad de imagen apropiada para su interpretación. La adquisición de troponina sérica se realizó en las primeras 24 hrs del ingreso para todos los pacientes, sin embargo, los tiempos no fueron iguales para unos, es difícil saber si los niveles encontrados hubieran variado si todos los pacientes hubieran tenido una determinación al momento de su llegada a urgencias, sin embargo, los pacientes con niveles elevados tuvieron su determinación a su llegada a urgencias, además la proporción de sujetos con troponina por arriba del valor de corte semeja a lo previamente reportado en la literatura. Finalmente, no hubo seguimiento en nuestro estudio, por lo que es difícil conocer si las alteraciones encontradas tienen algún significado en el pronóstico de los sujetos con CAD.



CAPITULO VIII

8. Conclusión.

La CAD se asocia a cambios en la función y estructura cardíacas, los cuales son en su mayoría transitorios y están asociados a las alteraciones en el volumen intravascular, el estado de estrés sistémico y a un estado de hipercontractilidad probablemente secundario a un aumento en el tono adrenérgico durante estos episodios. Algunos pacientes con CAD pueden presentar elevación de troponina sérica y alteraciones en la función ventricular las cuales pueden ser sutiles y estar relacionadas con el grado de severidad del cuadro, el factor desencadenante de descompensación y el estado cardiovascular previo al episodio. Se requieren estudios más grandes, con una mayor diversidad en los grados de severidad de la CAD y con seguimiento para lograr comprender mejor cual es el efecto de estos episodios de descompensación sobre el miocárdio y su significado en el largo plazo.

CAPITULO IX

9. Anexos.

	Cardiología HU 
Hoja de registro de pacientes para protocolo: "Uso del ecocardiograma para evaluar la función cardíaca en pacientes con cetoacidosis diabética"	
Registro del paciente: _____ Edad: _____	
Antecedentes personales:	
	SI NO
HTA o uso de antihipertensivos	() ()
<ul style="list-style-type: none"> • Si? Medicamentos _____ Dosis _____ 	
Enfermedad cardiovascular (CPI, EVC, EAP)	() ()
<ul style="list-style-type: none"> • Si? Medicamentos _____ Dosis _____ 	
Enfermedad cardiovascular (Cardiopatía congénita)	() ()
(Historia de soplos)	
<ul style="list-style-type: none"> • Si? Edad _____ Diagnostico _____ Manejo _____ Medicamentos y dosis _____ 	
Infección reciente o crónica activa	() ()
<ul style="list-style-type: none"> • Si? Diagnostico _____ Tratamiento _____ 	
Procedimientos dentales recientes (3 meses)	() ()
Tabaquismo	() ()
Historia de COVID – 19	() ()
Severidad del COVID – 19: LEVE ___ MODERADO ___ GRAVE ___	
**Fumador actual es aquel que ha fumado al menos 100 cigarrillos en toda su vida, y que continúa fumando el momento de la entrevista, antecedente de tabaquismo será considerado	

cuando se hayan consumido al menos 100 cigarrillos en toda su vida, y se haya dejado el hábito antes de la entrevista, no fumador es aquel que nunca ha fumado, o ha fumado menos de 100 cigarrillos en su vida.

Evaluación Clínica.

Presión arterial brazo izquierdo: _____ Brazo derecho: _____

Promedio de presión arterial después de 2 mediciones: _____

Frecuencia cardiaca: _____ Frecuencia respiratoria: _____

Temperatura: _____ Oximetría de pulso: _____ Glucometría _____

Peso: _____ Talla _____ IMC: _____

Hallazgos relevantes en la exploración física:

- Paciente hipertenso: _____
- Soplo cardiaco: _____
- Ruidos agregados en la auscultación precordial: _____

- Ingurgitación Yugular: _____
- Datos relevantes en la exploración abdominal: _____

- Edema de miembros inferiores: _____
- Hallazgos sugestivos de infección durante la evaluación clínica (fiebre, adenopatías, datos cutáneos, abdominales, etc) _____

Información específica sobre historia de diabetes mellitus y cetoacidosis diabética.

- Tipo de DM: DM 1 ___ DM 2 ___, OTRO _____
- Tiempo de evolución de DM: _____
- Como se hizo el diagnóstico de DM (tamizaje, crisis hiperglicémica): _____
- Tratamiento actual: _____

- Historia de uso de insulina: _____

- Complicaciones: _____

Información sobre cetoacidosis diabética.

- Es este su primer episodio de CAD? SI ___ NO ___
- Cuantos episodios desde el diagnostico de DM? _____
- Cuantos en el último año ____, último mes ____?

Episodio actual.

- Tiempo desde la llegada a Ux hasta inicio de estudios de protocolo (ECO, Holter): _____
- Causa de descompensación: _____

	00	4	8	12	16	20	24	28	Final
Dtxx									
Glucosa									
pH									
HCO3-									
PO2									
PCO2									
Lact									
Ex Base									
Na									
K									
Ca									
Mg									
P									
Anion Gap									
Delta AG/HCO3-									
Cetonas U									
Leucos U									
Nitritos									
Hb									
Leucos S									
Plaqu									
Troponina									

CAPITULO X

10. Bibliografía.

1. Karslioglu French E, Donihi AC, Korytkowski MT. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic syndrome: review of acute decompensated diabetes in adult patients. *Bmj*. 2019;365:l1114.
2. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes care*. 2009;32(7):1335-43.
3. Fayfman M, Pasquel FJ, Umpierrez GE. Management of Hyperglycemic Crises: Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State. *The Medical clinics of North America*. 2017;101(3):587-606.
4. Carrizales-Sepúlveda EF, Del Cueto-Aguilera Á N, Jiménez-Castillo RA, de la Cruz-Mata ON, Fikir-Ordoñez M, Vera-Pineda R, et al. Pseudomyocardial Infarction in a Patient with Severe Diabetic Ketoacidosis and Mild Hyperkalemia. 2019;2019:4063670.
5. Part 10.1: Life-Threatening Electrolyte Abnormalities. *Circulation*. 2005;112(24_supplement):IV-121-IV-5.
6. Cupido C, Enea G, Fioranelli A, Ricciotti J. Electrolytic Influences on the Depolarization/Repolarization Patterns. In: Capucci A, editor. *New Concepts in ECG Interpretation*. Cham: Springer International Publishing; 2019. p. 147-63.

7. Jiménez-Castillo RA, Carrizales-Sepúlveda EF, Román-Montalvo MA, Benavides-Salgado DE, Vera-Pineda R, Violante-Cumpa JR, et al. Clinical outcomes and biochemical characteristics of a Hispanic cohort of patients with diabetic ketoacidosis: 10-Year experience in an emergency department. *Endocrinología, diabetes y nutrición*. 2020;67(3):216-8.
8. Orchard CH, Kentish JC. Effects of changes of pH on the contractile function of cardiac muscle. *The American journal of physiology*. 1990;258(6 Pt 1):C967-81.
9. Handy JM, Soni N. Physiological effects of hyperchloraemia and acidosis. *BJA: British Journal of Anaesthesia*. 2008;101(2):141-50.
10. Kubasiak LA, Hernandez OM, Bishopric NH, Webster KA. Hypoxia and acidosis activate cardiac myocyte death through the Bcl-2 family protein BNIP3. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(20):12825-30.
11. Kuppermann N, Park J, Glatter K, Marcin JP, Glaser NS. Prolonged QT interval corrected for heart rate during diabetic ketoacidosis in children. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2008;162(6):544-9.
12. Angeli F, Reboldi G, Poltronieri C, Lazzari L, Sordi M, Garofoli M, et al. Hyperglycemia in acute coronary syndromes: from mechanisms to prognostic implications. *Therapeutic advances in cardiovascular disease*. 2015;9(6):412-24.
13. Ray U, Khan GA, Chakraborty K, Basuroy S, Patra SC, Girish G, et al. Isolation and study of insulin activated nitric oxide synthase inhibitory protein in acute myocardial infarction subjects. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2012;33(3):218-29.
14. Ferroni P, Basili S, Falco A, Davi G. Platelet activation in type 2 diabetes mellitus. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2004;2(8):1282-91.

15. Abdelmoneim SS, Hagen ME, Mendrick E, Pattan V, Wong B, Norby B, et al. Acute hyperglycemia reduces myocardial blood flow reserve and the magnitude of reduction is associated with insulin resistance: a study in nondiabetic humans using contrast echocardiography. *Heart and vessels*. 2013;28(6):757-68.
16. Fujimoto K, Hozumi T, Watanabe H, Tokai K, Shimada K, Yoshiyama M, et al. Acute hyperglycemia induced by oral glucose loading suppresses coronary microcirculation on transthoracic Doppler echocardiography in healthy young adults. *Echocardiography (Mount Kisco, NY)*. 2006;23(10):829-34.
17. Süfke S, Djonlajić H, Kibbel T. [Impairment of cardiac autonomic nervous system and incidence of arrhythmias in severe hyperglycemia]. *Medizinische Klinik (Munich, Germany : 1983)*. 2010;105(12):858-70.
18. Katakami N. Mechanism of Development of Atherosclerosis and Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus. *J Atheroscler Thromb*. 2018;25(1):27-39.
19. Jia G, Hill MA, Sowers JR. Diabetic Cardiomyopathy: An Update of Mechanisms Contributing to This Clinical Entity. *Circ Res*. 2018;122(4):624-38.
20. Athithan L, Gulsin GS, McCann GP, Levelt E. Diabetic cardiomyopathy: Pathophysiology, theories and evidence to date. *World J Diabetes*. 2019;10(10):490-510.
21. Koektuerk B, Aksoy M, Horlitz M, Bozdog-Turan I, Turan RG. Role of diabetes in heart rhythm disorders. *World J Diabetes*. 2016;7(3):45-9.
22. Basu A, Close CF, Jenkins D, Krentz AJ, Nattrass M, Wright AD. Persisting mortality in diabetic ketoacidosis. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 1993;10(3):282-4.

23. Johnson DD, Palumbo PJ, Chu CP. Diabetic ketoacidosis in a community-based population. *Mayo Clinic proceedings*. 1980;55(2):83-8.
24. Atabek ME, Pirgon O, Oran B, Erkul I, Kurtoglu S. Increased cardiac troponin I concentration in diabetic ketoacidosis. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2004;17(8):1077-82.
25. Yılmaz FH, Arı Yuca S, Vatansev H, Cimбек EA, Şen Y, Yılmaz İ, et al. Heart-Type Fatty Acid Binding Protein Level as a Tool in Identification of Early Cardiac Effects of Diabetic Ketoacidosis. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2017;9(2):118-23.
26. Al-Mallah M, Zuberi O, Arida M, Kim HE. Positive troponin in diabetic ketoacidosis without evident acute coronary syndrome predicts adverse cardiac events. *Clin Cardiol*. 2008;31(2):67-71.
27. Eubanks A, Raza F, Alkhoulі M, Glenn AN, Homko C, Kashem A, et al. Clinical significance of troponin elevations in acute decompensated diabetes without clinical acute coronary syndrome. *Cardiovascular diabetology*. 2012;11:154.
28. Hritani AW, Jan MF, Schleis G, Zehrer T, Olet S, Ammar KA, et al. Clinical Features and Prognosis of Type 2 Myocardial Infarction in Acutely Decompensated Diabetic Patients. *The American journal of medicine*. 2018;131(7):820-8.
29. Issa M, Alqahtani F, Ziada KM, Stanazai Q, Aljohani S, Berzingi C, et al. Incidence and Outcomes of Non-ST Elevation Myocardial Infarction in Patients Hospitalized with Decompensated Diabetes. *Am J Cardiol*. 2018;122(8):1297-302.
30. Bandyopadhyay D, Devanabanda AR, Tummala R, Chakraborty S, Hajra A, Amgai B, et al. Effect of diabetic ketoacidosis on the outcomes of ST-elevation myocardial infarction: An analysis of national inpatient sample. *International journal of cardiology Heart & vasculature*. 2019;24:100384.

31. Issa M, Alqahtani F, Berzingi C, Al-Hajji M, Busu T, Alkhouli M. Impact of acute diabetes decompensation on outcomes of diabetic patients admitted with ST-elevation myocardial infarction. 2018;10:57.
32. Chang LH, Lin LY, Tsai MT, How CK, Chiang JH, Hsieh VC, et al. Association between hyperglycaemic crisis and long-term major adverse cardiovascular events: a nationwide population-based, propensity score-matched, cohort study. *BMJ open*. 2016;6(8):e012233.
33. George AK, Shih A, Regan TJ. Effect of acute ketoacidosis on the myocardium in diabetes. *The American journal of the medical sciences*. 1996;311(2):61-4.
34. Zito C, Longobardo L, Citro R, Galderisi M, Oreto L, Carerj ML, et al. Ten Years of 2D Longitudinal Strain for Early Myocardial Dysfunction Detection: A Clinical Overview. 2018;2018:8979407.
35. Bansal M, Kasliwal RR. How do I do it? Speckle-tracking echocardiography. *Indian heart journal*. 2013;65(1):117-23.
36. Marwick TH, Leano RL, Brown J, Sun JP, Hoffmann R, Lysyansky P, et al. Myocardial strain measurement with 2-dimensional speckle-tracking echocardiography: definition of normal range. *JACC Cardiovascular imaging*. 2009;2(1):80-4.
37. Velagapudi VM, Pidikiti R, Tighe DA. Is Left Ventricular Global Longitudinal Strain by Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography in Sepsis Cardiomyopathy Ready for Prime Time Use in the ICU? *Healthcare (Basel, Switzerland)*. 2019;7(1):5.

38. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, Canaday B, Finstuen JA, Foster MC, et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2019;32(1):1-64.
39. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2015;28(1):1-39.e14.
40. Collier P, Phelan D, Klein A. A Test in Context: Myocardial Strain Measured by Speckle-Tracking Echocardiography. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(8):1043-56.
41. Negishi K, Negishi T, Kurosawa K, Hristova K, Popescu BA, Vinereanu D, et al. Practical guidance in echocardiographic assessment of global longitudinal strain. *JACC Cardiovascular imaging*. 2015;8(4):489-92.
42. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(12):1321-60.

43. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol.* 1986;57(6):450-8.
44. Carrizales-Sepúlveda EF, Vera-Pineda R, Jiménez-Castillo RA, Violante-Cumpa JR, Flores-Ramírez R, Ordaz-Farías A. The Heart in Diabetic Ketoacidosis: A Narrative Review Focusing on the Acute Cardiac Effects and Electrocardiographic Abnormalities. *The American journal of the medical sciences.* 2021;361(6):690-701.
45. Körner A, Tulassay T, Miltényi M, Szücs L, Nagy I. Urinary catecholamine in children with diabetic ketoacidosis. *Child nephrology and urology.* 1991;11(2):79-83.
46. Ferriss JB, O'Hare JA, Kelleher CC, Sullivan PA, Cole MM, Ross HF, et al. Diabetic control and the renin-angiotensin system, catecholamines, and blood pressure. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979).* 1985;7(6 Pt 2):li58-63.
47. Chaudhuri A, Umpierrez GE. Oxidative stress and inflammation in hyperglycemic crises and resolution with insulin: implications for the acute and chronic complications of hyperglycemia. *Journal of diabetes and its complications.* 2012;26(4):257-8.
48. Cikes M, Solomon SD. Beyond ejection fraction: an integrative approach for assessment of cardiac structure and function in heart failure. *European heart journal.* 2016;37(21):1642-50.
49. Via G, Price S, Storti E. Echocardiography in the sepsis syndromes. *Critical Ultrasound Journal.* 2011;3(2):71-85.
50. Berend K, de Vries AP, Gans RO. Physiological approach to assessment of acid-base disturbances. *The New England journal of medicine.* 2014;371(15):1434-45.

51. Geddes J, Deans KA, Cormack A, Motherwell D, Paterson K, O'Reilly DS, et al. Cardiac troponin I concentrations in people presenting with diabetic ketoacidosis. *Annals of clinical biochemistry*. 2007;44(Pt 4):391-3.

CAPITULO XI

11. Resumen autobiográfico

Edgar Francisco Carrizales Sepúlveda, nacido el 16 de enero de 1989 en la ciudad de León, Guanajuato, México. Estudios de escolaridad primaria cursados en el Instituto Lux de León, Gto. Escolaridad secundaria en el Instituto Lomas de León, y estudios de preparatoria en el Colegio Británico de León.

Cursó la carrera de Médico Cirujano y Partero en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León generación 2008-2014, graduándose con mención honorífica. Realizó su servicio social en el Servicio de Cardiología del Hospital Universitario “Dr. José E. González”, de la Universidad Autónoma de Nuevo León. Realizó la especialidad de Medicina Interna en el Departamento de Medicina Interna del mismo hospital, del 2016 al 2020, donde fungió como jefe de residentes del departamento del 2019 al 2020, obteniendo el nombramiento de estudiante distinguido de posgrado de la especialidad. Actualmente cursa su tercer año de la especialidad de cardiología clínica, en el servicio de cardiología del mismo hospital, fungiendo como jefe de residentes desde marzo del 2022 hasta la fecha, con fecha de terminación en marzo 2023. Activo en la investigación, ha publicado cerca de 30 artículos en el área de cardiología, y es miembro del comité editorial de diversas revistas científicas de cardiología con impacto a nivel internacional. Particularmente interesado en la

insuficiencia cardiaca avanzada, imagen cardiovascular, inflamación y enfermedad cardiovascular.

