

# Disfunción diastólica del paciente diabético estimada con ecocardiografía Doppler: relación con la ateromatosis y la disfunción microcirculatoria coronarias

Javier Escaned, Humberto Colmenárez, María Cruz Ferrer, Marcos Gutiérrez, Pilar Jiménez-Quevedo, Rosana Hernández, Fernando Alfonso, Camino Bañuelos, Leopoldo Pérez de Isla, José Luis Zamorano y Carlos Macaya

Instituto Cardiovascular. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. España.

**Introducción y objetivos.** La diabetes mellitus (DM) se asocia al desarrollo tanto de alteraciones de la función diastólica ventricular izquierda (FDVI) como al de patología macrovascular y microvascular coronaria. El objetivo del estudio fue estudiar la posible relación entre ambas manifestaciones de la cardiopatía diabética.

**Métodos.** En 13 pacientes con DM y cardiopatía isquémica se cuantificó la carga ateroesclerótica (CA) mediante ecografía intracoronaria (IVUS) en la rama DA. A partir del registro digital de presión y velocidad de flujo intracoronarias, se calculó la reserva de velocidad de flujo coronario (RVFC), la conductancia coronaria, la presión de flujo cero (Pf0) y la resistencia coronaria. Se estudió la relación entre parámetros de FDVI (relaciones E/A y E/e') y las mediciones intracoronarias.

**Resultados.** Se documentó una FEVI del  $66\% \pm 7\%$ , y una FDVI con  $E/A = 0,92 \pm 0,38$  y  $E/e' = 9,9 \pm 2,8$ . Se documentó una relación directamente proporcional ( $r = 0,62$ ;  $p = 0,02$ ) entre E/e' y la resistencia coronaria ( $1,93 \pm 0,74$  mmHg/cm/s) y una relación inversamente proporcional ( $r = -0,64$ ;  $p = 0,02$ ) entre E/e' y la conductancia coronaria ( $1,56 \pm 0,5$  cm/s/mmHg). No se encontró relación significativa entre los parámetros de FDVI y la RVFC ( $2,43 \pm 0,56$ ) o la Pf0 ( $40,41 \pm 10,66$  mmHg). El volumen de ateroma en los 20 mm proximales de la DA ( $179,34 \pm 57,48$   $\mu$ l; área media de placa,  $8,39 \pm 2,2$  mm<sup>2</sup>) no se relacionó con la FDVI.

**Conclusiones.** En los pacientes con DM y aterosclerosis coronaria parece darse una relación entre la disfunción de la FDVI (estimada con el índice E/e') y la afección estructural de la microcirculación.

**Palabras clave:** Microcirculación coronaria. Función diastólica. Diabetes mellitus. Aterosclerosis.

Este estudio se realizó con la ayuda de la beca de investigación de la Sociedad Española de Cardiología titulada: «Valoración de la microcirculación coronaria en el paciente diabético con técnicas de fisiología intracoronaria: relación con la carga ateroesclerótica en los vasos epicárdicos y la función ventricular izquierda».

Correspondencia: Dr. J. Escaned.  
Instituto Cardiovascular. Hospital Clínico San Carlos.  
Prof. Martín Lagos, s/n. 28040 Madrid. España.  
Correo electrónico: escaned@secardiologia.es

Recibido el 16 de diciembre de 2008.  
Aceptado para su publicación el 21 de julio de 2009.

## Diastolic Dysfunction in Diabetic Patients Assessed With Doppler Echocardiography: Relationship With Coronary Atherosclerotic Burden and Microcirculatory Impairment

**Introduction and objectives.** Diabetes mellitus (DM) is associated with the development of both impaired left ventricular diastolic function (LVDF) and pathological changes in the coronary macro- and microcirculation. The aim of this study was to investigate the relationship between these manifestations of diabetic heart disease.

**Methods.** The severity of atherosclerosis in the left anterior descending coronary artery (LAD) was quantified using intravascular ultrasound (IVUS) in 13 patients with DM and ischemic heart disease. The coronary flow velocity reserve (CFVR), instantaneous hyperemic diastolic velocity pressure slope index (IHDVPS) and zero-flow pressure were derived from digital intracoronary pressure and flow velocity measurements. The relationships between indices of LVDF (i.e. E/A and E/e' ratios) and intracoronary measurements were assessed.

**Results.** The left ventricular ejection fraction was  $66\pm 7\%$ , and the LVDF indices were:  $E/A=0.92\pm 0.38$  and  $E/e'=9.90\pm 2.80$ . There was a direct proportional relationship ( $r=0.62$ ;  $P=.02$ ) between E/e' and coronary resistance ( $1.93\pm 0.74$  mmHg/s) and an inverse proportional relationship ( $r=-0.64$ ;  $P=.02$ ) between E/e' and IHDVPS ( $1.56\pm 0.50$  cm/s/mmHg). However, no significant relationship was found between either LVDF index and CFVR ( $2.43\pm 0.56$ ) or coronary zero-flow pressure ( $40.41\pm 10.66$  mmHg). The volume of atheroma in the proximal 20 mm of the LAD ( $179.34\pm 57.48$   $\mu$ l, with an average plaque area of  $8.39\pm 2.20$  mm<sup>2</sup>) was not related to either LVDF index.

**Conclusions.** In patients with DM and coronary atherosclerosis, there appeared to be a relationship between LVDF impairment (assessed by the E/e' ratio) and structural changes in the microcirculation.

**Key words:** Coronary microcirculation. Diastolic function. Diabetes mellitus. Atherosclerosis.

Full English text available from: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

## ABREVIATURAS

DM: diabetes mellitus.  
 FDVI: función diastólica del ventrículo izquierdo.  
 IRM: índice de resistencia microcirculatoria.  
 Pf0: presión de flujo cero.  
 PRDPVfH: pendiente de la relación diastólica presión – velocidad de flujo en hiperemia (conductancia coronaria).  
 RVFC: reserva de velocidad de flujo coronario.

## INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) propicia el desarrollo acelerado de aterosclerosis coronaria y alteraciones cardíacas funcionales y estructurales<sup>1,2</sup>, como la disfunción microcirculatoria coronaria<sup>3,4</sup>, y la aparición de disfunción ventricular izquierda, que se manifiesta inicialmente como disfunción diastólica<sup>2</sup>.

La relación entre el deterioro de la función diastólica (FDVI) y la enfermedad coronaria en pacientes diabéticos se ha estudiado poco<sup>5</sup>. Se puede considerar como causas de ésta el efecto tóxico directo de la hiperglucemia en los miocitos<sup>6,7</sup>, la afección microcirculatoria<sup>8</sup> y el carácter especialmente agresivo y difuso de la aterosclerosis en estos pacientes<sup>9</sup>. El presente estudio analiza la relación entre la FDVI del paciente diabético, valorada mediante ecocardiografía Doppler<sup>10-12</sup>, y la afección aterosclerótica y microcirculatoria, valoradas respectivamente con técnicas de imagen y fisiología intracoronarias, a efectos de superar las limitaciones inherentes a la valoración angiográfica o la determinación no invasiva de la reserva coronaria.

## MÉTODOS

La población del estudio está constituida por pacientes diabéticos a los que se realizó una coronariografía como parte de un seguimiento programado tras revascularización percutánea o como parte de un procedimiento intervencionista. En ambos casos, el estudio de la microcirculación coronaria se realizó en la arteria descendente anterior (DA), no tratada previamente y libre de estenosis angiográficas significativas. Todos los pacientes incluidos en el estudio habían otorgado su consentimiento escrito para la realización de las pruebas reseñadas, no presentaban estenosis coronarias angiográficamente significativas (> 30% del diámetro) en la DA ni tampoco contraindicación para la administración de adenosina.

## Cateterismo cardíaco

La coronariografía se realizó desde la arteria femoral con catéteres de 6 Fr, y se administraron 200 µg de nitroglicerina intracoronaria a efectos de vasodilatar los vasos epicárdicos. La instrumentación intracoronaria se realizó tras la administración de 5.000 UI de heparina sódica.

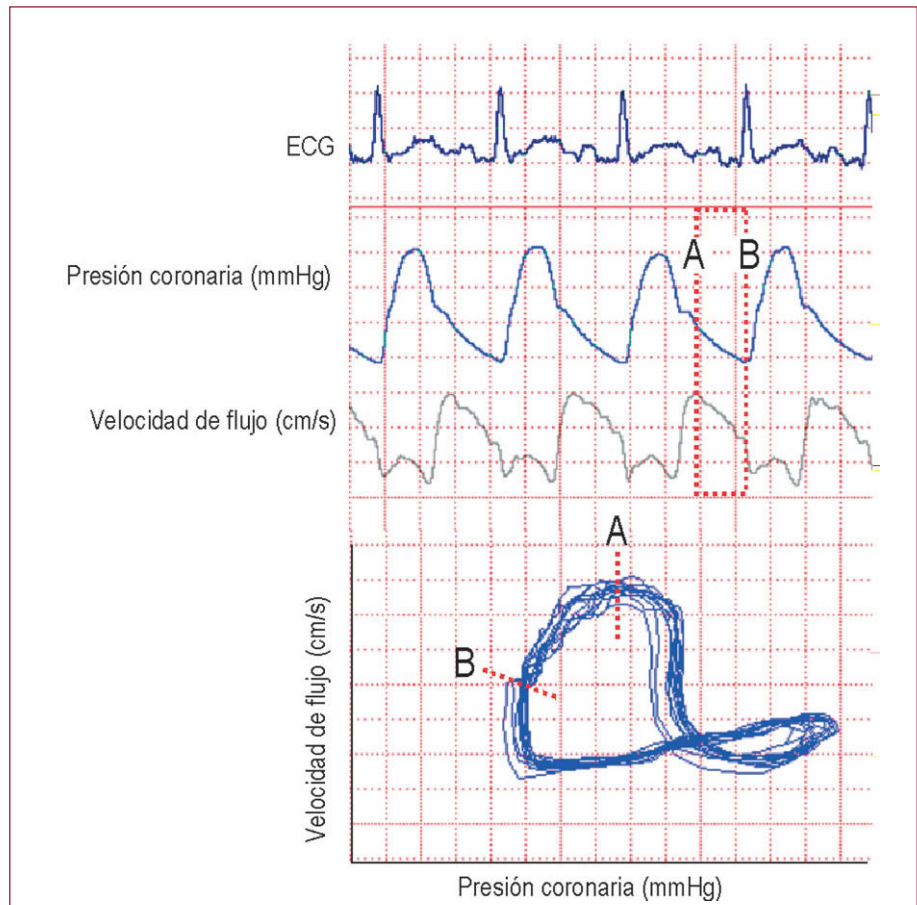
## Cálculo y estimación de los parámetros fisiológicos intracoronarios

Las mediciones de velocidad de flujo coronario se realizaron a unos 20 mm del *ostium* de la DA utilizando una guía Doppler de 0,014" (Flowire, Cardiometrics, Rancho Cordova, Estados Unidos) y la interfaz correspondiente (FloMap). Se indujo hiperemia coronaria mediante infusión de 140 µg/kg/min de adenosina en la vena femoral durante 2 min. Como la DA estaba libre de estenosis, se consideraron las mediciones de presión en el catéter guía como equivalentes a las de presión intracoronaria.

Para realizar el cálculo de índices de función microcirculatoria derivados de la relación entre presión y velocidad de flujo coronario, se realizó un registro digital del ECG, la presión aórtica y la velocidad de flujo utilizando un equipo externo, instalado a efectos del estudio, consistente en un conversor analógico-digital de 12 bits (DI-200 PGL, DataQ Instruments, Akron, Ohio, Estados Unidos) controlado por un programa específico (WinDaq 200, DataQ Instruments, Akron, Ohio) y un ordenador personal. La frecuencia de captura fue 125 Hz por canal. Se utilizaron los puertos analógicos de los distintos equipos para obtener señales de velocidad de flujo intracoronario instantáneas, presión y ECG. Tras el estudio se realizó un postprocesamiento de los registros obtenidos según el siguiente protocolo:

1. Selección de los datos correspondientes al estado de hiperemia máxima. Utilizando los programas WinDaq y Advanced Codas (DataQ Instr., Akron, Ohio) para la visualización gráfica del ECG, la presión y la velocidad de flujo registrados, se identificó el periodo de hiperemia máxima como aquel con velocidad intracoronaria más alta tras la infusión intravenosa de adenosina. Los datos correspondientes al intervalo de interés fueron transferidos a un ordenador para ulterior análisis.

2. Selección de datos correspondientes a la mesotelediástole. Utilizando el *software* de análisis estadístico y manejo de datos StatView® (Abacus Concepts, Inc.), se identificaron los intervalos de datos de presión y velocidad de flujo de interés para cada índice fisiológico. Para el cálculo de la pendiente de la relación presión-velocidad de flujo,



**Fig. 1.** Grabación digital de las señales de ECG, presión y velocidad de flujo coronario, que muestra la relación entre las últimas dos variables (ciclos presión / velocidad de flujo). Los puntos A y B representan el comienzo de la mesodiástole y el final de la telediástole, respectivamente. Los datos correspondientes a este segmento fueron utilizados para el cálculo de la pendiente de la relación diastólica presión-velocidad de flujo en hiperemia y la presión de flujo 0.

se obtuvieron datos correspondientes a la mesotelediástole en hiperemia, siguiendo la metodología descrita por Di Mario et al<sup>13</sup>.

3. Cálculo de la pendiente de la relación diastólica presión-velocidad de flujo (PRDPVFh). Mediante análisis de regresión lineal se estableció la pendiente de la relación entre presión y velocidad de flujo coronarios durante el intervalo reseñado (expresada por el término  $b$  en la expresión general  $y = a + bx$  de la ecuación de regresión, y en  $\text{cm/s/mmHg}$ ), así como el coeficiente de correlación  $r$  y el coeficiente de correlación al cuadrado o valor explicativo ( $r^2$ ), que expresan el grado de linealidad de la relación entre las mediciones de presión y velocidad de flujo en mesotelediástole (figs. 1 y 2).

4. Cálculo de la presión de flujo cero (P<sub>f0</sub>). Se realizó a partir de la regresión lineal realizada para calcular PRDPVFh, y es el valor de presión coronaria para el que el flujo es un valor = 0 (intersección de la recta de regresión con el eje de presión)<sup>13</sup> (figs. 1 y 2).

5. Cálculo de la reserva de velocidad de flujo coronaria (RVFC). Se realizó a partir del cociente velocidad de flujo media en hiperemia / velocidad de flujo media basal.

6. Cálculo del índice de resistencia microcirculatoria (IRM). Se realizó a partir del cociente

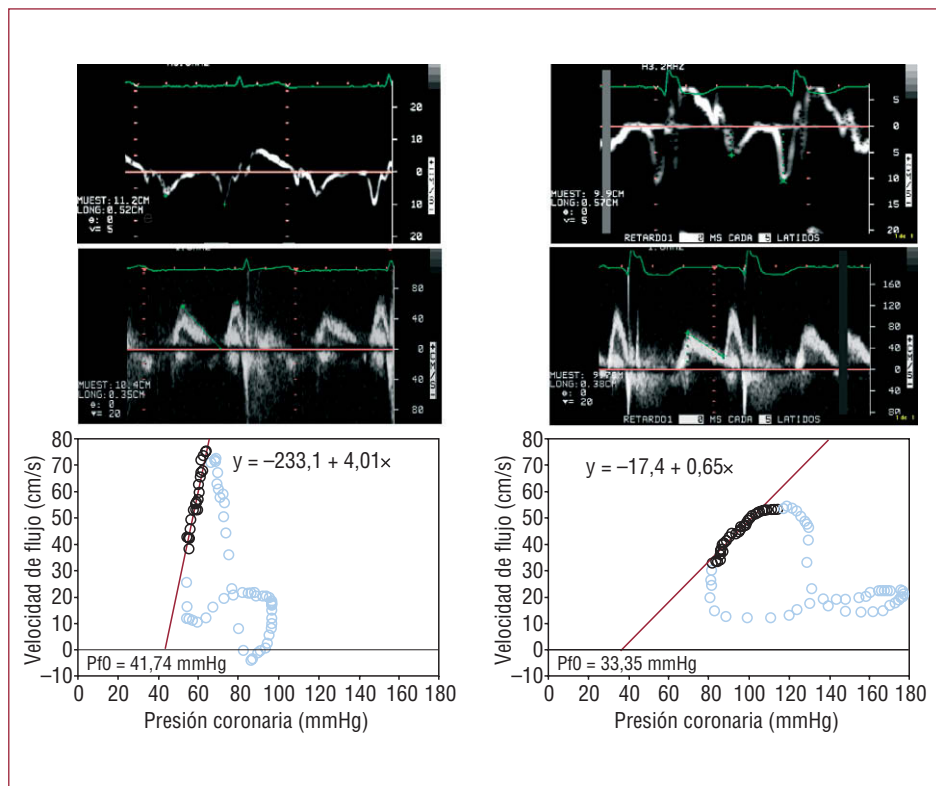
presión media / velocidad de flujo media, registradas durante hiperemia en tres ciclos cardiacos consecutivos<sup>14,15</sup>.

### Ecografía intracoronaria y cuantificación del volumen de la placa de ateroma

Se utilizaron catéteres de ecografía intracoronaria (IVUS) de 40 MHz con rotación mecánica (Atlantis, Boston Scientific Corporation, Sunnyvale, California) y desplazamiento a 0,5 mm/s. Las imágenes fueron digitalizadas y analizadas cuantitativamente (EchoScan, Tomtec, Unterchleissheim, Alemania), con mediciones cada 0,3 mm en los 20 mm proximales de la rama DA. Se calcularon separadamente las áreas y los volúmenes totales del vaso y de la placa de ateroma, así como el porcentaje de estenosis de área resultante.

### Evaluación ecocardiográfica de la función ventricular sistólica y diastólica

Antes del estudio intracoronario se realizó un estudio ecocardiográfico completo utilizando dos sistemas comercialmente disponibles (Hewlett-Packard 5500 y ENVISOR Philips). La estimación



**Fig. 2.** Registros gráficos del estudio Doppler convencional y tisular y representación gráfica de la relación presión / velocidad de flujo intracoronaria en dos pacientes (izquierda y derecha). Las mediciones de presión y flujo correspondientes a la mesotelediástole se representan en negro y la recta de regresión obtenida en el análisis de regresión lineal, en rojo. El coeficiente beta de la ecuación de regresión corresponde a la pendiente de la relación diastólica presión-velocidad de flujo en hiperemia (PRDPVfh); una menor pendiente se corresponde con menor conductancia coronaria (mayor afección microcirculatoria). El punto de intercepción de dicha recta con el eje de valores de presión corresponde a Pf0. A la izquierda se presentan gráficas obtenidas en uno de los pacientes estudiados con los siguientes valores:  $E/e' = 6,8$ ;  $E/A = 0,67$ ;  $PRDPVfh = 2,2$  cm/s/mmHg;  $Pf0 = 41,74$  mmHg. Los registros situados a la derecha, correspondientes a un paciente con mayor deterioro de la FDVI y con un estado microcirculatorio más alterado, muestran los siguientes valores:  $E/e' = 15,46$ ;  $E/A = 0,5$ ;  $PRDPVfh = 0,65$  cm/s/mmHg;  $Pf0 = 33,35$  mmHg.

de diámetros ventriculares izquierdos, engrosamiento de la pared y fracción de eyección se realizó siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Americana de Ecocardiografía<sup>16</sup>. En todos los pacientes se valoró la FDVI combinando técnicas Doppler convencionales y de Doppler tisular.

Utilizando Doppler pulsado y localizando el volumen de muestra a la altura de la punta de los velos de la válvula mitral en diástole, se realizaron registros de la velocidad del flujo transmitral precoz (E) y del flujo transmitral tardío (A) a una velocidad de 100 mm/s. Se calculó además el tiempo de desaceleración de la onda E (TDE), el tiempo de relajación isovolumétrica (TRVI) y la relación E/A. Se obtuvo el promedio de tres mediciones consecutivas. Para el cálculo de la velocidad de desplazamiento del anillo mitral ( $e'$ ) se utilizó la proyección apical de cuatro cámaras, localizando el volumen de muestra del Doppler pulsado (2 mm) en la porción septal del anillo mitral. Se midió el pico de velocidad diastólica temprana ( $e$ ) para el cálculo de la relación  $E/e'$ .

### Análisis estadístico

Las variables continuas se expresaron como media aritmética  $\pm$  desviación estándar y las categóricas, en porcentajes. Se utilizó el test de Kolmogorov-Smirnov para comprobar la distribución normal de los valores continuos. La relación

entre variables continuas se obtuvo mediante análisis de regresión lineal simple con cálculo del coeficiente de Pearson. Un valor de  $p < 0,05$  se consideró estadísticamente significativo.

## RESULTADOS

### Población del estudio

Se incluyó inicialmente a un total de 17 pacientes diabéticos, y después se excluyó a 4 por una calidad deficiente del registro digital de parámetros fisiológicos. Se discuten a continuación los datos correspondientes a los 13 pacientes restantes.

La tabla 1 muestra las características basales de los pacientes. El 92% tenía DM2 diagnosticada

**TABLA 1. Datos demográficos y variables clínicas**

Edad (años)	60 $\pm$ 10
Varones	10 (77%)
Tabaquismo activo	3 (23%)
Dislipemia	8 (61%)
Hipertensión arterial en tratamiento	8 (61%)
Frecuencia cardíaca (lat/min)	72 $\pm$ 5,14
PTDVI (mmHg)	15,95 $\pm$ 3,9
Creatinina sérica (g/dl)	0,91 $\pm$ 0,29
Aclaramiento de creatinina (ml/min)	106,3 $\pm$ 26,23

PTDVI: presión telediastólica del ventrículo izquierdo.

**TABLA 2. Datos ecocardiográficos de las funciones sistólica y diastólica**

FEVI (%)	66,15 ± 7,67
Masa indexada (g/m <sup>2</sup> )	113 ± 15
Espesor relativo	0,45 ± 0,83
Trastornos de la contractilidad miocárdica regional (%)	5 (38)
Velocidad pico onda E (cm/s)	67,62 ± 15,53
Velocidad pico onda A (cm/s)	81,46 ± 28,41
Relación E/A	0,92 ± 0,38
Tiempo de relajación isovolumétrica (ms)	122 ± 18
Tiempo de desaceleración onda E (ms)	162 ± 15
Velocidad pico onda e septal tisular (cm/s)	7,12 ± 1,92
Relación E/e'	9,9 ± 2,8

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo (método Simpson).

8 ± 3 años antes; 4 (30%) recibían tratamiento con insulina. El aclaramiento renal (Cockcroft Gault) fue de 105,3 ± 26,23 ml/min. Se documentó una media de glucohemoglobina del 7,23% ± 1,12%.

### Valoración de la función sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo

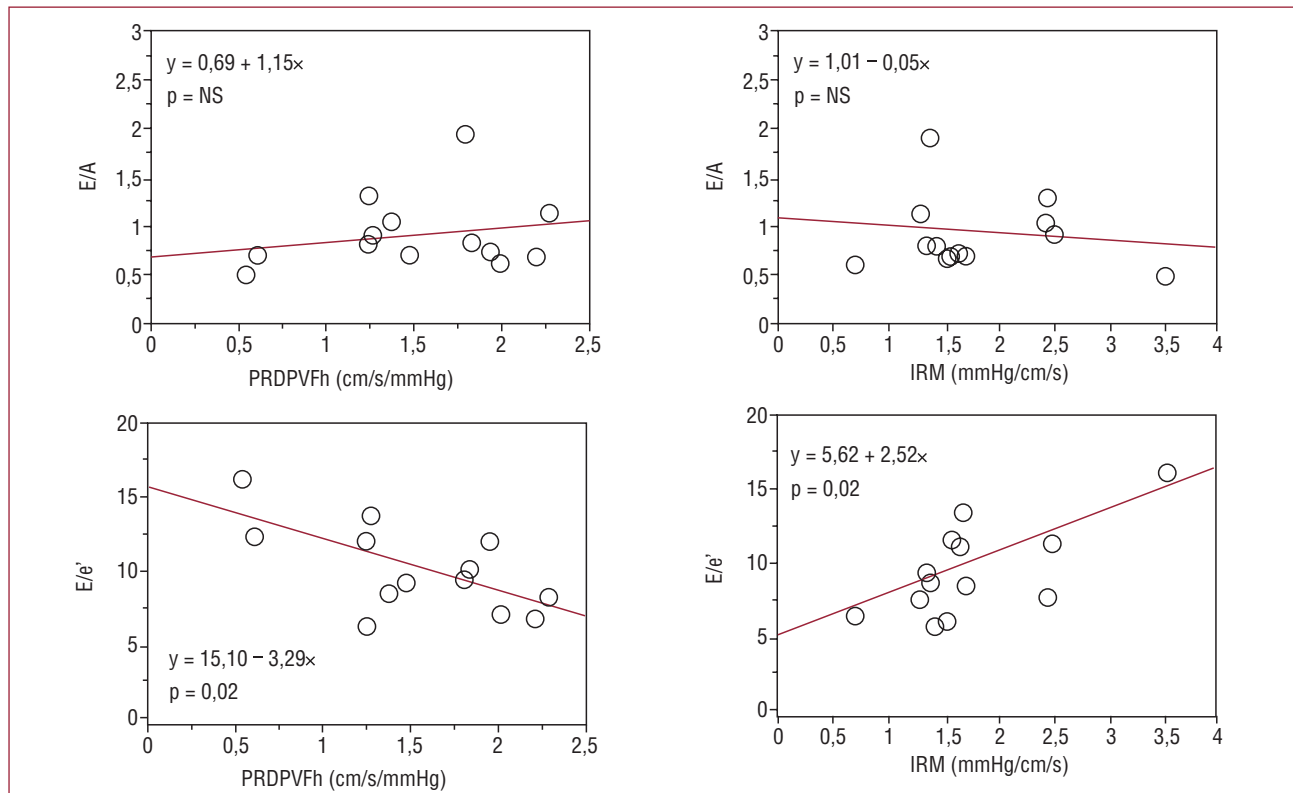
La tabla 2 muestra los datos de la función ventricular izquierda. A pesar de que el 38% de la muestra analizada mostró alteraciones menores de

**TABLA 3. Mediciones intracoronarias**

Mediciones fisiológicas (presión y velocidad de flujo)	
Velocidad basal (cm/s)	24,65 ± 9,92
Velocidad en hiperemia (cm/s)	53,45 ± 13,9
Presión media aórtica (mmHg)	96,01 ± 18,45
Índice de resistencia coronaria (mmHg/cm/s)	1,93 ± 0,74
Reserva de velocidad de flujo coronario	2,32 ± 0,56
Conductancia coronaria (cm/s/mmHg)	1,56 ± 0,5
Presión de flujo cero (mmHg)	40,41 ± 10,66
Mediciones con ecografía intracoronaria	
Diámetro de vaso (mm)	5,05 ± 0,64
Diámetro luminal (mm)	3,86 ± 0,59
Área del vaso (mm <sup>2</sup> )	20,35 ± 4,82
Área luminal (mm <sup>2</sup> )	11,73 ± 4,02
Área de placa (mm <sup>2</sup> )	8,39 ± 2,2
Volumen del vaso (μl)	438,95 ± 161,2
Volumen luminal (μl)	259,61 ± 119,05
Volumen de placa (μl)	179,34 ± 57,48

Los diámetros y las áreas corresponden al promedio de las mediciones obtenidas en los 20 mm analizados con IVUS.

la contractilidad miocárdica regional, todos los pacientes mostraron una función ventricular general conservada. De forma semicuantitativa, el 92% de los pacientes mostraron algún grado de disfunción diastólica, y el trastorno de relajación o disfunción diastólica de grado I fue el más frecuente.



**Fig. 3.** Análisis de regresión lineal de los dos índices Doppler de función diastólica utilizados (cocientes E/A y E/e') y de hemodinámica microcirculatoria—pendiente de la relación diastólica presión-velocidad de flujo en hiperemia (PRDPVf) e índice de resistencia microcirculatoria (IRM)— en la población de estudio.

**TABLA 4. Relación entre parámetros ecocardiográficos de función diastólica y mediciones intracoronarias**

	Relación E/A		Relación E/e'	
	r	p	r	p
Reserva de flujo coronario	0,07	NS	0,44	NS
Presión de flujo cero (mmHg)	0,27	NS	0,08	NS
Índice de resistencia (mmHg/cm/s)	-0,10	NS	0,62	0,02
Conductancia coronaria (cm/s/mmHg)	0,21	NS	-0,64	0,02
Area de placa media (mm <sup>2</sup> )	0,34	NS	0,30	NS
Volumen de placa media (μl)	0,01	NS	0,07	NS

### Valoración de los índices de microcirculación coronaria y relación con la función diastólica del ventrículo izquierdo

La tabla 3 muestra los datos relativos a los índices de función microcirculatoria. Se estimó un excelente coeficiente de determinación ( $r^2 = 0,84 \pm 0,1$ ) que garantizaba la linealidad de la relación entre presión aórtica y velocidad de flujo intracoronaria en mesotelediástole necesaria para calcular PRDPVFh y Pf0.

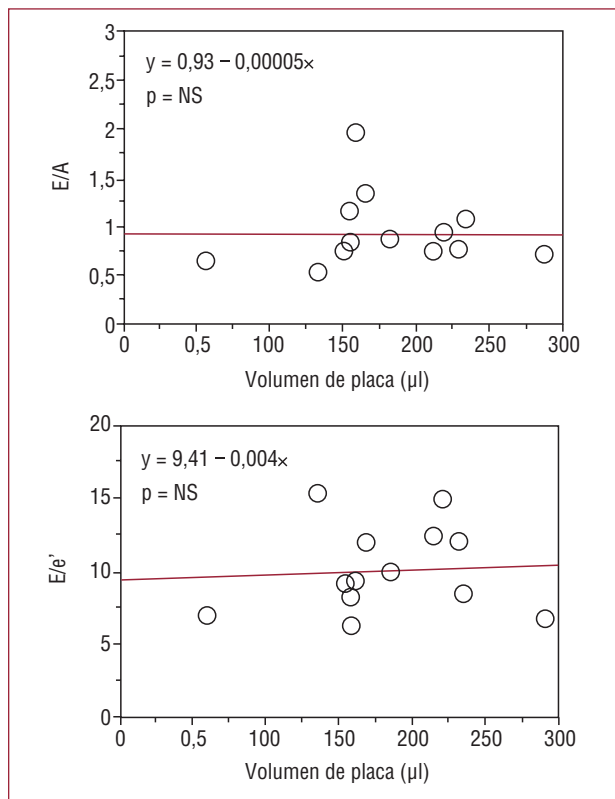
En la tabla 4 se muestra el resultado de la regresión lineal entre los índices de función microcirculatoria y FDVI. Se documentó una correlación positiva y estadísticamente significativa entre relación E/e' e IRM, mientras que la PRDPVFh mostró una correlación significativa e inversamente proporcional con la relación E/e (fig. 3). Por el contrario, el análisis de regresión no mostró relación entre dichos índices y la función diastólica estimada mediante la relación E/A. Los índices RVFC y Pf0 no mostraron correlación estadísticamente significativa con ninguno de los índices de FDVI.

### Valoración de la carga de ateroma coronario y su relación con la función diastólica del ventrículo izquierdo

La tabla 3 muestra los datos de ateromatosis coronaria estimada por IVUS. Pese a que la angiografía no mostraba estenosis evidentes, todos los pacientes tenían ateromatosis, con área de placa promedio y volumen de ateroma de  $8,57 \pm 1,55$  mm<sup>2</sup> y  $184,7 \pm 48,95$  μl, respectivamente. En el análisis de regresión no se documentó una relación estadísticamente significativa entre los parámetros de ateromatosis y FDVI (tabla 4 y fig. 4).

## DISCUSIÓN

El presente estudio documentó en la población de pacientes diabéticos estudiados la existencia de relación entre las alteraciones de la FDVI y de la



**Fig. 4.** Análisis de regresión lineal de los dos índices Doppler de función diastólica utilizados (cocientes E/A y E/e') y el volumen de ateroma en los 20 mm proximales de la descendente anterior.

microcirculación y la posible falta de relación entre carga ateroesclerótica y FDVI. Dado que la complejidad del estudio motivó la inclusión de un pequeño número de pacientes, nuestras observaciones pretenden fundamentalmente generar hipótesis con utilidad en futuros estudios.

Hemos relacionado en pacientes con DM la FDVI con dos elementos diferenciados de la circulación coronaria: los vasos epicárdicos y la microcirculación. Las consecuencias de la DM en estos dos compartimentos vasculares coronarios son de distinta índole. En los primeros predomina la formación de ateroma<sup>3</sup>, que causa obliteración luminal, trombosis de repetición, embolización distal y microinfartos clínicamente silentes<sup>9</sup>. La afección microcirculatoria, resultante del efecto tóxico intrínseco y de la formación de radicales libres asociados a la hiperglucemia persistente, puede manifestarse como disfunción endotelial, engrosamiento arteriolar, rarefacción capilar o fibrosis miocárdica perivascular<sup>2-4,6,7</sup>. Siendo fundamentalmente intramiocárdica, la microcirculación coronaria puede verse afectada además por la compresión extravascular secundaria a aumentos de la presión intersticial o tisular<sup>17</sup>. La aproximación metodológica al estudio diferenciado de estos procesos, que constituye

uno de los aspectos originales de nuestro trabajo, precisa una exposición detallada, que realizaremos a continuación.

### **Relación entre función diastólica del ventrículo izquierdo y microcirculación coronaria**

Los estudios previos sobre microcirculación coronaria en la DM se han realizado fundamentalmente en el marco teórico de la RVFC<sup>5,18,19</sup>, valorada también con ecocardiografía transtorácica<sup>5,20</sup>. La RVFC presenta importantes limitaciones relacionadas con su uso: la primera estriba en su dependencia de una determinación de un flujo coronario de referencia basal, que puede estar alterada incluso por la propia DM<sup>21,22</sup>; la segunda radica en no utilizar selectivamente el flujo diastólico coronario, dominante en la perfusión ventricular izquierda<sup>23,24</sup>. Este hecho puede hacerla susceptible de interferencias por fenómenos sistólicos<sup>24-26</sup>. Por todo ello hemos utilizado índices de función microcirculatoria derivados de la relación entre presión y flujo coronarios, ampliamente utilizados en fisiología experimental<sup>21,23,27</sup>. Como contrapartida a sus ventajas metodológicas, tienen el inconveniente de mayor complejidad y ausencia de sistemas comercialmente disponibles.

Aunque tanto la PRDPVfH como el IRM utilizados se calculan a partir de la presión y el flujo coronarios, conviene subrayar las diferencias existentes entre ambos índices. La PRDPVfH o conductancia coronaria<sup>13,28</sup> se calcula con base en la linealidad de la relación entre presión y velocidad de flujo en la mesotelediástole, fase del ciclo cardíaco en que la resistencia se mantiene relativamente estable. Se evita así tanto la falta de linealidad protodiastólica (que resulta de cambios en la capacitancia) como el flujo sistólico, con lo que se supera las limitaciones de la RVFC ya comentadas<sup>29</sup>. El IRM resulta más sencillo de obtener pero, a diferencia de la PRDPVfH, proporciona una estimación general, menos específica, de la resistencia coronaria durante todo el ciclo cardíaco<sup>14,15</sup>. Otro índice utilizado en nuestro estudio es la Pf0, un parámetro procedente de la fisiología experimental<sup>30-32</sup> que se ha aplicado en el campo clínico<sup>33,34</sup>. La Pf0 se define como el valor de presión intracoronaria, más alto que el de la presión venosa central, por debajo del cual se interrumpe el flujo coronario. Este fenómeno ha sido atribuido a fenómenos de cascada vascular<sup>31</sup> o de capacitancia intramiocárdica<sup>32</sup> y, a efectos prácticos, puede entenderse como la presión intersticial e intramiocárdica ejercida contra la microcirculación en diástole. Proporcionaría, por lo tanto, información específica sobre trastornos microcirculatorios secundarios a compresión extravascular diastólica.

### **Índices ecocardiográficos de función diastólica y microcirculación coronaria**

La ecocardiografía Doppler se ha convertido en el método más utilizado para la valoración de la FDVI<sup>10-12</sup> y es de particular utilidad en la cardiopatía diabética<sup>10</sup>. El cociente de flujos diastólicos transmitrales precoz y tardío (E/A) es uno de los primeros índices desarrollados para valorar la FDVI, pero su dependencia de las condiciones de precarga ventricular limita su utilidad en la práctica clínica<sup>10,15,17</sup>, especialmente en casos de disfunción diastólica de grado intermedio con patrón de seudonormalización<sup>35</sup>. La introducción de la velocidad pico del anillo mitral en protodiástole (e'), estimada mediante Doppler tisular pulsado como sustituto del flujo transmitral precoz A (cociente E/e'), ha permitido estimar la FDVI con mayor independencia de la precarga ventricular<sup>10,36</sup>.

Nuestro estudio documentó una relación estadísticamente significativa entre el cociente E/e' y los valores de PRDPVfH e IRM. Ello respaldaría la hipótesis de que la microcirculación coronaria está afectada en los estadios iniciales de disfunción diastólica asociada en pacientes con DM. El hecho de que sólo se estableciese una relación estadísticamente significativa entre el índice E/e' y no con el E/A podría deberse a la mayor sensibilidad y la independencia de la precarga ventricular ya reseñados y haría recomendable considerar la utilización del E/e' en futuros estudios relacionados con la FDVI y la microcirculación coronaria.

### **Relación entre el patrón de ateromatosis coronaria y los índices ecocardiográficos de disfunción diastólica**

Los trabajos sobre la relación entre enfermedad aterosclerótica y disfunción diastólica basados en la evidencia angiográfica de aterosclerosis coronaria pueden subestimar el grado de ateromatosis debido al remodelado compensador coronario asociado a la aterogénesis<sup>37</sup>. En el presente estudio hemos utilizado la ecografía intracoronaria como la técnica óptima para valorar el grado de ateromatosis en el paciente diabético<sup>38</sup>. Nuestro análisis no encontró una correlación significativa entre el patrón de ateromatosis coronaria evaluado por IVUS y los índices ecocardiográficos de función diastólica.

### **Limitaciones del estudio**

El carácter invasivo y la complejidad del estudio hacen que el número de pacientes analizados sea pequeño, lo que impone limitaciones a la realización de análisis multivariable. Los pacientes estudiados presentaban un grado variable de disfunción

diastólica. Si bien el cálculo de la carga aterosclerótica se restringió al tercio proximal de la rama descendente anterior, cabe considerar que un análisis más extenso de la aterosclerosis coronaria (p. ej., ramas pequeñas) podría mostrar alguna relación con la función diastólica. Cabe considerar que un análisis más extenso del patrón de aterosclerosis coronaria podría mostrar alguna relación entre la extensión de la aterosclerosis y la función diastólica. Se ha señalado que la extrapolación de la PfO a partir de una regresión lineal puede estar limitada por la existencia de una relación curvilínea en la gama baja de presión intracoronaria<sup>12</sup>, una limitación difícil de superar con la tecnología actual y que no ha impedido que dicho índice haya sido utilizado por otros autores<sup>32,33</sup>.

## CONCLUSIONES

Los resultados del estudio respaldan la hipótesis de que en la DM la alteración de la FDVI obedece en parte a la enfermedad microcirculatoria en curso.

## BIBLIOGRAFÍA

- Galderisi M, Anderson KM, Wilson PW, Levy D. Echocardiographic evidence for the existence of a distinct diabetic cardiomyopathy (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol.* 1991;68:85-9.
- Mytas DZ, Stougiannos PN, Zairis MN, Foussas SG, Pyrgakis VN, Kyriazis IA. Diabetic myocardial disease: pathophysiology, early diagnosis and therapeutic options. *J Diabetes Complications.* 2009;23:273-82.
- Chilian WM. Coronary microcirculation in health and disease. Summary of an NHLBI workshop. *Circulation.* 1997;95:522-8.
- Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *N Engl J Med.* 2007;356:830-40.
- Brooks BA, Franjic B, Ban CR, Swaraj K, Yue DK, Celermajer DS, et al. Diastolic dysfunction and abnormalities of the microcirculation in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2008;10:739-46.
- Di Carli MF, Janisse J, Grunberger G, Ager J. Role of chronic hyperglycemia in the pathogenesis of coronary microvascular dysfunction in diabetes. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1387-93.
- Hammes HP. Pathophysiological mechanisms of diabetic angiopathy. *J Diabetes Complications.* 2003;17 Suppl 2:16-9.
- Frustaci A, Kajstura J, Chimenti C, Jakoniuk I, Leri A, Maseri A, et al. Myocardial cell death in human diabetes. *Circ Res.* 2000;87:1123-32.
- Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, Weber DK, Malcom GT, Smialek J, et al. Healed plaque ruptures and sudden coronary death: evidence that subclinical rupture has a role in plaque progression. *Circulation.* 2001;103:934-40.
- Galderisi M. Diastolic dysfunction and diabetic cardiomyopathy evaluation by Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:1548-51.
- Lee M, Gardin JM, Lynch JC, Smith VE, Tracy RP, Savage PJ, et al. Diabetes mellitus and echocardiographic left ventricular function in free-living elderly men and women. The Cardiovascular Health Study. *Am Heart J.* 1997;133:36-43.
- García-Fernández MA, Azevedo J, Moreno M, Bermejo J, Pérez-Castellano N, Puerta P, et al. Regional diastolic function in ischaemic heart disease using pulsed wave Doppler tissue imaging. *Eur Heart J.* 1999;20:496-505.
- Di Mario C, Krams R, Gil R, Serruys PW. Slope of the hyperemic diastolic coronary flow velocity-pressure relation. A new index for assessment of the physiological significance of coronary stenosis in humans. *Circulation.* 1994;90:1215-24.
- Meuwissen M, Chamuleau SAJ, Siebes M, Schotborgh CE, Koch KT, De Winter RJ, et al. Role of variability in microvascular resistance on fractional flow reserve and coronary blood flow velocity reserve in intermediate coronary lesions. *Circulation.* 2001;103:184-7.
- Klauss V, Ackermann K, Henneke KH, Spes C, Zeitlmann T, Werner F, et al. Epicardial intimal thickening in transplant coronary artery disease and resistance vessel response to adenosine: a combined intravascular ultrasound and Doppler study. *Circulation.* 1997;96 Suppl 9:159-64.
- Quiñones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA. Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2002;15:167-84.
- Traverse JH, Chen Y, Crampton M, Voss S, Bache RJ. Increased extravascular forces limit endothelium-dependent and -independent coronary vasodilation in congestive heart failure. *Cardiovasc Res.* 2001;52:454-61.
- Pitkänen OP, Nuutila P, Raitakari OT, Rönnemaa T, Koskinen PJ, Iida H, et al. Coronary flow reserve is reduced in young men with IDDM. *Diabetes.* 1998;47:248-54.
- Nitenberg A, Valensi P, Sachs R, Dali M, Aptekar E, Attali JR. Impairment of coronary vascular reserve and Ach-induced coronary vasodilation in diabetic patients with angiographically normal coronary arteries and normal left ventricular systolic function. *Diabetes.* 1993;42:1017-25.
- Nemes A, Forster T, Geleijnse ML, Kutlyifa V, Neu K, Soliman OI, et al. The additional prognostic power of diabetes mellitus on coronary flow reserve in patients with suspected coronary artery disease. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;78:126-31.
- L'Abatte A, Sambucetti G, Haunsø S, Schneider-Eicke. Methods for evaluating coronary microvasculature in humans. *Eur Heart J.* 1999;20:1300-13.
- Wieneke H, Haude M, Ge J, Altmann C, Kaiser S, Baumgart D, et al. Corrected coronary flow velocity reserve: a new concept for assessing coronary perfusion. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:1713-20.
- Dole WP, Richards KL, Hartley CJ, Alexander GM, Campbell AB, Bishop SW. Diastolic coronary artery pressure-flow velocity relationships in conscious man. *Cardiovasc Res.* 1984;18:548-54.
- Meneveau N, Di Mario C, Gil R, De Jaegere P, De Feyter PJ, Roelandt J, et al. Instantaneous pressure-velocity relationship of the coronary flow, alternative to coronary reserve measurement: a feasibility study and reproducibility of the method. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 1993;86:975-85.
- Escaned J, Flores A, Cortés J, Alfonso F, Fernández R, Fernández-Ortiz A, et al. Influence of flow characteristics of the right and left coronary arteries on fractional flow reserve measurements. *Circulation.* 2000;102 Suppl II:639.
- Escaned J, Cortés J, Flores A, Goicolea J, Alfonso F, Hernández R, et al. Importance of diastolic fractional flow reserve and dobutamine challenge in physiologic assessment of myocardial bridging. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:226-33.
- Hoffman JI, Spaan JA. Pressure-flow relations in coronary circulation. *Physiol Rev.* 1990;70:331-90.
- Mancini GBJ, McGillem MJ, DeBoe SF, Gallagher KP. The diastolic hyperemic flow vs pressure relation: a new index



- of coronary stenosis severity and flow reserve. *Circulation*. 1989;80:941-50.
29. Cleary RM, Ayon D, Moore NB, DeBoe SF, Mancini GB. Tachycardia, contractility and volume loading alter conventional indexes of coronary flow reserve, but not the instantaneous hyperemic flow versus pressure slope index. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20:1261-9.
  30. Bellamy RF. Diastolic coronary artery pressure-flow relations in the dog. *Circ Res*. 1978;43:92-101.
  31. Permut S, Riley RL. Hemodynamic of collapsible vessels with tone: the vascular waterfall. *J App Physiol*. 1963;18:924-32.
  32. Spaan JA. Coronary diastolic pressure-flow relation and zero flow pressure explained on the basis of intramyocardial compliance. *Circ Res*. 1985;56:293-309.
  33. Shimada K, Sakanoue Y, Kobayashi Y, Ehara S, Hirose M, Nakamura Y, et al. Assessment of myocardial viability using coronary zero flow pressure after successful angioplasty in patients with acute anterior myocardial infarction. *Heart*. 2003;89:71-6.
  34. Ito H, Terai K, Iwakura K, Kawase I, Fujii K. Hemodynamics of microvascular dysfunction in patients with anterior wall acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2004;94:209-12.
  35. Lester SJ, Tajik AJ, Nishimura RA, Oh JK, Khandheria BK, Seward JB. Unlocking the mysteries of diastolic function: deciphering the Rosetta Stone 10 years later. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:679-89.
  36. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: a comparative simultaneous Doppler catheterization study. *Circulation*. 2000;102:1788-94.
  37. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*. 1987;316:1371-5.
  38. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Kalidindi S, Wolski K, Moon KW, Sipahi I, et al. Effect of diabetes on progression of coronary atherosclerosis and arterial remodeling: a pooled analysis of 5 intravascular ultrasound trials. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:255-62.