



Recibido: 19-02-2024  
Aceptado: 03-03-2025

# Cambios ultraestructurales en las mitocondrias de pacientes diabéticos sometidos a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea

*Ultrastructural changes in the mitochondria of diabetic patients undergoing cardiac surgery with extracorporeal circulation*

Dr. Pastor Luna-Ortiz,<sup>\*,‡</sup> Dra. Elizabeth Soria-Castro,<sup>\*,§</sup> Dr. Mauricio Soule-Egea,<sup>\*,¶,\*\*</sup>  
Dr. Mario Gómez-Sánchez,<sup>\*,¶,‡‡</sup> Dr. Martín Martínez-Rosas,<sup>||</sup> Téc. Rocío Torrico-Lavayen<sup>\*,§§</sup>

## Palabras clave:

mitocondrias cardíacas,  
cardiomiopatía diabética,  
insuficiencia cardíaca,  
disfunción mitocondrial.

## Keywords:

cardiac mitochondria,  
diabetic cardiomyopathy,  
heart failure, mitochondrial  
dysfunction.

**Citar como:** Luna-Ortiz P, Soria-Castro E, Soule-Egea M, Gómez-Sánchez M, Martínez-Rosas M, Torrico-Lavayen R. Cambios ultraestructurales en las mitocondrias de pacientes diabéticos sometidos a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea. Rev Mex Anestesiología. 2025; 48 (4): 225-228. <https://dx.doi.org/10.35366/121397>

**RESUMEN.** Los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) presentan mayor incidencia de enfermedad cardiovascular, en particular insuficiencia cardíaca (IC), como parte de la miocardiopatía diabética (MCD). Actualmente se reconoce que los trastornos en el metabolismo energético cardíaco tienen un papel fundamental en el desarrollo de la IC de la MCD. La disfunción mitocondrial de los cardiomiocitos podría explicar la patogénesis de la IC presente en esta enfermedad. Existen diversos estudios a nivel experimental de las alteraciones en la estructura y función mitocondrial en diversos tejidos de modelos animales que explican las alteraciones funcionales miocárdicas, sin embargo, existen pocos estudios en sujetos humanos. El objetivo de este trabajo fue estudiar los cambios ultraestructurales en las mitocondrias de los apéndices de la aurícula derecha del corazón de pacientes diabéticos operados de cirugía cardíaca con circulación extracorpórea. Los resultados muestran una disminución en el número de mitocondrias, así como su morfología, tamaño y distribución en las muestras de los pacientes con DM2 comparado con no diabéticos. Aunque este estudio demuestra claramente los cambios ultraestructurales mitocondriales, se requieren estudios adicionales que demuestren la disfunción mitocondrial en el corazón diabético.

**ABSTRACT.** Patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) have a higher incidence of cardiovascular disease, particularly heart failure (HF), as part of diabetic cardiomyopathy (DCM). It is now recognized that disorders in cardiac energy metabolism play a fundamental role in the development of HF from DCM. Mitochondrial dysfunction of cardiomyocytes could explain the pathogenesis of HF present in these patients. There are several experimental studies on alterations in mitochondrial structure and function in various tissues of animal models that explain myocardial functional alterations. However, there are few studies on human subjects. The objective of this work was to study the ultrastructural changes in the mitochondria of the appendages of the right atrium of the heart of diabetic patients undergoing cardiac surgery with extracorporeal circulation. The results show a decrease in the number of mitochondria, as well as their morphology, size, and distribution in samples from patients with T2DM compared to non-diabetics. Although this study demonstrates mitochondrial ultrastructural changes, functional studies are required to demonstrate mitochondrial dysfunction in the diabetic heart.

\* Instituto Nacional de  
Cardiología Ignacio  
Chávez. México.

‡ Departamento de  
Farmacología.  
ORCID:  
0009-0005-8520-0216

§ Departamento de Patología.  
ORCID:  
0000-0001-8050-1961

¶ Departamento de Cirugía.  
|| Departamento de Fisiología.

ORCID:  
0000-0001-5687-0345

\*\* ORCID:  
0009-0001-7815-7820

‡‡ ORCID:  
0000-0002-4229-9683

§§ Departamento de Patología.

## Correspondencia:

**Dr. Martín Martínez-Rosas**

**E-mail:** martin.martinez@  
cardiologia.org.mx

## Abreviaturas:

DM2 = diabetes mellitus tipo 2  
HbA1c = hemoglobina glucosilada  
IC = insuficiencia cardíaca  
MCD = miocardiopatía diabética

## INTRODUCCIÓN

Los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) presentan mayor incidencia de enfermedad cardiovascular. En 1972, Rubler y colabo-



radore<sup>(1)</sup> describieron cuatro pacientes con DM2 que padecían insuficiencia cardíaca (IC) con arterias coronarias normales y sin otras patologías relacionadas con la IC. Diversos estudios confirman que en pacientes con DM2 persiste un mayor riesgo de desarrollar IC como parte de la «miocardiopatía diabética» (MCD)<sup>(2,3)</sup>. Los mecanismos fisiopatológicos de esta complicación no se han descrito completamente, pero es reconocido que los trastornos en el metabolismo energético cardíaco presentes en la DM2 desempeñan un papel fundamental. En la actualidad, se ha demostrado que la disfunción mitocondrial de los cardiomiocitos es un mecanismo central en la patogénesis de la IC de la MCD<sup>(3-6)</sup>. Existen pocos estudios acerca de la estructura y función mitocondrial cardíaca en sujetos humanos, probablemente debido a la dificultad para la obtención de muestras.

El objetivo de este trabajo fue estudiar los cambios ultraestructurales en las mitocondrias de los apéndices de la aurícula derecha del corazón de pacientes diabéticos operados de cirugía cardíaca con circulación extracorpórea en el Instituto Nacional de Cardiología «Ignacio Chávez» en la Ciudad de México.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se obtuvo el consentimiento informado de los pacientes previo a la realización de la cirugía de injerto de derivación de arteria coronaria o cirugía valvular, llevada a cabo con apoyo de circulación extracorpórea y paro cardiopléjico bajo hipotermia. Los datos clínicos de los pacientes se presentan en la *Tabla 1*.

Se conformaron dos grupos de estudio: 10 pacientes no diabéticos y 10 pacientes diabéticos. Los criterios de inclusión para el grupo de pacientes diabéticos fueron: diagnóstico clínico confirmado de diabetes mellitus y niveles de hemoglobina glucosilada (HbA1c) superiores a 6.1% con una evolución de más de 10 años. Se excluyeron del estudio aquellos pacientes con aurículas de tamaño aumentado,

antecedentes de arritmias o fracción de eyección ventricular izquierda inferior al 30%.

Obtención de las muestras de tejido

Después de realizar una esternotomía media y antes de iniciar la circulación extracorpórea, se colocó una sutura en bolsa de tabaco (jareta) en la orejuela auricular derecha para la inserción de la cánula venosa. Una muestra de tejido de la orejuela derecha fue disecada a partir de la parte superior de la sutura y fijada de inmediato por inmersión en glutaraldehído para su posterior transporte al laboratorio de microscopía electrónica.

Microscopía electrónica

Las muestras obtenidas de la orejuela auricular derecha se fijaron en una solución de glutaraldehído al 2.5% durante una hora y luego se almacenaron en solución tampón de cacodilato 0.1 M. Posteriormente, se sometieron a postfijación con tetróxido de osmio al 1% en tampón de cacodilato al 0.1 M, seguidas de una deshidratación progresiva en una serie de concentraciones crecientes de etanol. Las muestras fueron incluidas en Epon 812 (Electron Microscopy Sciences) y se realizaron cortes ultrafinos de 60 nm de espesor utilizando un microtomo RMC Ultracut. Estos cortes fueron montados en rejillas de cobre y contrastados con acetato de uranilo y citrato de plomo antes de su evaluación histológica mediante un microscopio electrónico JEM-1011 (JEOL Ltd, Tokio, Japón) a 60 kV.

RESULTADOS

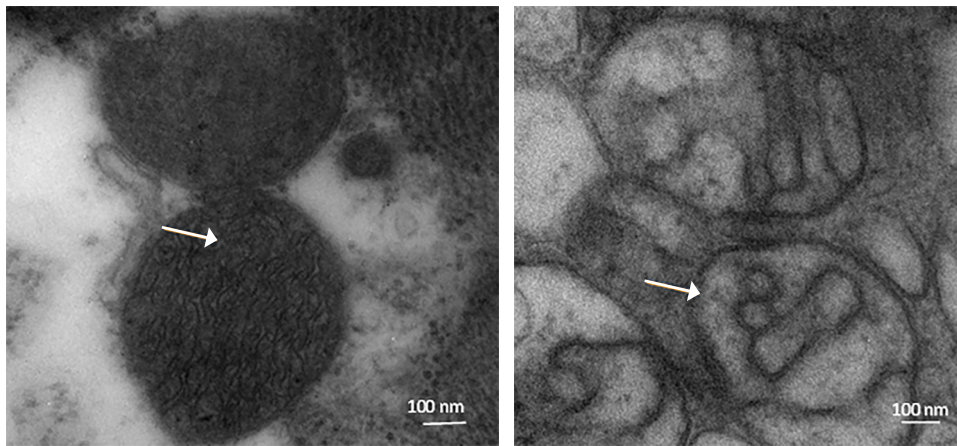
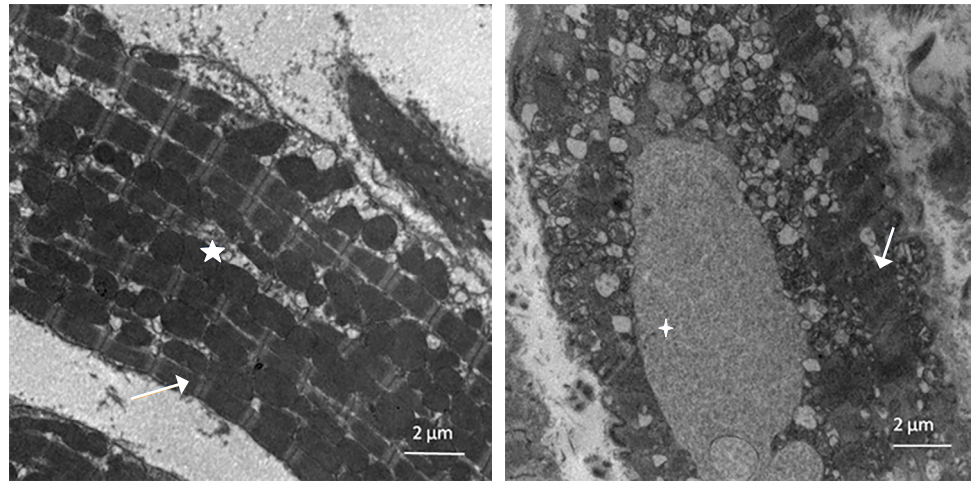
En las imágenes obtenidas por microscopía electrónica de transmisión de secciones de tejido auricular de los sujetos del grupo control se observaron mitocondrias que se presentan en gran número

Tabla 1: Características clínicas de pacientes diabéticos y no diabéticos.

| No diabéticos |           |             |           | Diabéticos |           |                 |                |
|---------------|-----------|-------------|-----------|------------|-----------|-----------------|----------------|
| Edad          | Sexo      | Diagnóstico | Cirugía   | Edad       | Sexo      | Diagnóstico     | Cirugía        |
| 56            | Masculino | CI          | REVASC    | 59         | Femenino  | DLAo + DLM + IT | Triple válvula |
| 57            | Femenino  | E. Ao       | Prótesis  | 52         | Masculino | CI              | REVASC         |
| 41            | Masculino | CI          | REVASC    | 42         | Femenino  | E. Ao           | Prótesis       |
| 67            | Masculino | CI          | REVASC    | 71         | Femenino  | CI + IM         | REVASC         |
| 65            | Masculino | E. Ao       | CVA       | 62         | Femenino  | CI              | REVASC         |
| 48            | Femenino  | EM + IT     | CVM + VT  | 62         | Femenino  | E. Ao           | CVA            |
| 22            | Masculino | E. Ao       | CVA       | 59         | Femenino  | DLAo            | Prótesis       |
| 59            | Femenino  | E. Ao + CI  | Prótesis  | 46         | Masculino | CI              | REVASC         |
| 46            | Femenino  | DLAo        | CVA + CVM | 61         | Femenino  | E. Ao           | CVA            |
| 36            | Masculino | DLM + EM    | Prótesis  | 59         | Femenino  | Disf. VM        | CVM + VT       |

CI = cardiopatía isquémica, E.Ao = estenosis aórtica, CVA = cambio de válvula aórtica, CVM = cambio de válvula mitral, DLAo = doble lesión aórtica, DLM = doble lesión mitral, EM+IT = estenosis mitral e insuficiencia de tricúspide, IM = insuficiencia mitral, REVASC = revascularización, VM = válvula mitral, VT = válvula tricúspide.

**Figura 1:** Imágenes representativas de microscopía electrónica de transmisión de secciones de tejido auricular de pacientes controles y diabéticos (barra = 2  $\mu$ m). **A)** Muestra control se observa continuidad del sarcómero con abundantes mitocondrias electrón densas conservadas en tamaño y contenido (la flecha indica una sarcómera y el asterisco, una mitocondria). **B)** En la muestra del paciente con diabetes mellitus tipo 2 se observa una depleción de la densidad mitocondrial y una alteración en su distribución. Existe una discontinuidad y acortamiento del sarcómero (flecha) y las mitocondrias se observan edematizadas y desordenadas; el grado de edematización es variable, lo que determina tamaños variables dentro de la sarcómera.



**Figura 2:** Imágenes aumentadas de las mitocondrias obtenidas con microscopía electrónica de tejido auricular de un paciente no diabético **(A)** y de un paciente con diabetes **(B)** (barra = 100 nm). Las mitocondrias de la muestra control presentan tamaño normal con electrodensidad y crestas conservadas. Las mitocondrias del paciente con diabetes mellitus tipo 2 presentan edematización y pocas crestas. Las crestas que permanecen presentan forma tubular, la flecha muestra una zona donde se pierde la continuidad de las membranas mitocondriales.

y distribuidas de forma heterogénea y de tamaño variable (*Figura 1A*). Las mitocondrias intermiofibrilares se observaron pequeñas y abundantes. En la imagen de tejido auricular de un paciente con DM2 de la *Figura 1B*, se observa un desarreglo del sarcómero que no permite distinguir entre los grupos de las mitocondrias. Las mitocondrias se observan con un tamaño aumentado y en algunas no se observan crestas tubulares, o incluso presentan vaciamiento del contenido citoplasmático. Estos detalles se observan mejor en las imágenes aumentadas de la *Figura 2*.

## DISCUSIÓN

El análisis de la función, estructura y organización intracelular de las mitocondrias es importante para dilucidar el metabolismo energético y la transferencia de energía intracelular. Además, los estudios básicos y de orientación clínica que investigan la disfunción de órganos/tejidos/células en diversas enfermedades humanas, incluidas miopatías, lesiones por isquemia-reperfusión cardíaca/cerebral, enfermedades neurodegenerativas, cáncer, envejecimiento y DM2, requieren una

estimación precisa de la función de este organelo.

En este estudio reportamos cambios en la estructura de las mitocondrias de tejido auricular derecho del miocardio humano con DM2 de al menos 10 años de evolución en comparación con las muestras de pacientes no diabéticos. Estas alteraciones estructurales mitocondriales podrían desempeñar un papel importante en la disminución del consumo de oxígeno (actividad respiratoria) de las mitocondrias, lo cual ha sido reportado por otros autores en tejido muscular esquelético<sup>(5-7)</sup>. En este sentido, se ha encontrado disfunción mitocondrial en biopsias de músculo esquelético de pacientes con DM2 y con resistencia a la insulina<sup>(8-16)</sup>.

Las células musculares contienen al menos dos poblaciones de mitocondrias: subsarcolémicas e intermiofibrilares<sup>(17)</sup>. Las subsarcolémicas son grandes y se encuentran ubicadas subyacentes a la membrana celular. Las intermiofibrilares están ubicadas entre los elementos contráctiles. La función de estas poblaciones se ha propuesto que es diferente: se propone que las subsarcolémicas aportan energía para los procesos de transporte de la membrana, mientras que las intermiofibrilares contribuyen más a la función contráctil<sup>(17)</sup>.

En nuestro estudio se encontraron diferencias en las mitocondrias intermiofibrilares de las muestras control comparadas con las de pacientes con DM2. En los pacientes diabéticos la disposición alterada del sarcómero hace casi imposible distinguir la distribución de las mitocondrias. Todas las muestras de pacientes con DM2 estudiadas muestran mitocondrias de tamaño aumentado, en algunas de ellas hay disminución de las crestas tubulares, así como una apariencia tubular de las crestas o el vaciamiento del contenido citoplasmático de las mitocondrias. Aunque estas características, la disminución del número de mitocondrias, la alteración de su estructura (menor número de crestas y edematización) y la alteración de su distribución demuestran cambios consistentes en los pacientes con DM2, no se puede afirmar que la función pudiera estar alterada, ya que se requiere un estudio que incluya un mayor número de pacientes. Este tipo de estudio se ha realizado para mitocondrias de músculo esquelético de pacientes con DM2<sup>(18,19)</sup> encontrándose alteraciones estructurales y funcionales. Reconocemos que otra limitación de nuestro estudio es la falta de datos que informen el índice de intercambio respiratorio en los pacientes, lo que nos permitiría cuantificar la utilización de los sustratos energéticos. Además de que se requiere un estudio del estado funcional mitocondrial en muestras de tejido auricular en este tipo de pacientes, sin embargo, los cambios estructurales observados sugieren un deterioro funcional de este organelo.

Una comprensión más profunda del papel de las mitocondrias en la función cardíaca normal, así como el estudio de sus alteraciones estructurales y funcionales en la DM2, nos proporcionará mayores conocimientos sobre la fisiopatología de la enfermedad y potencialmente el desarrollo de nuevas terapias dirigidas a la mitocondria que permitan recuperar la función contráctil miocárdica en la MCD.

## CONCLUSIÓN

En este estudio reportamos cambios en la estructura de las mitocondrias de tejido auricular del miocardio humano con DM2 en comparación con las de pacientes no diabéticos. Existen pocos estudios en sujetos humanos, probablemente por la dificultad para obtener muestras, por lo que este estudio representa un aporte a la caracterización de las alteraciones mitocondriales en el corazón diabético. Estas alteraciones mitocondriales encontradas podrían desempeñar un papel en su función respiratoria y en la producción de ATP, lo que podría ser parte de la patogénesis de la IC presente en la MCD, sin embargo, se requieren más estudios.

## AGRADECIMIENTOS

A la técnico Rocío Torrico Lavayen por su apoyo en el procesamiento de las muestras de tejido.

## REFERENCIAS

1. Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, Kumral T, Branwood AW, Grishman A. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol.* 1972;30:595-602. doi: 10.1016/0002-9149(72)90595-4.
2. Kim AH, Jang JE, Han J. Current status on the therapeutic strategies for heart failure and diabetic cardiomyopathy. *Biomed Pharmacother.* 2022;145:112463. doi: 10.1016/j.biopha.2021.112463.
3. Avagimyan A, Popov S, Shalnova S. The pathophysiological basis of diabetic cardiomyopathy development. *Curr Probl Cardiol.* 2022;47:101156. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2022.101156.
4. Marín-García J. Diabetes and cardiac mitochondria. In: Marín-García J. *Mitochondria and their role in cardiovascular disease.* 2013, pp. 387-399. Springer New York Heidelberg Dordrecht London. ISBN 978-1-4614-4598-2, ISBN 978-1-4614-4599-9 (eBook). doi: 10.1007/978-1-4614-4599-9.
5. Grubic RP, Planinic Z, Liberati Prso AM, Sikic J, Galic E, Rotkvic L. The mystery of diabetic cardiomyopathy: from early concepts and underlying mechanisms to novel therapeutic possibilities. *Int J Mol Sci.* 2021;22:5973. doi: 10.3390/ijms22115973.
6. Lin J, Duan J, Wang Q, Xu S, Zhou S, Yao K. Mitochondrial dynamics and mitophagy in cardiometabolic disease. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:917135.
7. Ong SB, Hausenloy DJ. Mitochondrial morphology and cardiovascular disease. *Cardiovasc Res.* 2010;88:16-29. doi: 10.1093/cvr/cvq237.
8. Kelley DE, He J, Menshikova EV, Ritov VB. Dysfunction of mitochondria in human skeletal muscle in type 2 diabetes. *Diabetes.* 2002;51:2944-2950.
9. Morino K, Petersen KF, Dufour S, et al. Reduced mitochondrial density and increased IRS-1 serine phosphorylation in muscle of insulin-resistant offspring of type 2 diabetic parents. *J Clin Invest.* 2005;115:3587-3593.
10. Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Garcia R, Shulman GI. Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2004;350:664-671.
11. Anderson EJ, Kypson AP, Rodriguez E, Anderson CA, Lehr EJ, Neuffer PD. Substrate-specific derangements in mitochondrial metabolism and redox balance in the atrium of the type 2 diabetic human heart. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:1891-1898.
12. Peterson LR, Herrero P, Schechtman KB, et al. Effect of obesity and insulin resistance on myocardial substrate metabolism and efficiency in young women. *Circulation.* 2004;109:2191-2196.
13. Dhalla NS, Takeda N, Rodriguez-Leyva D, Elimban V. Mechanisms of subcellular remodeling in heart failure due to diabetes. *Heart Fail Rev.* 2014;19:87-99.
14. Anderson EJ, Kypson AP, Rodriguez E, Anderson CA, Lehr EJ, Neuffer PD. Substrate-specific derangements in mitochondrial metabolism and redox balance in the atrium of the type 2 diabetic human heart. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:1891-1898.
15. Anderson EJ, Rodriguez E, Anderson CA, Thayne K, Chitwood WR, Kypson AP. Increased propensity for cell death in diabetic human heart is mediated by mitochondrial-dependent pathways. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011;300:H118-124.
16. Ritov VB, Menshikova EV, He J, Ferrell RE, Goodpaster BH, Kelley DE. Deficiency of subsarcolemmal mitochondria in obesity and type 2 diabetes. *Diabetes.* 2005;54:8-14. doi: 10.2337/diabetes.54.1.8.
17. Cogswell AM, Stevens RJ, Hood DA. Properties of skeletal muscle mitochondria isolated from subsarcolemmal and intermyofibrillar regions. *Am J Physiol.* 1993;264:C383-389.
18. Weksler-Zangen S. Is type 2 diabetes a primary mitochondrial disorder? *Cells.* 2022;11:1617.
19. Kuznetsov AV, Javadov S, Margreiter R, Hagenbuchner J, Ausserlechner MJ. Analysis of mitochondrial function, structure, and intracellular organization in situ in cardiomyocytes and skeletal muscles. *Int J Mol Sci.* 2022;23:2252.