

UN M

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS
QUÍMICAS**

TEMA DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

EVALUACIÓN Y CONTROL METABOLICO EN PACIENTES DIABETICOS (NO
INSULINODEPENDIENTES) TRATADOS CON SULFONILUREAS A TRAVES DE CONTROL
ESTADÍSTICO DE PROCESOS

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q.F.B. Raúl Lugo Villegas

Ciencias
Químicas

TUTOR: Dr. Mario González de la Parra





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

EVALUACIÓN Y CONTROL METABOLICO EN PACIENTES DIABETICOS (NO INSULINODEPENDIENTES) TRATADOS CON SULFONILUREAS A TRAVÉS DE CONTROL ESTADÍSTICO DE PROCESOS

Mario P
Diciembre 2, 2003
DR. MARIO GONZALEZ
DE LA PARRA YRIGOYEN
DIRECTOR DEL TRABAJO

Raúl Lugo V
Dic 02, 2003
Q.F.B. RAÚL LUGO VILLEGAS
SUSTENTANTE M
COORDINACION DEL
POSGRADO EN CIENCIAS
QUIMICAS

EVALUACIÓN Y CONTROL METABOLICO EN PACIENTES DIABETICOS (NO INSULINODEPENDIENTES) TRATADOS CON SULFONILUREAS A TRAVES DE CONTROL ESTADÍSTICO DE PROCESOS

OBJETIVOS:

- ▶ Aplicar el análisis de regresión lineal para clasificar la respuesta de pacientes adultos con Diabetes Mellitus tipo II al tratamiento con medicamentos hipoglucemiantes a base de sulfonilureas.
- ▶ Aplicar el control estadístico de procesos (gráficas de control) para la evaluación del autocontrol de los pacientes, así como, la efectividad del hipoglucemiante en dicho paciente.
- ▶ Seleccionar las gráficas de control más adecuadas para la vigilancia de los niveles de glucosa en sangre, tanto por parte del paciente como la de su médico.
- ▶ Explorar la posibilidad de la determinación de tiempo en que el paciente comienza a responder al tratamiento.

INTRODUCCIÓN:

DIABETES MELLITUS

Es de todos conocido el gran problema que presenta una enfermedad incurable (hasta el momento) como la diabetes Mellitus. La diabetes Mellitus comprende un grupo de síndromes caracterizados por hiperglucemia, metabolismo alterado de los lípidos, carbohidratos y proteínas y un mayor riesgo de complicaciones por enfermedades vasculares.¹

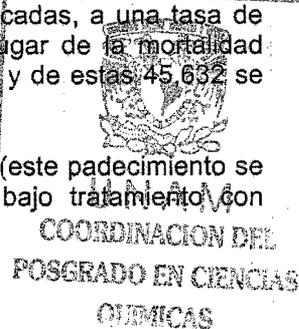
La clasificación actual de la diabetes mellitus se fundamenta más en criterios epidemiológicos y fisiopatológicos que en etiológicos, por lo que es posible que surjan modificaciones a medida que se conozca mejor la etiopatogenia de la enfermedad. Por ahora se reconocen cuatro clases, que son:³

1. Diabetes mellitus tipo I (dependiente de insulina).
2. Diabetes mellitus tipo II (no dependiente de insulina; asociada o no con la obesidad).
3. Diabetes gestacional.
4. Diabetes mellitus secundaria (intolerancia a la glucosa) a:
 - Enfermedad pancreática.
 - Disendocrinia (Cushing, tirotoxicosis, etc.).
 - Anormalidad del receptor de insulina (acantosis).
 - Trastornos genéticos.

La prevalencia de Diabetes continua en ascenso en todo el mundo. En 1985 se estimó que existían 30 millones de personas con diabetes y para 1995 esta cifra creció a 135 millones y para el año 2025 se calcula será de 300 millones. Los diez países con más casos en el mundo son por orden de frecuencia India, China, EUA, Rusia, Japón, Brasil, Indonesia, Pakistán, México y Ucrania, de continuar con esta tendencia México en el año 2025 ascenderá al séptimo lugar.²

En México, 8.2% de la población mexicana entre 20 y 69 años padece diabetes y cerca del 30% de los individuos afectados, desconoce que la tiene. Esto significa que en nuestro país existen más de cuatro y medio millones de personas enfermas, de las cuales poco más de un millón no han sido diagnosticadas. La mortalidad por diabetes ha mostrado un incremento sostenido durante las últimas décadas, a una tasa de 15.5 defunciones por 100,000 habitantes hasta llegar a ocupar en 1997 el tercer lugar de la mortalidad general y donde se ha mantenido hasta 1999 cuando ocurrieron 443,950 defunciones y de estas 45,632 se debieron a diabetes lo que representó un 10.3% de las defunciones.²

Esta investigación se enfoca solamente a los pacientes que presentan diabetes tipo II (este padecimiento se presenta en mayor proporción en la población mexicana) y que se encuentren bajo tratamiento con hipoglucemiantes orales de tipo de las sulfonilureas.



Los objetivos del tratamiento de la diabetes mellitus son lograr un control metabólico adecuado y prevenir el desarrollo de las complicaciones agudas y/o tardías. Para lograr estos objetivos, se cuenta con tres recursos terapéuticos, que son la dieta, el ejercicio, y los hipoglucemiantes orales y en caso de ser necesario la insulina.

El control de los pacientes que presentan diabetes Mellitus tipo II se realiza a partir de tres factores principales:

- **Farmacología^{1,3,4}**

El tratamiento farmacológico cuenta con dos alternativas, que son los hipoglucemiantes orales y la insulina. Por lo general, los diabéticos tipo II se controlan adecuadamente con dieta y ejercicio, pero cuando no se consigue se pueden utilizar medicamentos, los que sólo son auxiliares y no sustituyen la dieta ni el ejercicio. Uno de los agentes hipoglucemiantes disponibles y autorizados son las sulfonilureas, el mecanismo de acción de las sulfonilureas es complejo y comprende varios efectos, se cree que aumenta la producción de insulina, con incremento en el número de receptores y disminución de la producción hepática de glucosa. Por lo anterior, se les consideran acciones centrales y periféricas en el metabolismo de la glucosa.

- **Dieta^{1,3}**

La dieta es crucial en el manejo del diabético, pero resulta muy difícil conseguir que los pacientes participen satisfactoriamente, ya que se tiene que imponer una disciplina en la alimentación y con frecuencia se tienen que modificar hábitos alimentarios arraigados. La dieta que requiere un adulto con actividad física moderada está en relación con el peso corporal deseable que se calcula en 5% por abajo del peso ideal. Si el paciente tiene un sobrepeso, la dieta debe contener 15 a 20 calorías por kilo del peso deseable. En caso de encontrarse dentro del margen del peso se dan 25 calorías por kilo del peso deseable. En los niños se dan aproximadamente 100 calorías por kilo de peso para el primer año de edad, más 100 calorías por cada año de edad hasta los 10 años. Entre el 60 y el 90% de los pacientes que padecen diabetes mellitus tipo II presentan obesidad. En este grupo, la reducción de peso y la administración de una dieta baja en carbohidratos y calorías permite controlar la hiperglucemia en la mayoría de pacientes. En los pacientes no obesos se ha demostrado la efectividad de la dieta, de manera que ésta se considera crucial en el tratamiento.

La dieta del diabético debe tener, en términos generales, un contenido de proteínas de 0.8 g/kg/día; el 50% de las calorías incluyen carbohidratos y el 30% son grasas, pero con un límite máximo del 10% de estas últimas en forma de grasa de origen animal.

- **Ejercicio^{1,3}**

El paciente obeso puede perder peso por restricción calórica o por un incremento de la actividad física. Los beneficios del ejercicio en el paciente diabético se pueden señalar de la manera siguiente:

- a) Mejora la sensibilidad a la insulina tanto endógena como exógena.
- b) Propicia la pérdida de peso.
- c) Ayuda al mejor funcionamiento del sistema cardiovascular.

El ejercicio físico acarrea algunos riesgos, por lo que es conveniente hacer un examen médico completo, en particular la condición de los pies y el estado cardiovascular. Cuando el paciente es mayor de 40 años de edad, se hace una prueba de esfuerzo. La intensidad y el tipo de ejercicio varía de acuerdo con la condición física y las preferencias del paciente. Posiblemente los deportes más adecuados para el paciente diabético son aquellos que no implican contacto físico (trotar, caminar, ciclismo y natación). Se debe instruir cuidadosa y detalladamente al paciente para que reconozca síntomas de hipoglucemia. El ejercicio se hace una o dos horas después de los alimentos y por lo general basta con tres o cuatro sesiones por semana. Al seguir estos lineamientos se pueden evitar los riesgos potenciales del ejercicio, como son hipoglucemia, deshidratación, insuficiencia coronaria y agravamiento de una enfermedad articular degenerativa.

Cabe resaltar que no importando el o los tipos de factores que el paciente utilice para el autocontrol de su enfermedad es indispensable la supervisión por parte de su médico, ya que solo el podrá evaluar el éxito o fracaso de la terapia utilizada. Por lo anterior se hace énfasis en el vínculo estrecho que debe crearse entre médico y paciente.

CONTROL ESTADÍSTICO DE PROCESOS

Existe la necesidad de que tanto el paciente como el médico utilicen mecanismos alternativos para el monitoreo de los pacientes, es así, que es indispensable que se cuente con un equipo (glucómetro) para monitoreo diario de glucosa en sangre (capilar), aunado a herramientas para determinar los patrones (estructura de los datos), en cuanto al nivel de respuesta del paciente (favorable o desfavorable) al tratamiento.⁴

Si consideramos proceso como conjunto de elementos de entrada que se transforman en elementos de salida, el tratamiento y control diabético de los pacientes son los elementos de entrada y el valor de glucosa capilar son los elementos de salida por lo que se pueden utilizar técnicas de control estadístico de proceso para monitorear y corregir en caso de ser necesario las variables de entrada del proceso.

Como se menciona los objetivos de este estudio es que a partir de técnicas de control estadístico de procesos (en este caso por el tipo de datos se utilizan son: gráficas de control gráficas de datos individuales rango móvil, gráficas EWMA y gráficas de regresión)^{5,6,7} se obtenga información suficiente para:

1. Que el paciente pueda tener una herramienta que le indique cuando sus niveles de glucosa presentan una tendencia a subir y pueda corregirla controlando sus hábitos alimenticios. Esto representa no solo el control del padecimiento para el paciente, sino el inicio de una cultura de la diabetes que en México esta en desarrollo, es decir, el paciente se autoeduca al conocer cuales de sus hábitos alimenticios provocan un incremento en la concentración de glucosa y cuales le ayudan a mantener bajo control su padecimiento.
2. Que el médico utilice e interprete la información presentada por el paciente para obtener un control integral en su salud y pueda proporcionar información adicional para mejorar los tratamientos existentes contra esta enfermedad y proponer métodos alternativos de control.
3. Que este estudio sirva como base para encontrar un modelo matemático o estadístico que modele y ayude a predecir en que condiciones y bajo que factores el paciente presente riesgo de que sus niveles de glucosa lleguen a niveles peligrosos para su salud.

- **Gráficas de control.**^{5,6,7}

Las gráficas de control son métodos efectivos para presentar la información de los procesos. Se basan en el monitoreo, control, evaluación y análisis del proceso, para alcanzar un desempeño estable y predictivo del mismo. Son aplicables a cualquier proceso y nos indican cuando dejar solo el proceso y prevenir ajustes innecesarios. Los límites de control nos ayudan a predecir el futuro con experiencias del pasado.

Las gráficas de control sirven para detectar causas especiales (cualquier desviación de la variación del proceso debida a una o varias fuentes), es decir, un proceso que se encuentra bajo control estadístico solo presenta la variabilidad natural del propio proceso, sin embargo, aquel que se encuentra fuera de control estadístico presentará patrones que indican que existe una fuente de variación externa al proceso que esta influyendo en el resultado de la variable de respuesta a monitorear.

En el caso de los pacientes diabéticos si ya se encuentran "bajo control" clínico (dieta, ejercicio y medicamento en caso de ser necesario), debería presentar gráficas que indicaran que sus niveles de glucosa capilar se encuentren bajo control estadístico, sin embargo, al encontrar que se encuentran fuera de control esto puede deberse a falta de apego al tratamiento farmacológico, descuido en su dieta o interrupción de ejercicio, entre otros muchos factores, de aquí se desprende la utilidad de estas herramientas en el control metabólico de pacientes diabéticos.

Las partes comunes en las gráficas de control son:

- La línea central.
 - Se presenta como líneas continuas.
 - Esta dada por el valor medio de la característica de calidad.
- Límites de control.
 - Se presentan en pares (Límite de control superior (LCS) y límite de control inferior (LCI)).
 - Son señalados por líneas discontinuas.

- Representan la variabilidad del proceso.

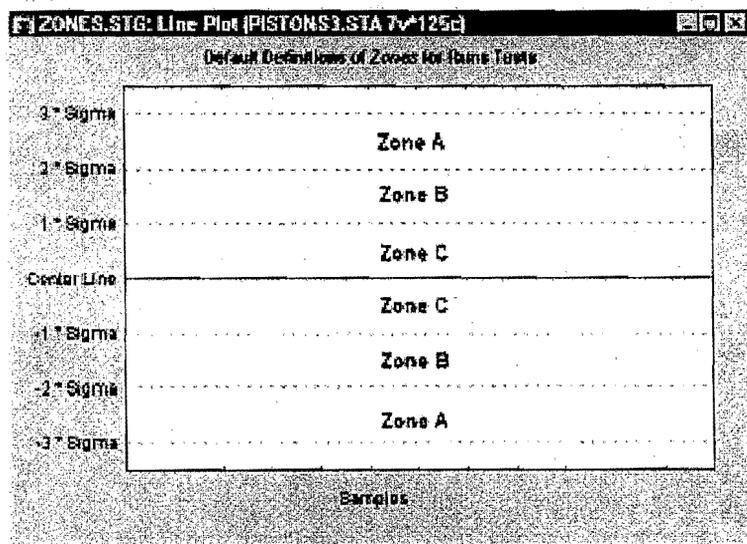
- Zonas.
 - a (cercana a los límites de control, representan el espacio entre $+2\sigma$ y $+3\sigma$ ó -2σ y -3σ).
 - b (intermedias, representan el espacio entre $+1\sigma$ y $+2\sigma$ ó -1σ y -2σ).
 - c (cercana a la línea central, representan el espacio entre $\pm 1\sigma$).

Si el proceso esta bajo control estadístico, su variabilidad es atribuible a causas comunes, es decir:

- Nunca deben existir puntos fuera de los límites de control.
- La mayoría de los puntos están cerca de la línea central unos cuantos puntos se acercan a los límites de control.
- La distribución de puntos sobre la gráfica debe ser de una manera aleatoria (patrón natural).

Si el proceso esta fuera de control estadístico, esto indica la presencia de causas especiales, que se pueden diagnosticar si existen:

- Puntos fuera de los límites de control.
- Dos de tres puntos consecutivos que se localicen en el mismo lado de la línea central en la zona a.
- Cuatro de cinco puntos consecutivos que se localicen en el mismo lado de la línea central en la zona b.
- Nueve puntos consecutivos que se localicen en el mismo lado de la línea central (en cualquiera de las tres zonas).
- Seis puntos o mas descendiendo o ascendiendo.
- Quince puntos consecutivos alternando arriba y abajo de la línea central localizados en la zona c.
- Patrones cíclicos tipo onda.



- **Gráficas de datos individuales rango móvil.**^{5,6,7}

En muchas situaciones el tamaño de la muestra utilizado para el control de procesos esta formado solo por un valor, por lo que en esos casos es útil la gráfica de control de datos individuales y rango móvil. Este tipo de gráfico utiliza el rango móvil de dos observaciones sucesivas para estimar la variabilidad del proceso.

Las formulas para el cálculo de los límites de control se muestran a continuación:

Gráfica Datos individuales (Xi):

$$LSC = \bar{X} + 3 \frac{\overline{rm}}{d_2}$$

$$LCC = \bar{X}$$

$$LIC = \bar{X} - 3 \frac{\overline{rm}}{d_2}$$

Gráfica rango móvil (rm):

$$LSC = D_4 \overline{rm}$$

$$LCC = \overline{rm}$$

$$LCI = D_3 \overline{rm}$$

En donde :

$$rm = |X_i - X_{i-1}|$$

Para el autocontrol del paciente la gráfica de control para valores individuales (Shewart) es la elección adecuada, ya que, en un inicio el paciente solo debe poner sus valores en un formato proporcionado por el investigador e ir uniendo estos puntos, en la siguiente visita con su médico, el puede calcular los límites de control e interpretar cual ha sido la evolución del paciente.

- **Gráficas EWMA.**⁶

La gráfica de media móvil ponderada exponencialmente (EWMA por sus siglas en ingles) se utilizan cuando los datos presentan la capacidad de detectar cambios pequeños, las ponderaciones parecen disminuir en forma exponencial cuando se unen mediante una curva alisada. Estas gráficas se utilizan mucho en modelos de series de tiempo y en pronósticos.

Las gráficas de control EWMA por ser técnicas de alisamiento exponencial permiten ser utilizadas por el investigador no solo para observar la eficacia del tratamiento en cuestión, sino tambien para determinar de manera aproximada el tiempo en que el paciente empieza a responder al tratamiento.

- **Gráficas de control con regresión.**⁶

Las gráficas de control con regresión se utilizan cuando existe una relación entre el valor de la variable de agrupación con respecto a la variable de respuesta y lo que hace no es otra cosa que simplemente un análisis de regresión lineal simple y los límites de control son calculados a partir de estos parámetros.

En el caso de los pacientes diabéticos cuando inician de primera instancia un tratamiento médico, conforme pase el tiempo encontraremos una tendencia a disminuir los valores de glucosa, por lo que esta gráfica puede utilizarse de primera mano para observar la tendencia de los valores de glucosa y evaluar la eficacia del tratamiento.

Este trabajo presenta una alternativa confiable para el control de la diabetes tipo II y a la larga una mejora en la calidad de vida de los pacientes que presentan dicha enfermedad.

MATERIAL Y MÉTODOS

- ***Descripción del estudio.***

En un estudio clínico se reclutaron pacientes con Diabetes Mellitus tipo II para evaluar la eficacia y seguridad de las sulfonilureas como tratamiento de su padecimiento. El estudio tuvo una duración de 14 semanas (2 semanas de lavado, 12 semanas de tratamiento).

A cada paciente se le entregó un diario que contenía la siguiente información en las columnas:

- a. Fecha de medición.
- b. Hora de medición.
- c. Registros de glucosa Capilar (antes del desayuno, antes de la comida, antes de la cena y antes de acostarse).
- d. Observaciones

El paciente debía tomarse una muestra de sangre diariamente y debía registrar el día, la hora y el momento mas cercano de la toma de acuerdo a la hora del día. Se le indicaba al paciente que cada día debía ser una toma diferente, por ejemplo: el día 1 será por la mañana, el día 2 por la tarde, el día 3 por la noche y el día 4 antes de acostarse.

- ***Población objeto de estudio.***

Hombres y mujeres entre 40 y 75 años de edad con Diabetes Mellitus tipo II, que reciban regularmente sulfonilureas y con niveles de glucosa plasmática en ayunas mayores a 180 mg/dL de glucosa venosa.

En este estudio el número de pacientes reclutados que son evaluables para eficacia clínica y que presentaron un diario con los valores de glucosa capilar es de 86 pacientes.

- ***Medicamentos***

1. Placebo.

En la fase de lavado a los pacientes se les administra placebo, durante esta etapa se considero en este estudio que los pacientes deben tener una concentración plasmática de glucosa venosa entre 180 y 300 mg/dL, de no ser así no califican para la etapa bajo tratamiento.

2. Sulfonilurea administrada a los pacientes

En la fase de mantenimiento se le administró a los pacientes una sulfonilurea durante 12 semanas.

Para proteger la confidencialidad de la información del estudio de la empresa, no se mencionan el nombre del medicamento y los números de los pacientes fueron reasignados, sin que con esto se pierda información útil a la relevancia de los objetivos abordados en este trabajo de investigación.

Independientemente de que medicamento se trate, el tratamiento del paciente diabético requiere de autocontrol, no solo en cuanto a la disciplina de la toma del medicamento, sino que además es necesario adherirse a esquemas de dieta apropiados.

- **Equipo de medición de glucosa**

El aparato de medición de glucosa capilar One touch II fue utilizado en el presente estudio, con un rango de medición de 0 a 600 mg/dL de glucosa y cuya precisión reportada esta contenida en la siguiente tabla:

NUMERO DE ANÁLISIS	PENDIENTE	ORDENADA AL ORIGEN	COEFICIENTE DE CORRELACIÓN
234	1.02	-0.01 mg/dL	0.981

Este glucómetro trabaja a una humedad entre el 0 y el 90% y puede almacenar hasta 250 resultados en la memoria. La fuente de poder que utiliza es una pila de 6 V.

- **Recolección de los diarios, captura de información y metodología empleada**

Una vez que se concluyó el estudio clínico y se verifico la validez de los datos obtenidos a través de una auditoria del estudio utilizando como estándar las Buenas Prácticas Clínicas (GCP), se siguieron los siguientes pasos:

A) Creación y validación de la base de datos que contenga identificación del paciente, datos demográficos de los pacientes, datos de glucosa capilar con los datos contenidos en los diarios (se consideraron solamente para el trabajo de investigación solo los datos correspondientes a la fase de tratamiento con activo), fecha en la que se realizo la toma de la muestra, lapso del día en que tomó la muestra (antes del desayuno, antes de la comida, antes de la cena y antes de acostarse).

Para evitar los posibles errores de captura se realizó una revisión al 100% de la información por una persona independiente de la captura y se corrigieron las posibles discrepancias con respecto al documento fuente.

B) Una vez que se tiene la base de datos se realiza el análisis descriptivo de los pacientes (frecuencia y porcentaje para variables discretas y media, desviación estándar, mínimo y máximo para variables continuas).

C) Se realizó un análisis de regresión lineal simple, tiempo concentración de glucosa capilar para cada paciente.

D) Se crearon 3 tipos de gráficos de control (Gráficas de datos individuales rango móvil, Gráficas de EWMA y Gráficas de regresión) para cada paciente, en el presente trabajo solo se muestra la gráfica que sea mas representativa de los datos.

E) Selección del gráfico de control que proporcione mayor información acerca de los cambios significativos de glucosa con respecto al tiempo.

F) Clasificación de los paciente que responden al tratamiento con la sulfonilurea de aquellos que no responden.

G) Evaluación de la información y uso que se le puede dar a cada gráfica de control.

- **Software utilizado**

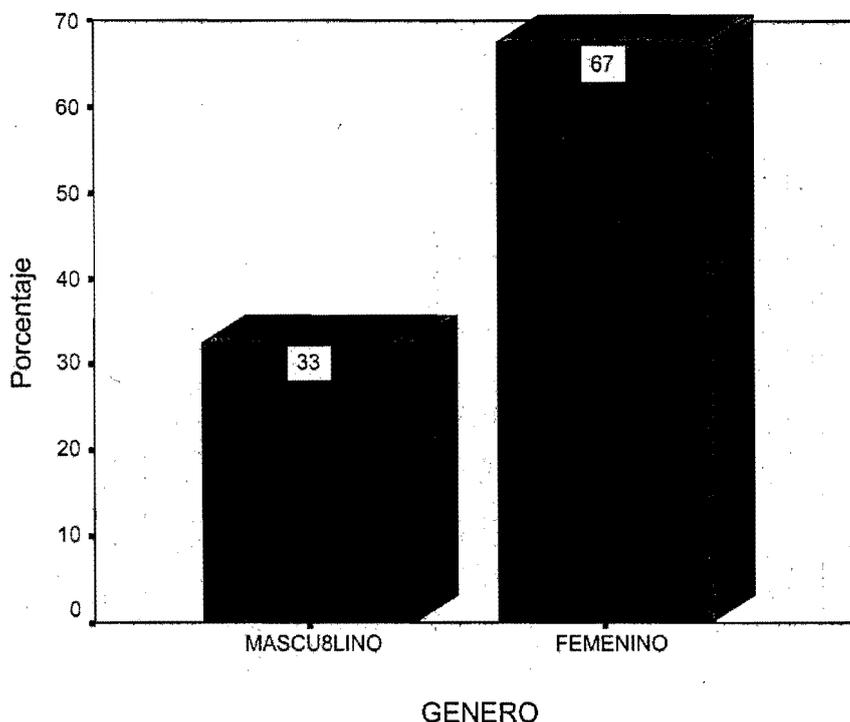
El software que se utilizo tanto para la creación de las gráficas como para los distintos análisis es el siguientes:

- SPSS para Windows, versión 11.0. Este paquete estadístico fue utilizado para hacer todos los análisis de regresión lineal.
- JMP versión 4. Este software fue utilizado para hacer las gráficas de control de datos individuales rango móvil, gráficas CUSUM y EWMA, además de las pruebas de comparaciones múltiples.
- STATISTICA versión 5.5. Este paquete se utilizo para hacer las gráficas de control de regresión.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

- Estadística descriptiva**

GÉNERO	FRECUENCIA	PORCENTAJE	PORCENTAJE VÁLIDO	PORCENTAJE ACUMULADO
Masculino	28	32.56	32.56	32.56
Femenino	58	67.44	67.44	100.00
Total	86	100	100	



Como se puede observar la mayoría de los pacientes reclutados en este estudio son mujeres (67.4%), siendo los hombres solo el 32.6% de la muestra.

VARIABLE	N	MÍNIMO	MÁXIMO	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR
EDAD	86	45	75	54.7093	8.7473
ESTATURA	84	1.37	1.88	1.5969	0.0955

La edad mínima es de 45 años y la edad máxima es de 75 años, en promedio se puede observar que la edad es de 54.7 años con una desviación estándar de 8.74 años.

A continuación se presentan los valores de glucosa capilar obtenidos de los diarios de los pacientes, donde se puede observar la enorme variabilidad biológica que existen entre dichos valores.

DIARIO	MEDIA	DESVIACIÓN ESTANDAR	MÍNIMO	MAXIMO	N
1	164.14	31.64	111	280	63
2	143.81	31.82	69	239	69
3	150.04	50.97	77	262	76
5	95.90	16.83	69	148	72
6	165.43	45.80	93	297	77
7	107.51	21.30	66	154	41
8	205.96	45.88	126	327	78
9	197.40	52.33	101	320	78
10	127.88	38.36	64	270	78
11	165.04	46.37	65	296	77
12	102.56	21.63	65	193	77
13	161.66	38.64	43	234	77
14	119.90	28.96	64	218	78
15	95.52	24.89	62	185	77
16	143.54	16.27	108	184	78
17	173.62	25.45	106	225	78
18	157.45	49.21	76	250	71
21	160.68	42.86	88	292	75
22	115.81	19.35	85	189	78
23	156.14	21.81	119	220	79
28	117.55	40.39	60	238	77
29	118.19	33.52	52	199	75
30	135.09	35.66	62	279	75
31	102.89	12.54	82	186	76
32	182.20	47.60	96	334	76
33	173.24	44.86	95	253	75
34	128.48	51.36	51	253	69
36	213.39	25.95	116	257	72
37	119.05	37.39	67	281	61
38	182.94	37.28	96	250	69
39	143.53	37.09	72	239	77
40	128.99	19.42	86	176	72
41	99.95	28.68	63	189	76
42	131.01	52.49	69	296	76
43	170.82	57.04	70	270	72
44	151.54	31.71	62	204	56
45	207.69	51.24	112	363	54
47	197.08	58.61	100	342	66
53	189.27	42.06	114	323	70
55	114.49	36.59	64	195	77
58	173.95	45.60	93	284	63
60	194.16	49.76	106	354	76
61	149.26	56.46	94	355	78
62	173.50	31.41	97	257	78
63	145.95	34.76	63	236	76
65	200.91	48.79	98	359	78
66	138.79	35.17	73	219	73
67	148.77	39.06	69	280	75
68	174.80	47.43	56	258	76
69	109.91	28.22	68	188	69

DIARIO	MEDIA	DESVIACIÓN ESTANDAR	MÍNIMO	MAXIMO	N
70	144.38	45.19	67	250	63
71	145.71	34.92	78	210	77
72	149.01	39.15	56	260	77
73	189.92	34.59	128	273	78
74	163.88	46.06	74	290	77
75	165.78	27.75	116	252	76
76	143.15	33.61	82	251	75
77	94.82	30.41	64	188	77
81	161.13	40.14	80	287	75
82	149.91	39.45	77	256	80
83	186.18	35.92	112	271	76
85	157.79	36.68	92	286	67
86	144.71	29.95	84	221	76
87	141.30	27.40	83	251	76
88	104.06	19.23	70	181	78
90	162.23	24.84	130	256	78
91	131.24	24.96	95	223	82
92	167.83	41.42	103	257	72
93	159.96	38.82	93	280	74
94	167.01	18.11	128	215	76
95	127.21	41.14	75	321	76
96	140.59	22.90	112	230	74
97	138.47	33.99	73	248	75
98	132.19	30.85	61	205	74
100	129.27	23.54	84	213	77
101	182.05	34.18	148	311	75
102	143.18	44.51	76	305	67
103	144.41	34.21	90	254	76
104	183.37	31.55	126	315	76
111	155.87	52.73	73	297	78
112	152.99	44.45	87	310	73
113	111.58	33.76	56	244	76
114	208.42	67.66	48	414	72
115	89.13	18.06	65	145	60
117	103.18	20.46	51	143	45
118	136.01	37.72	78	269	67

- **Clasificación de los pacientes**

Después de realizar una regresión lineal simple tomando como una de las variables el número de días después de iniciado el tratamiento contra el valor de glucosa obtenido por día (86 regresiones lineales), se clasificaron los pacientes de acuerdo al siguiente criterio:

- Pacientes que responden al tratamiento (pendiente menor que cero y el modelo estadísticamente significativo).

Debido a que de funcionar el tratamiento en el paciente, así como, llevar una dieta y ejercicio adecuados, los valores de glucosa con respecto al tiempo deben disminuir hasta llegar a estabilizarse, por lo que mientras mas grande sea el valor de la pendiente mayor será el decremento de glucosa con respecto al tiempo (lo anterior depende del valor de inicio del paciente).

- Pacientes que no responden al tratamiento (pendiente igual que cero y el modelo estadísticamente no significativo).

En el caso de que en el intervalo de confianza de la pendiente obtenida se encuentre el cero, quiere decir que el modelo no es estadísticamente significativo y que en este caso no hay una relación entre los días de tratamiento por parte del paciente y los valores de glucosa, lo que sería un indicativo de que el paciente no se apegó al tratamiento, no llevo una dieta adecuada o suspendió el ejercicio, al ser una enfermedad multifactorial solo se puede decir que el tratamiento no fue efectivo y los valores de glucosa se siguen manteniendo altos.

- Pacientes que empeoran (pendiente mayor que cero y el modelo estadísticamente significativo).

Cuando el tratamiento no funciona, los valores de glucosa con respecto al tiempo aumentan, por lo que mientras mas grande sea el valor de la pendiente mayor será el incremento de glucosa con respecto al tiempo (lo anterior depende del valor de inicio del paciente), en este caso el hipoglucemiante utilizado así como una falta de apego a la dieta e interrupción del ejercicio por parte del paciente puede provocar que se agrave su padecimiento, ocasionando un incremento en sus niveles de glucosa capilar.

A continuación se presenta como fue la clasificación de los 86 pacientes de acuerdo a su pendiente:

A) PACIENTES QUE PRESENTAN EN UNA PENDIENTE NEGATIVA Y EL MODELO ES ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVO (RESPUESTA FAVORABLE)

DIARIO	GENERO	PENDIENTE	PROBABILIDAD
45	FEMENINO	-2.4384	<0.001
114	FEMENINO	-1.6862	<0.001
18	FEMENINO	-1.6562	<0.001
32	FEMENINO	-1.4342	<0.001
61	FEMENINO	-1.4122	<0.001
60	MASCULINO	-1.0812	<0.001
83	MASCULINO	-1.0717	<0.001
101	FEMENINO	-1.0620	<0.001
63	FEMENINO	-0.9857	<0.001
38	FEMENINO	-0.9575	<0.001
73	FEMENINO	-0.9547	<0.001
41	MASCULINO	-0.8632	<0.001

GRÁFICO DE DATOS INDIVIDUALES RANGO MOVIL

PACIENTE 45

IR Charts

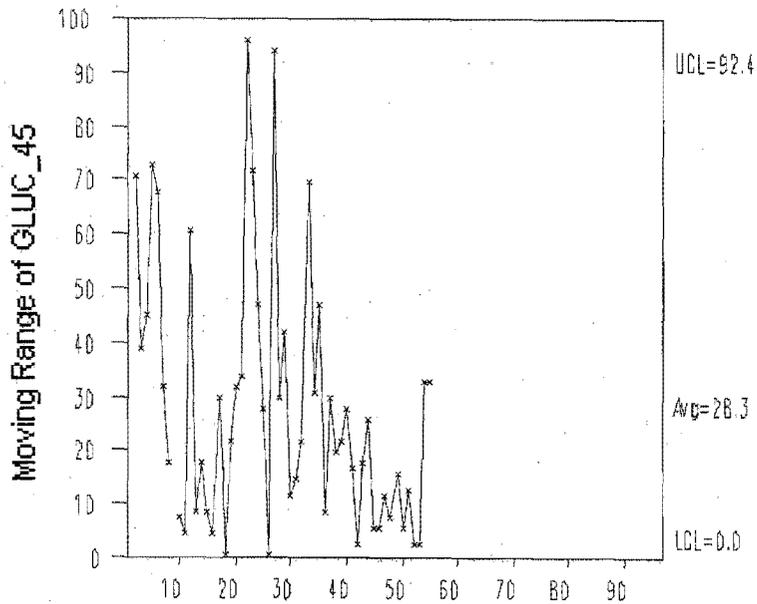
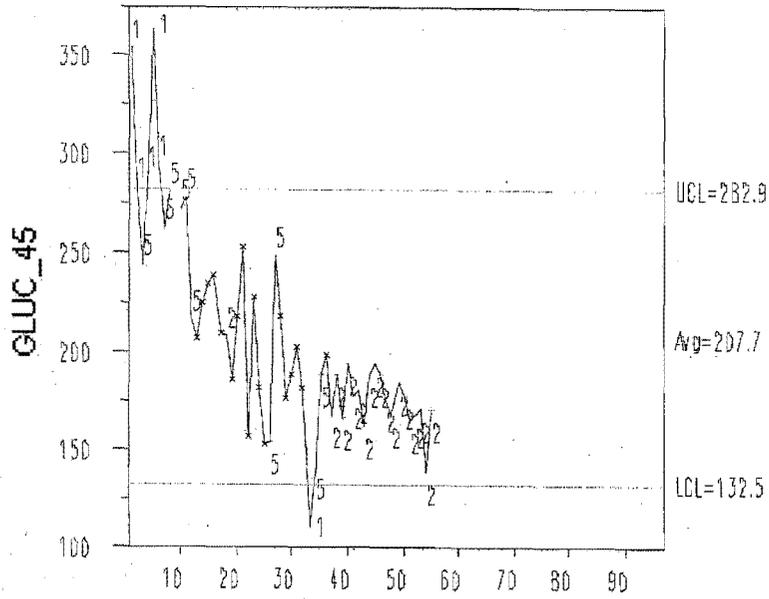
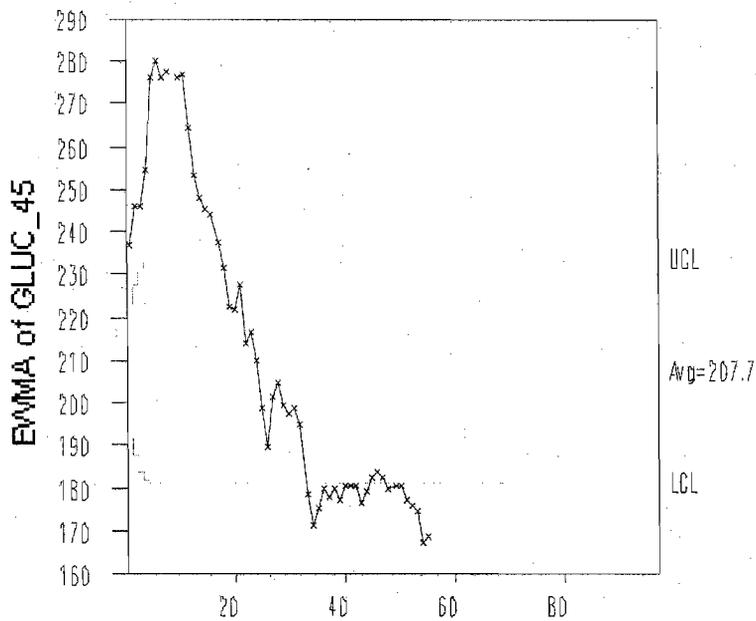


GRÁFICO DE EWMA

PACIENTE 45

Exponentially Weighted Moving Average Chart

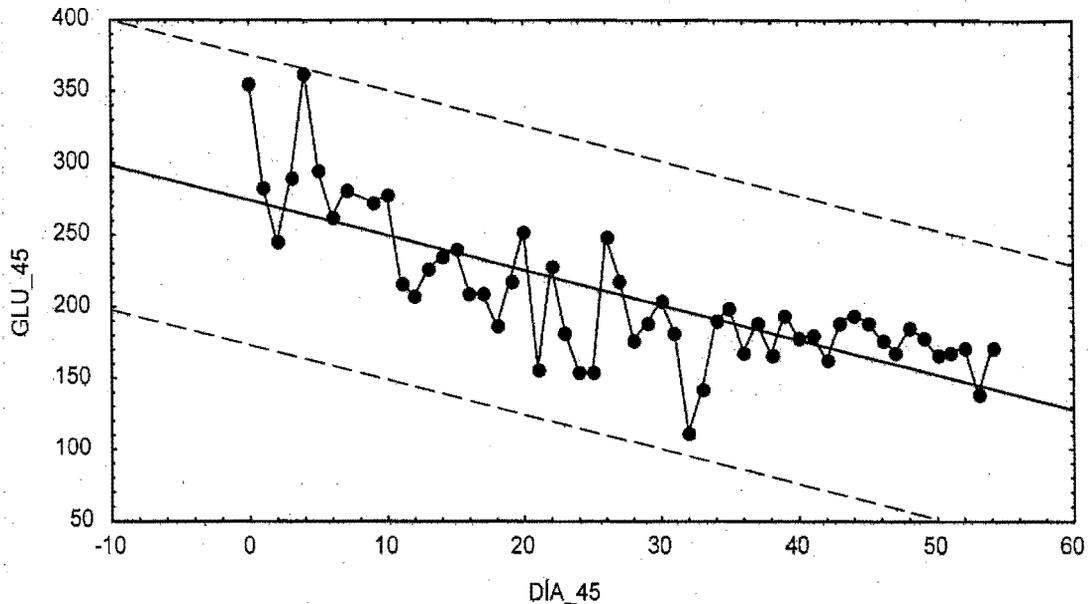


En el caso de la gráfica EWMA se observa la tendencia de la disminución de glucosa, aunque los primeros días el paciente presenta un aumento en sus valores, debido al alisado exponencial, se puede observar que aproximadamente al día 11, el paciente responde al tratamiento y en el día 37 se tiene una estabilización de los valores de glucosa, esta gráfica es muy útil para evaluar de manera exploratoria que tanto tarda el paciente en responder satisfactoriamente al tratamiento farmacológico dieta y ejercicio.

REGRESSION CONTROL CHART; Std. Err. of Est.: 33.66788

Regression Equation: $GLU_{45} = 274.38 + -2.438 * DÍA_{45}$

Correlation: -0.75925 N = 54



Como se puede la gráfica de control con regresión indica que el proceso esta bajo control estadístico, ya que, los valores se encuentran dentro de los límites de control de la gráfica de la regresión, lo cual indica que el paciente respondió satisfactoriamente al tratamiento en estudio.

Con esta gráfica sin lugar a dudas observamos la tendencia que tienen los valores de glucosa con respecto al tiempo, así mismo, de la respuesta del tratamiento.

B) PACIENTES QUE PRESENTAN EN UN ANALISIS DE REGRESION UNA PENDIENTE IGUAL A CERO.

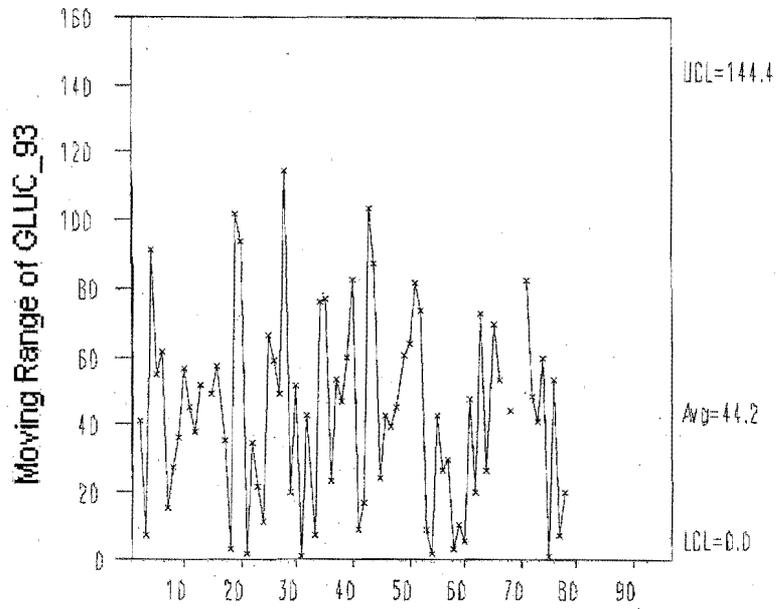
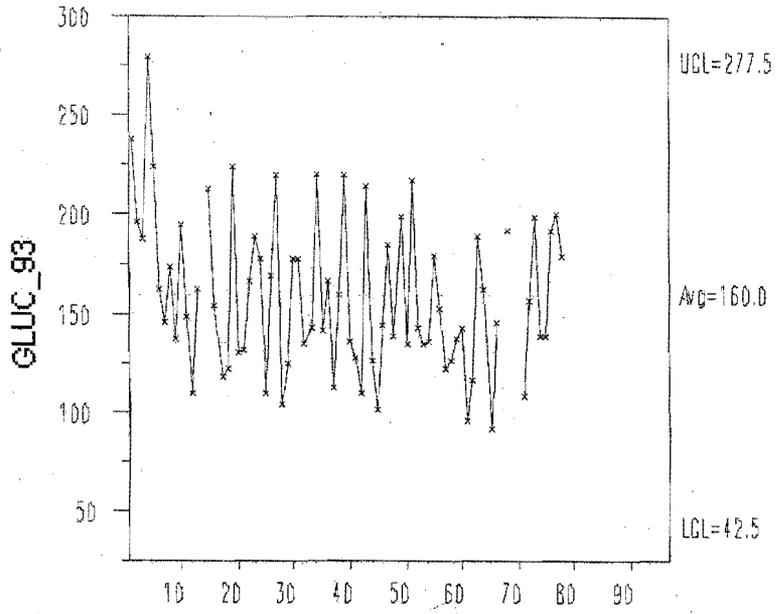
DIARIO	GENERO	PENDIENTE	PROBABILIDAD
117	MASCULINO	-0.2732	0.0526
93	FEMENINO	-0.3937	0.0528
15	MASCULINO	-0.2259	0.0711
88	FEMENINO	-0.1742	0.0714
74	FEMENINO	-0.4167	0.0775
69	FEMENINO	-0.2908	0.0814
102	FEMENINO	-0.4098	0.0882
55	FEMENINO	-0.3194	0.0887
36	FEMENINO	0.2286	0.1146
98	MASCULINO	-0.2497	0.1153
58	FEMENINO	-0.3831	0.1520
11	FEMENINO	-0.3208	0.1737
7	MASCULINO	-0.3290	0.2140
23	FEMENINO	-0.1339	0.2154
8	MASCULINO	-0.2765	0.2332
82	FEMENINO	0.1954	0.2778
70	MASCULINO	0.2669	0.2985

DIARIO	GENERO	PENDIENTE	PROBABILDAD
34	FEMENINO	-0.2790	0.3626
2	FEMENINO	0.1427	0.4558
13	MASCULINO	-0.1356	0.4888
97	FEMENINO	0.1185	0.5029
72	FEMENINO	-0.1301	0.5128
17	MASCULINO	-0.0762	0.5551
39	FEMENINO	-0.1129	0.5563
86	FEMENINO	-0.0848	0.5770
95	MASCULINO	0.1050	0.6225
5	FEMENINO	-0.0244	0.7821
3	MASCULINO	-0.0703	0.7941
112	FEMENINO	0.0413	0.8518
6	MASCULINO	0.0173	0.9419
67	FEMENINO	-0.0129	0.9513
111	FEMENINO	0.0134	0.9602
103	FEMENINO	0.0050	0.9777
87	FEMENINO	-0.0036	0.9796

Como se puede observar en la gráfica de control de datos individuales rango móvil del paciente identificado como 93 a excepción de los primeros días, se puede decir que el proceso esta bajo control estadístico, es decir, el paciente puede estar cumpliendo con su tratamiento farmacológico en cuanto a apego, sin embargo, el no llevar una dieta adecuada y ejercicio hacen que el solo se mantengan los valores basales, es decir, no hay incremento pero tampoco disminución de glucosa con respecto al tiempo. Se observa nuevamente una gran variabilidad de los datos.

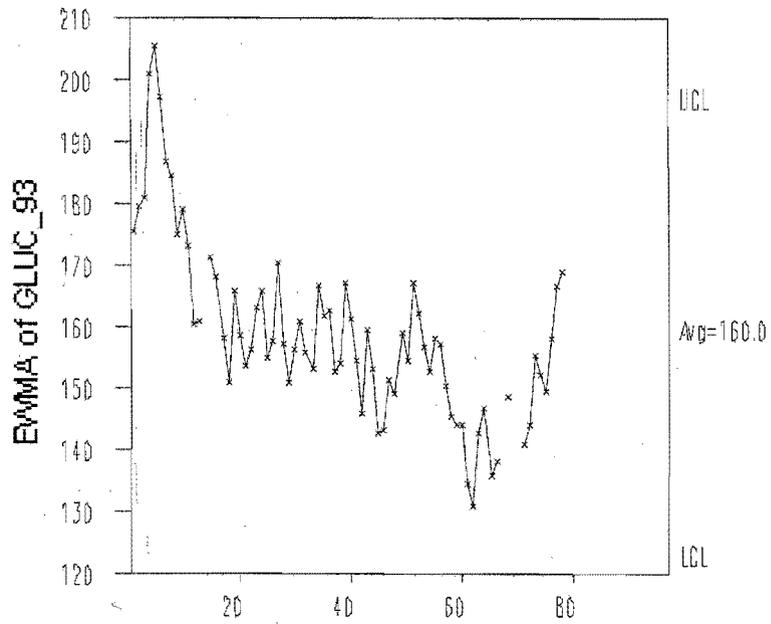
PACIENTE 93

IR Charts



PACIENTE 93

Exponentially Weighted Moving Average Chart

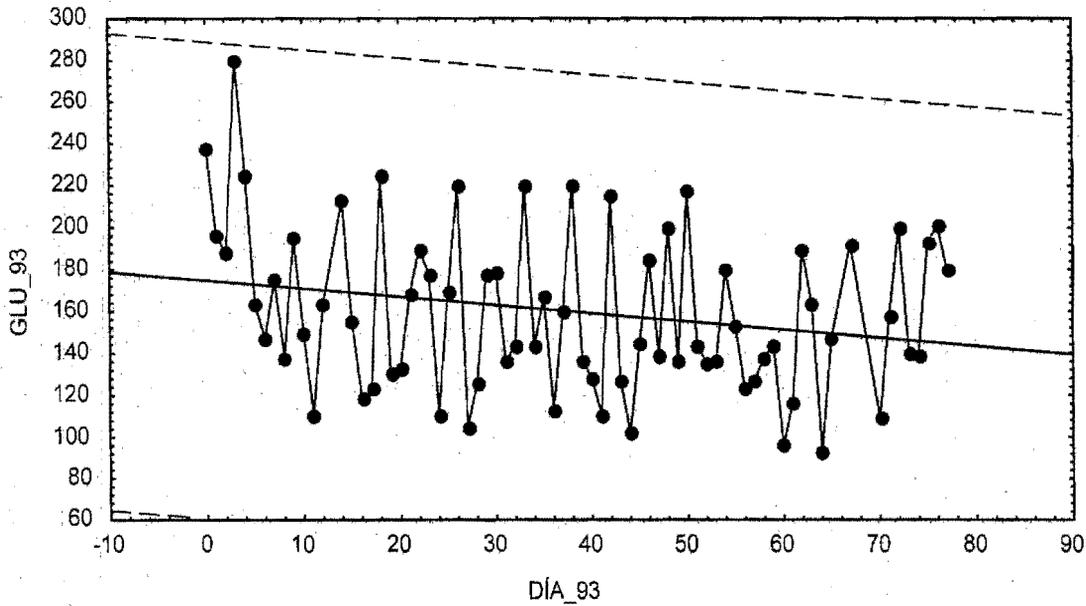


En la gráfica EWMA con el alisado exponencial si se observa un tendencia de disminución entre el día 5 y 16 muy ligera sin embargo se observa la estabilización de los valores después de ese día.

REGRESSION CONTROL CHART; Std. Err. of Est.: 38.07790

Regression Equation: $GLU_{93} = 174.79 + -.3937 * DIA_{93}$

Correlation: $-.22606$ N = 74

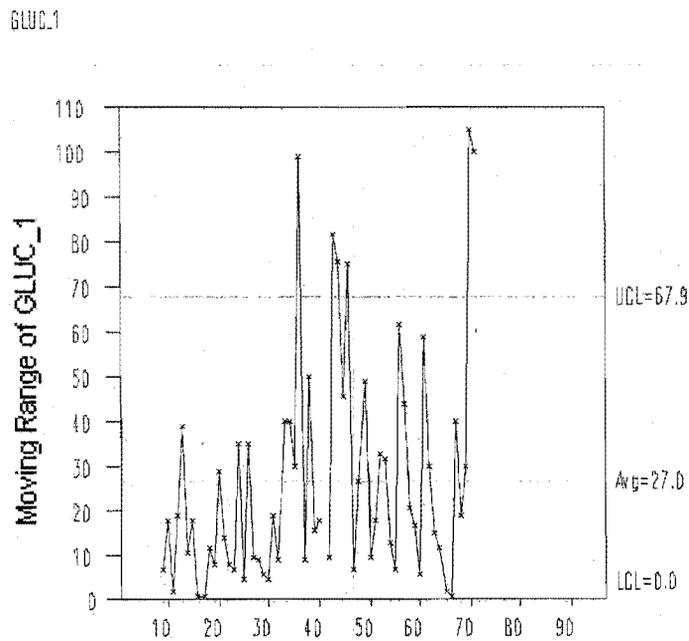
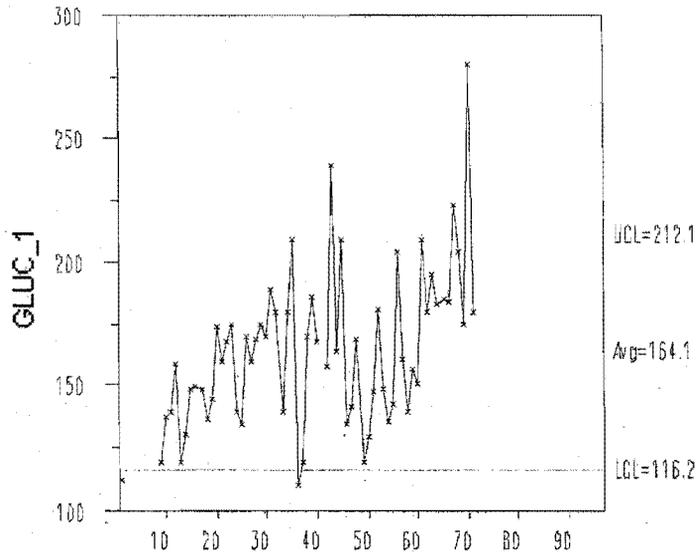


Como se puede la gráfica de control con regresión indica que el proceso esta bajo control estadístico, ya que, los valores se encuentran dentro de los límites de control de la gráfica de la regresión, sin embargo, no se observa una tendencia a disminuir los valores de glucosa, lo que indica que no existe una correlación entre los valores de glucosa con respecto al tiempo de tratamiento.

C) PACIENTES QUE PRESENTAN EN UN ANALISIS DE REGRESION UNA PENDIENTE POSITIVA Y EL MODELO ES ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVO (RESPUESTA DESFAVORABLE)

DIARIO	GENERO	PENDIENTE	PROBABILIDAD
1	MASCULINO	0.8042	0.0001
44	FEMENINO	0.6557	0.0011

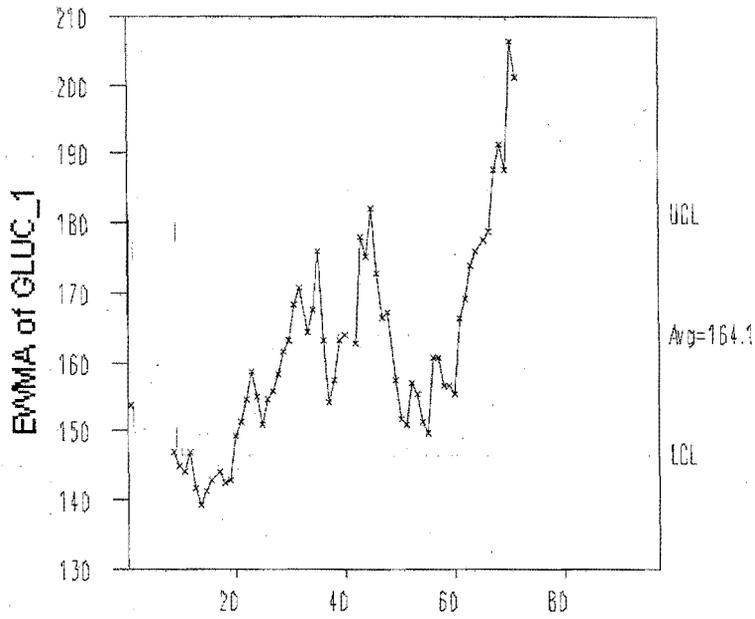
PACIENTE 1
R Charts



Moving Range of GLUC_1

Como se puede observar el proceso esta fuera de control estadístico, se observa mucha variación y una tendencia en el incremento de los resultados de glucosa, que puede deberse a falta de apego al tratamiento y a la dieta y ejercicio.

Exponentially Weighted Moving Average Chart

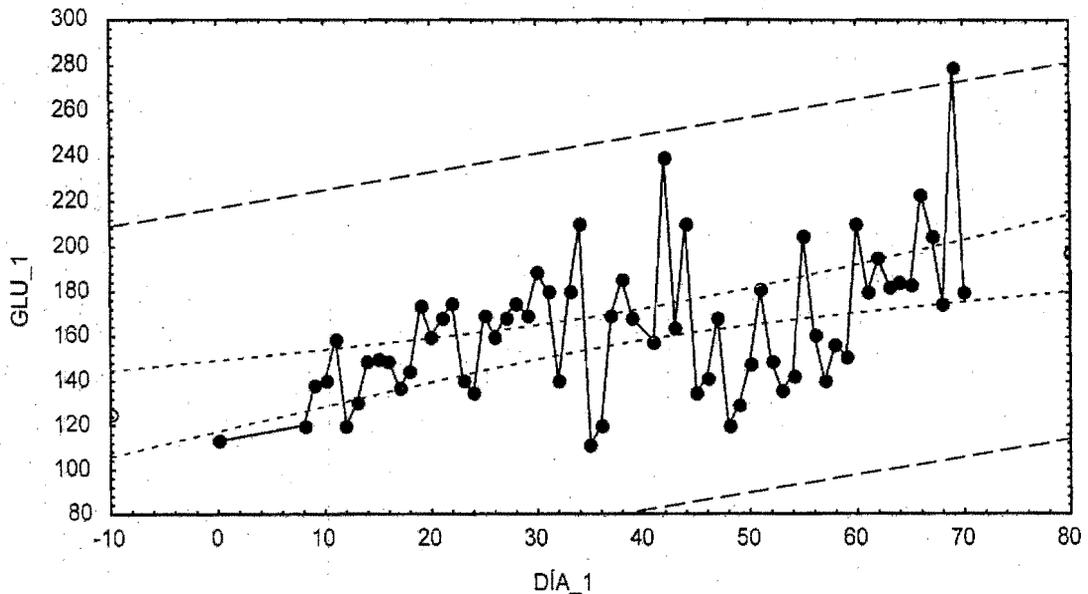


Como se puede observar en la gráfica de EWMA existen varios ciclos de aumento y disminución de los valores de glucosa capilar hasta finalizar con un período de elevación de glucosa, lo que indica falta de apego del paciente al tratamiento, dieta y ejercicio.

REGRESSION CONTROL CHART; Std. Err. of Est.: 27.94808

Regression Equation: $GLU_1 = 133.29 + .80418 * DÍA_1$

Correlation: .482249 N = 63



Como se puede observar la gráfica de control con regresión nos muestra una tendencia de incremento de los datos de glucosa capilar, además que la enorme variación hace que el proceso este fuera de control estadístico, lo que indica la falta de apego del paciente.

• SELECCIÓN DE LA GRÁFICA MAS ADECUADA:

Después de evaluar todas las gráficas de los pacientes que tuvieron una respuesta favorable, una respuesta desfavorable y los que no obtuvieron ninguna respuesta por parte de la medicación en estudio, la dieta y el ejercicio, se encontró que la gráfica que detecta estos cambios sin ninguna duda es la gráfica de control con regresión, esta gráfica puede ser de gran utilidad para determinar la respuesta del paciente con respecto al tratamiento en cuestión.

La gráfica de datos individuales rango móvil no presenta ningún tipo de tendencia lo único que se puede ver es que los valores del paciente se encuentran fuera de control estadístico, sin embargo, esta puede ser útil para el paciente diabético, ya que, al llevar el mismo su control en un gráfico y el observe alguna tendencia de los niveles de glucosa, el paciente tendera a llevar un mejor control.

la gráfica de EWMA también es una buena herramienta para evaluar si el paciente tiene una mejoría, ninguna mejoría o un empeoramiento cuando esta utilizando un medicamento nuevo para control de su diabetes, además observamos con esta gráfica una enorme ventaja, debido al que se basa en medias geométricas exponenciales observamos el momento en que existe la mejoría real del paciente y cuando el paciente presenta su fase de estabilización.

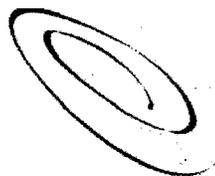
La gráfica de regresión es la que presenta mayores ventajas con respecto a las demás, por lo que debe ser la gráfica de elección, además que con solo 20 lecturas podemos observar si se trata de un paciente que responde al tratamiento de un paciente que no responde al mismo, por lo que es importante tomarla también como un criterio de clasificación.

CONCLUSIONES:

- Se clasificaron los pacientes a través de un análisis de regresión lineal (cálculo de la pendiente y evaluación del modelo) y se pudo determinar que pacientes respondieron de manera adecuada al tratamiento de aquellos pacientes que no lo hicieron, así como, aquellos pacientes que empeoraron.
- Se aplicaron varios gráficos de control (gráficos de control de valores individuales y rangos móviles, gráfica EWMA y gráfica de control con regresión) para evaluar el autocontrol de los pacientes así como para evaluar la efectividad del tratamiento.
- La gráfica de control que sirve para poder clasificar el efecto del medicamento de estudio con respecto a los pacientes es la gráfica de control en base a regresión, ya que, hay que recordar que la principal utilidad de estas herramientas será para determinar si un paciente que tiene su padecimiento fuera de control puede disminuir sus valores de glucosa de manera significativa en menos de 30 días y si esta respuesta es suficiente.
- La gráfica EWMA debido a su alisado exponencial puede ser una excelente herramienta de monitoreo de para el investigador, ya que le indica para cada paciente el tiempo aproximado en que el medicamento empiece a funcionar, así como, para evaluar falta de cumplimiento con respecto al paciente
- Una vez que el paciente se encuentre bajo control en cuanto a su padecimiento se puede utilizar las gráficas de control de datos individuales rango móvil.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Harold E. Lebonitz, MD, "Tratamiento de la Diabetes Mellitus y sus Complicaciones", Ed. Grupo Mercadotecnia de innovación y desarrollo, México 1991, pags 1-2, 81-118
2. http://mejorvida.com/publica/publica.am?id_publica=187&tipo_publica=Articulo
Velázquez M. O., Lara E. A., Tusie L. M.T.; González Ch., A. "Diabetes. Prevención Primaria: Una Necesidad del Siglo XXI". México 2003
3. Zarate T. A., "Diabetes Mellitus. Bases para su tratamiento", Ed. Trillas, México 1990, pags: 11-26, 37-52.
4. Touchette, Nancy, "Todo y mas sobre diabetes. Respuestas rápidas a preguntas sobre tratamiento y cuidados", Ed. Pearson Education, México 2001, pags: 81-89, 105-122, 149-159.
5. Kelley Lynn, "How to use Control Charts for Healthcare" Ed. ASQ Quality Press, USA 1999, pags: 17-56, 87-125.
6. Montgomery Douglas C., "Control Estadístico de la Calidad", Ed. Grupo Editorial Iberoamérica, México 1991, pags: 151-212.
7. Duncan Acheson J., "Control de Calidad y Estadística Industrial)", Ed. Alfaomega, México 1996, pags: 467-502.



BIÓL. FRANCISCO INCERA UGALDE
Jefe de la Unidad de Administración del Posgrado
Presente

Me es grato informarle que el alumno **RAÚL LUGO VILLEGAS**, con número de cuenta 87329911 y expediente 5971001, presentará el Examen General de Conocimientos, para optar por el grado de Maestro en Ciencias, ante el siguiente jurado:

Presidente	Dr. Gilberto Castañeda Hernández	CINVESTAV
Primer Vocal	Dra. Raquel López Arellano	FES-Cuautitlán
Segundo Vocal	Dra. Marta Alicia Menjivar Iraheta	Facultad de Química, UNAM
Tercer Vocal	Dr. Andrés Navarrete Castro	FES-Cuautitlán
Secretario	Dra. Flora Adriana Ganem Rondero	Facultad de Química, UNAM
Primer suplente	Dra. Helgi Jung Cook	Facultad de Química, UNAM
Segundo suplente	M. en C. María del Socorro Alpizar Ramos	Facultad de Química, UNAM

Sin otro particular de momento, aprovecho la ocasión para enviarle un cordial saludo.

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
Cd. Universitaria, D.F. a 06 de enero de 2004.
A t e n t a m e n t e.

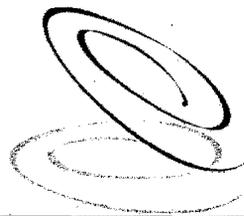
DR. MIGUEL COSTAS BASÍN
Coordinador del Programa

Recibi Original
Raúl Lugo

~~Raúl Lugo~~

Ene 07, 2004

c.c.p. Integrantes del Jurado
Interesado
Expediente
Sección Escolar de la Coordinación de Posgrados, Facultad de Química.



Estimados miembros del Jurado del Examen General de Conocimientos para optar por el grado de Maestro en Ciencias.

Considero pertinente hacer de su conocimiento algunas aclaraciones y precisiones acerca del examen general de conocimientos para optar por el grado de Maestro en Ciencias.

- (1) Nuestro Programa establece que este examen "consistirá en la elaboración de un informe de investigación, su defensa oral ante un jurado designado para tal efecto y la presentación de un tema relacionado con el plan de estudios, asignado por el jurado con diez días de anticipación".
- (2) El informe de investigación debe reportar de manera clara, precisa y organizada el trabajo de investigación realizado por el estudiante durante sus estudios de Maestría. Este informe no puede ser modificado por el estudiante una vez que ha sido entregado a los miembros del jurado. En otras palabras, a diferencia de las tesis de investigación, el informe no debe sujetarse al proceso de revisión por parte de los jurados, discusión con el estudiante y la consecuente adecuación-corrección por parte del alumno; por ello, en esta opción de graduación **no se requieren votos aprobatorios**. El estudiante deberá hacer una presentación oral breve de su informe durante el examen y los miembros del jurado podrán hacer las preguntas y comentarios que consideren pertinentes.
- (3) El tema que el estudiante debe presentar de manera oral ante el jurado debe ser elegido dentro del área de la química en la que el estudiante realizó la investigación a la que se refiere su informe, o bien ser elegido de entre aquellos que se cubren en las asignaturas que cursó en sus estudios (se anexa copia de la Historia Académica). Se recomienda que el tema asignado esté bien acotado, de tal manera que el estudiante pueda preparar esta presentación en diez días y hacerla de forma concisa durante el examen. La asignación del tema debe hacerse de forma colegiada entre los miembros del jurado (se anexan los correos electrónicos). **El Presidente del Jurado debe comunicar esta decisión por escrito (correo electrónico, fax o en persona) sólo a esta Coordinación, quien la hará saber al estudiante.** Al término de la presentación oral de este tema, los miembros de jurado podrán hacer las preguntas y comentarios que consideren pertinentes.

Atentamente.

DR. MIGUEL COSTAS BASÍN
Coordinador del Programa



Universidad Nacional Autónoma de México
 Secretaría General
 Dirección General de Administración Escolar
 Unidad de Administración del Posgrado

21/01/04

Historia Académica

ALUMNO(A): LUGO VILLEGAS RAUL	Nº Cta.: 87329911
ENTIDAD : 5 FACULTAD DE QUIMICA	
PROGRAMA : 465 MAESTRIA FARMACIA (CONTROL DE MEDICAMENTOS)	

Año	Semes- tre	Enti- dad	Asig- natura	Grupo	Califi- cación	Crédi- tos	Folio	Nombre de la Asignatura	Nombre del Tema
1997	1	5	6520	0001	MB	10	10127830	QUIMICA ANALITICA (INORGAN)	
1997	1	5	6521	0001	MB	11	10127831	IDENT COMP ORG ANA INSTRU I	
1997	1	5	6522	0001	MB	6	10127832	ESTADISTICA	
1997	1	5	9902	0001	AC	0	0	INGLES TRADUCCION	
1997	2	5	6523	0001	MB	11	10131594	IDENT COMP ORG ANA INSTRU II	
1997	2	5	6524	0001	MB	11	10131595	ANALISIS BIOLÓGICOS	
1998	1	5	6516	0001	10	3	10134509	SEM SOBRE NVOS METOD ANALIS	
1998	1	5	6525	0001	10	11	10134510	ANALISIS ESPECIALES	
1998	1	5	6526	0001	10	11	10134511	ANALISIS MICROBIOLÓGICOS	

Francisco Javier Incera Ugalde

Biól. Francisco Javier Incera Ugalde
 Jefe de la Unidad de Administración del Posgrado
 Ciudad Universitaria D.F. a 7 de Enero del 2004

Miguel A. Costas

Dr. Miguel A. Costas
 Coordinador del Programa de Posgrado de
 Ciencias Químicas

UNAM
 COORDINACIÓN DEL
 POSGRADO EN CIENCIAS
 QUÍMICAS