



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
SUBDIVISIÓN DE MEDICINA FAMILIAR  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR No. 24  
"Lic. Ignacio García Téllez"  
Tepic, Nayarit



**Efecto de hipolipemiantes orales en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y su relación con dislipidemias**

TRABAJO QUE PARA OBTENER EL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR

PRESENTA:

**DR. OSMAR IGNACIO FLORES SÁNCHEZ**

Registro de autorización: R-2017-1801-12

Tepic, Nayarit

Junio del 2019

Asesor:

**DR. ESAÚ ROJAS CARRILLO**



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.

**Efecto de hipolipemiantes orales en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y su relación con dislipidemias**

TRABAJO QUE PARA OBTENER EL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR

PRESENTA:

**DR. OSMAR IGNACIO FLORES SÁNCHEZ**

A U T O R I Z A C I O N E S:

**DR. ESAÚ ROJAS CARRILLO**  
PROFESOR TITULAR CURSO DE ESPECIALIZACIÓN  
EN MEDICINA FAMILIAR PARA MÉDICOS GENERALES DE BASE EN  
LA UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR NO. 24

**DRA. LUISA ELIZABETH VELASCO GONZÁLEZ**  
COORDINADOR CLÍNICO DE EDUCACIÓN  
E INVESTIGACIÓN EN SALUD UMF24

**DRA. VERÓNICA BENÍTES GODINEZ**  
COORDINADOR AUXILIAR MÉDICO DE EDUCACIÓN EN SALUD  
DELEGACION NAYARIT IMSS

**DR. CARLOS ALBERTO LUGAREL GODÍNEZ**  
COORDINADOR DE PLANEACIÓN Y ENLACE INSTITUCIONAL  
DELEGACION NAYARIT IMSS

Tepic, Nayarit

Junio del 2019

**Efecto de hipolipemiantes orales en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y su relación con dislipidemias**  
TRABAJO QUE PARA OBTENER EL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR

PRESENTA:

**DR. OSMAR IGNACIO FLORES SÁNCHEZ**

A U T O R I Z A C I O N E S :

**DR. JUAN JOSÉ MAZÓN RAMÍREZ**  
JEFE DE LA SUBDIVISIÓN DE MEDICINA FAMILIAR  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U.N.A.M.

**DR. GEOVANI LÓPEZ ORTIZ**  
COORDINADOR DE INVESTIGACIÓN  
DE LA SUBDIVISIÓN DE MEDICINA FAMILIAR  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U.N.A.M.

**DR. ISAÍAS HERNÁNDEZ TORRES**  
COORDINADOR DE DOCENCIA  
DE LA SUBDIVISIÓN DE MEDICINA FAMILIAR  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U.N.A.M.

# ÍNDICE

ABREVIATURAS.....	1
RESUMEN.....	2
INTRODUCCIÓN.....	3
MARCO TEORICO.....	5
Marco conceptual.....	5
Epidemiología e historia de la enfermedad .....	11
ANTECEDENTES TEÓRICOS .....	19
PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA.....	24
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....	26
JUSTIFICACIÓN .....	27
HIPOTESIS.....	29
Hipótesis de Trabajo .....	29
Hipótesis nula .....	29
OBJETIVOS.....	30
Objetivo general.....	30
Objetivos específicos .....	30
METODOLOGÍA.....	31
MATERIAL Y METODOS.....	31
Tipo de estudio .....	31
Universo de estudio .....	31
Periodo de estudio .....	31
Lugar donde se realizará el estudio .....	31
Tamaño de muestra .....	31
Criterios de selección.....	32
Variable de estudio .....	33
Operacionalización de variables .....	34
Plan de recolección de datos .....	36
Recursos humanos, materiales y financieros.....	37
Toma de datos y registro .....	37
Análisis estadístico que se empleó para los datos obtenidos. ....	38
Consideraciones éticas.....	39
RESULTADOS .....	40
Tablas y Figuras .....	42
DISCUSIÓN.....	45
CONCLUSIÓN.....	48

REFERENCIAS .....	49
ANEXOS .....	54
Anexo 1. Consentimiento informado. ....	54
Anexo 2. Instrumento de recolección de datos. ....	55
Anexo 3. Cronograma de actividades. ....	58

## ABREVIATURAS

Col-HDL	Colesterol de alta densidad
Col-LDL	Colesterol de baja densidad
Col-total	Colesterol total
CV	Enfermedades cardiovasculares
DM	Diabetes Mellitus
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
EC	Enfermedad coronaria
ENSE	Encuesta Nacional Seroepidemiológica
HDL	High Density Lipoprotein
LDL	Low Density Lipoprotein
NCEP	National Cholesterol Education Program
OMS	Organización Mundial de la Salud
TG	Triglicéridos

## RESUMEN

### Efecto de hipolipemiantes en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 y su relación con dislipidemias.

Flores SOI, Zepeda CEA, Zavala RJJ, Rojas CE, Torres VR. Unidad de Medicina Familiar no. 24. Tepic Nayarit.

Palabras claves: hipolipemiantes, diabetes mellitus, dislipidemia.

**Antecedentes.** Las personas jóvenes y adultas formarán parte del grupo de los adultos mayores durante la primera mitad del siglo XXI. De esta manera, al aumentar la esperanza de vida, da lugar a una mayor exposición de factores de riesgo que contribuyen a la presencia de enfermedades crónico-degenerativas, entre las que se encuentra la diabetes. Se ha visto que en muchos estudios clínicos con estatinas la incidencia de DM2 no se ha evaluado sistemáticamente, y otros carecen de la potencia necesaria para detectar diferencias entre estatinas. Las evidencias disponibles de mayor calidad provienen de los meta-análisis de los ensayos clínicos controlados. **Objetivo.** Comparar el efecto de hipolipemiantes en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 y su relación con dislipidemias. **Material y métodos.** Se realizó un estudio de casos y controles, transversal y prospectivo. El universo de estudio correspondió a los pacientes de la Unidad de Medicina Familiar No. 24 con diagnóstico CIE-10 de Diabetes Mellitus Tipo 2 y Dislipidemia. La muestra se determinó a partir de la fórmula estadística para casos y controles resultando un tamaño de 194 pacientes para cada grupo de estudio, con una relación de controles: casos 1:1. El instrumento de recolección de datos correspondió a una historia clínica de dislipidemia y diabetes mellitus. **Resultados.** Se estudiaron un total de 303 sujetos, 166 correspondieron al grupo de casos y 137 al grupo control. Referente al estado nutricional el grupo de casos presentó obesidad en un 45.2% y el grupo control la presentó en un 41.7%. En relación a la obesidad abdominal, se encontró que en el grupo de casos, el 65.5% de los sujetos la presentaron y el grupo control un 59.6%. En el perfil de lípidos de nuestros grupos de estudio, se encontró que el colesterol total, los triglicéridos, el colesterol LDL y el colesterol VLDL presentaron significancia estadística ( $p < 0.03$ ). La frecuencia de dislipidemias de nuestros grupos de estudio encontramos que el 71.5% presentó diagnóstico de dislipidemia, el 31.9% hipercolesterolemia y el 22.3% dislipidemia mixta en el grupo de casos, resultando mayores que los del grupo control, con una significancia estadística ( $p = 0.008$ ). Finalmente dentro de los factores de riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2 se encontró que el género masculino se presentó con una frecuencia del 35%, la edad  $>45$  años en un 86.7%, sobrepeso y obesidad en un 81.3%, tabaquismo en el 36.5%, hipertensión arterial en el 56.4% y finalmente la dislipidemia ocupó el 64.7%.

**Conclusiones.** Los pacientes que tienen tratamiento con hipolipemiantes, no tienen un control adecuado de los lípidos séricos. Un gran porcentaje de ellos está bajo tratamiento hipolipemiante con monoterapia. Sugerimos para futuras investigaciones, realizar un análisis de los factores que pueden influir en el control de las dislipidemias en este tipo de pacientes.

## INTRODUCCIÓN

En la actualidad, en la población adulta se presenta un aumento en la presencia de enfermedades cardiovasculares relacionadas con la diabetes mellitus tipo 2, siendo el problema clínico con mayor incidencia al que se enfrenta este tipo de pacientes.

De acuerdo a lo anterior, se ha determinado que la diabetes mellitus tipo 2 asociada a los factores de riesgo cardiovascular focalizados anteriormente; como la dislipemia, hipertensión, tabaquismo, sedentarismo y obesidad abdominal, y a los cambios metabólicos que la determinan, como insulinoresistencia, hiperglucemia, hipercoagulabilidad e hiperagregabilidad plaquetaria, definen la anticipación y la mayor progresión del proceso aterogénico.

Asimismo, en cuanto a las tasas de mortalidad y de prevalencia de las enfermedades cardiovasculares y la diabetes mellitus a escala mundial es pertinente que se haga referencia al estudio MONICA realizado por la Organización Mundial de la Salud, en 21 países, donde se marca un incremento considerable.

En este sentido, las hiperlipemias se consideran como uno de los factores de riesgo cardiovasculares de pacientes diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2; sin embargo, los datos que se presentan en relación al tema en cuestión son escasos y, cobra, especial importancia al incremento del riesgo de mortalidad entre 2 y 4 veces según las estadísticas que se reportan al respecto<sup>1</sup>.

Finalmente, el presente trabajo de investigación pretende caracterizar el efecto de hipolipemiantes en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 y su relación con dislipidemias. En relación a este orden de ideas, con la intención de plantear estrategias de tratamiento hipolipemiante, que coadyuven en un mejor control de la patología y mejoren la calidad de vida de los pacientes.

Consecuentemente, ante la imposibilidad aun de curar las enfermedades de tipo crónico degenerativo, es necesario valorar dicha calidad de vida de los pacientes a fin de obtener referentes que permitan orientar a la población en general acerca de

los programas existentes dado que exigen atención a lo largo de la vida representando un problema de grandes dimensiones.

## MARCO TEORICO

### Marco conceptual.

*Colesterol.* Pasqualini menciona que se encuentra compuesto de una molécula indispensable para la vida, el cual permite desempeñar funciones estructurales y metabólicas que son vitales para el ser humano. Esta molécula se encuentra añadida estratégicamente en las membranas de cada célula donde modula la fluidez, permeabilidad y en consecuencia su función.

La regulación mencionada implica que el contenido en colesterol de las membranas modifica la actividad de las enzimas ancladas en ellas, así como la de algunas proteínas transportadoras y de receptores de membrana. El colesterol generalmente proviene de la dieta o es sintetizado por nuestras células, principalmente en los hepatocitos; es precursor de otras biomoléculas fisiológicamente importantes tales como, las hormonas esteroideas (andrógenos, estrógenos, progestágenos, gluco y mineralcorticoides), ácidos biliares y la vitamina D.

Por otra parte, la acumulación excesiva de colesterol en nuestros tejidos y altas concentraciones en sangre o la hipercolesterolemia, pueden tener consecuencias patológicas altamente prevalentes en la población Mexicana. Esto es particularmente cierto para las células endoteliales que forman la pared arterial, donde la acumulación de colesterol inicia la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Numerosos estudios epidemiológicos y retrospectivos han mostrado una relación directa entre el colesterol total y el colesterol unido a LDL con la morbilidad y mortalidad debida a causas cardiovasculares<sup>2</sup>.

*Colesterol HDL.* Este tipo de colesterol es conocido por ser protector contra las enfermedades cardiovasculares, extrae colesterol de las lesiones ateroscleróticas y lo transporta hasta el hígado para su posterior metabolismo y eliminación intestinal junto con las heces. El HDL se produce en el hígado y en el intestino<sup>2</sup>.

De igual manera, es importante considerar que son una familia de partículas que difieren en tamaño, densidad y composición química. La heterogeneidad de las HDL resulta de la velocidad de síntesis y de catabolismo de las partículas, y de la acción de enzimas y proteínas de transporte que las remodelan continuamente. Los bajos niveles de colesterol HDL correlacionan con un riesgo elevado de desarrollar enfermedad aterosclerosa coronaria. La disminución de las HDL afecta el transporte reverso de colesterol, que es la vía metabólica responsable de la remoción del colesterol excedente de las células periféricas y su transporte hacia el hígado para reciclarlo o eliminarlo. Las HDL poseen además propiedades antiinflamatorias, antioxidativas, antiagregatorias, anticoagulantes y profibrinolíticas in vitro. Algunas de estas propiedades potencialmente antiaterosclerosas, también se han puesto de manifiesto in vivo con infusiones de HDL. Estas evidencias, además de la protección que se logra en modelos animales genéticamente modificados, permiten plantear a las HDL como un objetivo primario en la prevención de la aterosclerosis coronaria. Algunos estudios epidemiológicos han demostrado una reducción importante en el riesgo cardiovascular asociado a elevaciones del colesterol HDL, principalmente en prevención secundaria. En consecuencia, elevar las concentraciones de las HDL a través de medidas higiénicas como el ejercicio aeróbico, la pérdida de peso y eliminar el tabaquismo, es ampliamente recomendado para reducir el riesgo coronario<sup>3</sup>.

*Colesterol LDL.* Las LDL distribuyen colesterol a los tejidos que lo requieren, para la reposición de sus componentes de membranas celulares o para la síntesis de hormonas esteroideas, y, en condiciones normales, conducen parte del exceso de colesterol de regreso al hígado. Cabe destacar la participación de esta lipoproteína en la regulación de la biosíntesis del colesterol a través de su unión a receptores específicos, como se verá más adelante.

Las LDL pueden presentar modificaciones de origen genético o como consecuencia de alteraciones del medio. Estas lipoproteínas modificadas poseen mayor capacidad aterogénica que las nativas<sup>4</sup>.

*Diabetes Mellitus.* El término de DM, engloba un grupo heterogéneo de trastornos metabólicos complejos de etiología diversa, teniendo como factor principal la hiperglucemia. Existen diferentes tipos de DM debido a una compleja interacción entre genética, factores ambientales y elecciones al modo de vida de cada persona<sup>5</sup>. Es una enfermedad sistémica, crónico-degenerativa, debido a que resulta de defectos en la secreción y/o en la acción de la insulina, propiciando alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas, que favorecen a la aparición de complicaciones agudas y crónicas<sup>6</sup>.

*Dislipidemias.* Se le conoce como un conjunto de patologías que generalmente se encuentran caracterizadas por diversas alteraciones en las concentraciones de los lípidos sanguíneos, componentes de las lipoproteínas circulantes, a un nivel que significa un riesgo para la salud. Es un término genérico para denominar cualquier situación clínica en la cual existan concentraciones anormales de colesterol: colesterol total (en adelante Col-total), colesterol de alta densidad (en adelante Col-HDL), colesterol de baja densidad (en adelante Col-LDL) o triglicéridos (en adelante TG).

Por tanto, las dislipidemias se han constituyen un factor de riesgo mayor y modificable de enfermedades cardiovasculares (en adelante CV), especialmente de la enfermedad coronaria (en adelante EC). Niveles muy altos de TG, especialmente cuando hay hiperquilomicronemia, han sido señalados como de riesgo en la patogenia de la pancreatitis aguda<sup>7</sup>.

*Efectividad.* Se refiere a la capacidad de lograr el efecto que se desea o se espera. Realidad, validez. En relación a lo anterior, se comprueba que es la relación de los objetivos entre los resultados bajo condiciones reales y se expresa por la fórmula:

$$\text{Efectividad} = \frac{\text{Objetivos}}{\text{Resultados}}$$

Lo anterior quiere decir que el propósito se ha logrado bajo las condiciones reales del lugar donde la acción se llevó a cabo. Dicho de otra manera, cuando se llevan a la práctica acciones para lograr el propósito que previamente se alcanzó bajo condiciones ideales y este se consigue en las condiciones reales existentes, entonces los recursos puestos en función para ese fin fueron efectivos. Este es un término de mayor alcance que la eficacia, pues expresa la medida del impacto que un procedimiento determinado tiene sobre la salud de la población; por lo tanto, contempla el nivel con que se proporcionan pruebas, procedimientos, tratamientos y servicios y el grado en que se coordina la atención al paciente entre médicos, instituciones y el tiempo. De esta manera, se puede considerar un atributo que solo puede evaluarse en la práctica real de la Medicina<sup>8</sup>.

*Estatinas.* Las estatinas son fármacos que reducen la concentración plasmática de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad, con demostrada eficacia en la prevención cardiovascular primaria y secundaria. Pueden clasificarse según su capacidad hipolipemiente; se consideran de alta potencia o intensidad las que logran una reducción aproximada del 50%. También ejercen acciones que no parecen explicarse únicamente por la reducción de colesterol y se cree que están relacionadas con otras propiedades asociadas a su acción sobre las proteínas G<sup>9</sup>.

*Factores de riesgo.* Un factor de riesgo se refiere a cualquier rasgo, característica o exposición de un individuo la cual puede aumentar su probabilidad de sufrir una enfermedad o lesión.

Entre los factores de riesgo más importantes cabe citar la insuficiencia ponderal, las prácticas sexuales de riesgo, la hipertensión, el consumo de tabaco y alcohol, el agua insalubre, las deficiencias del saneamiento y la falta de higiene<sup>10</sup>. El análisis de los factores de riesgo por grupos económicos es importante para el desarrollo de estrategias orientadas a la equidad en salud.

*Hipolipemiantes.* De acuerdo con Vindas menciona que estos fármacos pueden actuar en las distintas fases del metabolismo de los lípidos, como el metabolismo endógeno, metabolismo exógeno, circulación entero-hepática y transporte inverso del colesterol; a continuación se realiza énfasis en cada una de la clase de los fármacos.

Existen 5 clases principales de fármacos hipolipemiantes:

- Resinas ligadoras de ácidos biliares.
- Ácido Nicotínico o Niacina.
- Bloqueador de la absorción del colesterol (Ezetimiba).
- Inhibidores de HMG-CoA reductasa (Estatinas).
- Derivados del Ácido Fólico o Fibratos<sup>11</sup>.

*Morbilidad.* La morbilidad puede medirse en términos de personas enfermas o de episodios de enfermedad, y en cualquiera de estas circunstancias, estimar la duración del fenómeno. En la medición debe tomarse en cuenta, entre otros factores, que una enfermedad puede ocurrir varias veces en la misma persona; que puede durar horas o años; que puede ser muy leve o muy grave; que puede influir con distinta intensidad en el modo de vida; y que es imposible apreciar exactamente el momento de inicio y terminación del proceso morboso. El conocimiento de la morbilidad se hace a través de medidas de incidencia y de prevalencia.

Igualmente, la incidencia acumulada, que en realidad es una proporción, estima de manera directa la probabilidad o riesgo de contraer una enfermedad durante un periodo de tiempo especificado. Se utiliza para comparar la evolución de una enfermedad en grupos de población distintos; para tratar de determinar si existe relación entre un posible factor etiológico y una enfermedad; para conocer el impacto de ciertas medidas sobre el desarrollo de una enfermedad, entre otros.

El recuento de los casos se hace en función de la fecha del comienzo de los síntomas, de la fecha de diagnóstico o de la fecha de hospitalización, pues no se sabe con certeza en qué momento empezó la enfermedad<sup>12</sup>.

*Mortalidad.* Se refiere a los datos que indican el número de defunciones por lugar, intervalo de tiempo y causa. Los datos de mortalidad de la OMS (en adelante Organización Mundial de la Salud) reflejan las defunciones recogidas en los sistemas nacionales de registro civil, con las causas básicas de defunción codificadas por las autoridades nacionales.

De este modo, la causa básica de defunción se define como la enfermedad o lesión que desencadenó la sucesión de eventos patológicos que condujeron directamente a la muerte, o las circunstancias del accidente o acto de violencia que produjeron la lesión mortal, según lo expuesto en la Clasificación Internacional de Enfermedades<sup>13</sup>.

*Obesidad.* La obesidad es una enfermedad crónica, que se produce por un desbalance entre el gasto y la ingesta energética. El exceso de energía es almacenado en las células adiposas las cuales se hipertrofian y/o aumentan en número. Las complicaciones médicas de la obesidad son secundarias a esta hiperplasia e hipertrofia de los adipocitos. El aumento del tejido adiposo tiene un efecto de “masa” en los diferentes sistemas del cuerpo humano pero además, los adipocitos hipertrofiados secretan ácidos grasos libres y péptidos hormonales, tales como la adiposina o complemento D y la leptina. Estos últimos son los responsables que el adipocito se considere como una célula endocrina y el tejido adiposo como un órgano respectivamente. Sin embargo, desde una perspectiva fisiopatológica la liberación de los ácidos grasos libres es el factor más importante.

La distribución de la grasa corporal ocurre como respuesta a los péptidos liberados por el adipocito. La acumulación de grasa visceral es modulada por varios factores, tales como los andrógenos y los estrógenos producidos por las gónadas y las glándulas suprarrenales, y su secreción es dependiente de la edad y del sexo.

Las complicaciones de la obesidad por lo tanto, pueden ser clasificadas en dos categorías fisiopatológicas, aquellas que ocurren por el aumento de masa grasa y las patologías secundarias a los cambios metabólicos antes descritos<sup>14</sup>.

*Síndrome*. Proviene de la palabra griega *síndrome*, *simultaneidad*, se definió tradicionalmente como un estado patológico asociado a una serie de síntomas simultáneos, generalmente tres o más. La utilización de la palabra solía tener un carácter provisional, con la esperanza de que una vez confirmado ese estado, se reemplazaría por un término más preciso. Es una de las palabras más antiguas que con mayor frecuencia se ha utilizado y mal emplea do en el vocabulario médico moderno<sup>14</sup>.

### **Epidemiología e historia de la enfermedad**

En México junto con otros países de toda América Latina se encuentran en una gran transición epidemiológica dado que los estilos de vida de las personas en las sociedades de países de mayor desarrollo han tenido un cambio importante en donde se presentan riesgos para la salud.

Consecuentemente, la Diabetes Mellitus (en adelante DM) se ha hecho presente desde hace milenios en la salud de las personas pero es hoy que toma relevancia para la sociedad occidental por lo que se ha tenido un cambio en las costumbres alimentarias, actividad física y ambiental así como modificaciones genéticas lo que ha permitido el aumento en la incidencia de diabéticos en los últimos años de forma exponencial.

De este modo, un gran número de científicos han dedicado gran tiempo de estudio para analizar la enfermedad y tratar de analizar sus causas y posibles tratamientos. Dado lo anterior, la primera referencia de la DM se encuentra en el papiro de Ebers encontrado en 1862 en Tebas (hoy Luxor). En el papiro se expone una sintomatología que recuerda a la diabetes y unos remedios para tratarla a base de determinadas decocciones. Así, la antigua literatura hindú en los Vedas describe la

orina pegajosa, con sabor a miel y que atrae fuertemente a las hormigas de los diabéticos.

Igualmente, Súsruta, el padre de la medicina hindú describió a la diabetes mellitus y llegó incluso a diferenciar una diabetes que se daba en los jóvenes que conducía a la muerte y otras que se daba en personas de una edad avanzada. Además, Demetrio de Apamea refinó el diagnóstico de la DM y Apolonio de Memfis acuñó el término de diabetes (a partir de Dia = a través y Betes = pasar) para definir un estado de debilidad, intensa sed y poliuria, Apolonio creía que era una forma de hidropesía<sup>15</sup>.

Areteo de Capadocia en el siglo II, quien le dio el nombre de diabetes que significa en griego e, refiriéndose al signo más llamativo que es la eliminación exagerada de agua por el riñón, con lo que quería expresar que el agua entraba y salía del organismo sin fijarse en él. Sin embargo, en los siglos posteriores no ha sido posible encontrar en los escritos médicos de la época referencias propias a esta enfermedad hasta que, en el siglo XI, Avicena habla con clara precisión de esta afección en su famoso Canon de la Medicina. Tras un largo intervalo fue Tomás Willis quien, en 1679, hizo una descripción magistral de la diabetes, quedando desde entonces reconocida por su sintomatología como una entidad clínica. Fue él, quien, refiriéndose al sabor dulce de la orina, le dio el nombre de diabetes mellitus (sabor a miel). De igual forma, Sánchez (2007) menciona que Mathew Dobson (1725-1784) médico inglés de Liverpool hizo por primera vez estudios en grupos de pacientes, en virtud de que después de tratar un pequeño grupo de pacientes Dobson informó que estos pacientes tenían azúcar en la sangre y en la orina y describió los síntomas de la diabetes, puesto que pensaba que el azúcar se formaba en la sangre por algún defecto de la digestión limitándose los riñones a eliminar el exceso de azúcar.

Para el año de 1775 Dobson identificó la presencia de glucosa en la orina. Esta fue la primera observación que se efectuó en un diabético la cual fue realizada por

Cawley y publicada en el *London Medical Journal* en 1788. Consecuentemente, el inglés Rollo consiguió mejorías importantes con un régimen dietético rico en proteínas y grasas y limitado en hidratos de carbono. De esta manera, los primeros trabajos experimentales relacionados con el metabolismo de los glúcidos fueron realizados por Claude Bernard quien descubrió en 1848 el glucógeno hepático y el cual provocó la aparición de glucosa en la orina excitando los centros bulbares mediante pinchaduras<sup>16</sup>.

Posteriormente, en la segunda mitad del siglo XIX el gran clínico francés Bouchardat señaló la importancia de la obesidad y de la vida sedentaria en el origen de la diabetes y marco las normas para el tratamiento dietético, basándolo en la restricción de los glúcidos y en el bajo valor calórico de la dieta. Los trabajos clínicos anatomopatológicos adquirieron gran importancia a fines del siglo pasado, en manos de Frerichs, Cantani, Naunyn, Lanceraux, entre otros y culminaron con las experiencias de pancreatometomía en el perro, realizadas por Mering y Minkowski en 1889. La búsqueda de la presunta hormona producida, por las células descritas en el páncreas, en 1869, por Langerhans, se inició de inmediato. Las funciones del páncreas como glándula capaz de reducir los niveles de glucosa en sangre comenzaron a aclararse en la segunda mitad del siglo XIX. En 1889, OskarMinkowski y Josef von Mering, tratando de averiguar si el páncreas era necesario para la vida, pancreatometomizaron un perro. Después de la operación ambos investigadores observaron que el perro mostraba todos los síntomas de una severa diabetes, con poliuria, sed insaciable e hiperfagia<sup>16</sup>.

Asimismo, la medicina india para ese entonces ya distinguía dos formas de diabetes: una que se da en jóvenes delgados y que no sobreviven mucho tiempo y otra en personas mayores y obesas, que claramente corresponden con la diabetes de tipo 1 y la de tipo 2, respectivamente de nuestros días<sup>15</sup>.

Por consiguiente, Joseph von Merin y OskarMinkowski en 1889 concluyeron que la DM era debido a una falta de secreción interna de los islotes de Langerhans del

páncreas. Así, tres décadas más tarde, 1921, el médico Frederick Grant Banting y el estudiante Charles Herbert Best investigando en el laboratorio de John James Richard MacLeod, director del Instituto Fisiológico de Toronto (Canadá), lograron aislar la insulina. Los resultados que obtuvieron los dieron a conocer en la American Society of Physiology el 12 de diciembre de 1921. Posteriormente, a finales de 1923 en Alemania lograron realizar la producción industrial de la insulina cuando el pediatra Rosend Carrasco i Formiguera logró administrar la primera dosis terapéutica de insulina a un niño de Barcelona<sup>17</sup>.

Posteriormente, en 1924 el médico Pedro Giménez Oliveros publicó su trabajo *Tratamiento de la diabetes por la insulina* donde reportó sus resultados altamente satisfactorios y de composición uniforme, no dando enturbiamiento por ebullición ni en presencia de cloruro sódico ni de ácido acético<sup>17</sup>.

Por otro lado, se comenzó a tener importancia por el descenso del colesterol cuando se logró relacionar de forma determinante la concentración plasmática y el desarrollo de las complicaciones propias de la enfermedad y las cardiovasculares. En relación a lo anterior, se hizo una primera observación de pacientes con la enfermedad de xantomatosis familiar, la cual se constituye como una enfermedad hereditaria que cursaba con lesiones cutáneas sobre-elevadas en zonas tendinosas y concentraciones sanguíneas de colesterol muy elevadas. Estos factores fueron los causantes de desarrollar enfermedades coronarias a edades muy tempranas en la población. La descripción anterior fue realizada y presentada por el Dr. Carl Müller en el Congreso Nórdico de Medicina Interna celebrado en Oslo y posteriormente publicada en *Archives of Internal Medicine* en 1939, donde se mencionó que existía la posibilidad de que una disminución del colesterol sanguíneo ayudaría a disminuir el riesgo de desarrollar enfermedad coronaria, lo cual no había podido ser comprobado puesto que no se habían elaborado fármacos con capacidad hipolipemiante.

De igual forma, el fisiólogo y anatomista francés Poulletier de la Salle logró obtener la evidencia principal de que se hacía presente el colesterol en la sangre para el año de 1769, lo cual fue probado al aislar una sustancia con características propias del aceite que residía en la vesícula biliar de los cadáveres.

Posteriormente, el químico francés Michel-Eugène Chevreul en el año de 1824 logró separar de la bilis humana una sustancia que identificó con características similares a la grasa y a la cual la llamó *colesterina*, lo que en la actualidad se conoce e identifica como el colesterol<sup>18</sup>.

Durante el siglo XIX el físico alemán Rudolf Virchow propuso que la arteriosclerosis realmente era una enfermedad que se originaba como resultado de alguna alteración metabólica de las propias arterias y con ello descubrió que el colesterol, anteriormente descubierto años atrás, podría tener alguna relación en el origen de la arterioesclerosis, la cual se produjo cuando el patólogo alemán Windaus advirtió en 1910 que las lesiones ateromatosas que había encontrado contenían seis veces mayor cantidad de colesterol libre que una pared arterial normal y veinte veces más colesterol esterificado de lo normal<sup>19</sup>.

En este orden de ideas, a través de las investigaciones realizadas por el médico A. I. Ignatowsky se pudo determinar la relación existente entre el colesterol y la placa de ateroma cuando así lo expuso el ruso Nikolai Anichkov, el cual en 1908 indujo la aterosclerosis en conejos observando que la aorta de los conejos manifestaban las mismas placas blanco – grisáceas que se habían observado en la aorta de los humanos fallecidos de enfermedades cardiovasculares. También observó que el causante de estas placas de ateromas era el colesterol, lo que le permitió proponer que no eran las únicas causantes de la aterogénesis, existiendo otros factores que no le fueron posible identificar<sup>19</sup>.

Asimismo, Gofman publicó en relación a los trabajos de Anichkov en el año de 1950, que era posible separar el colesterol en dos fracciones que eran claramente

identificables a través de un proceso de ultracentrifugación, la cual era una mezcla de proteínas, fosfolípidos y colesterol, denominándose en *lipoproteína*. Esta primera identificación la llamó lipoproteína LDL o *lipoproteína de baja densidad (low density lipoprotein*, por sus siglas en inglés). Por otra parte, la otra fracción resultante era de mayor densidad por lo que la llamó como HDL o *lipoproteína de alta densidad (high density lipoprotein*, por sus siglas en inglés)<sup>19</sup>. Estos ensayos permitieron la comunidad científica y médica tuvieran una alerta ante los peligros que consistían de que existiera colesterol a partir del consumo de los alimentos. Otro hallazgo significativo de Gofman, visto con cierta resistencia para la época, fue que el colesterol no era el indicador total del riesgo cardiovascular sino el colesterol LDL.

En 1952 el médico californiano Lawrence Kinsell, descubrió que la alimentación a base de vegetales con la asociación de una disminución considerable de la ingesta de productos animales se podía obtener una disminución del colesterol plasmático, especialmente del colesterol tipo LDL<sup>18</sup>.

Consecuentemente, transcurrieron varios años para que se utilizara el primer fármaco con evidencias suficiente de poder reducir el colesterol correspondiente al extracto tiroideo, un compuesto que se utilizó tras observarse que los pacientes con hipotiroidismo mantenían cifras elevadas de colesterol plasmático. Su eficacia se puso de manifiesto tanto en pacientes hipotiroideos como eutiroideos.

Empero, la administración de este compuesto, se asociaba a efectos secundarios importantes que llevaron al desarrollo del fármaco de la D-tiroxina, el cual tenía la capacidad de mantener el efecto hipocolesterolemiante pero sin un efecto calorígeno tan marcado<sup>20</sup>.

Así una de las primeras sustancias que se utilizaron para bajar el colesterol fue el *ácido nicotínico o niacina* para el año de 1950, donde el Dr. Hoffer en Canadá realizó un ensayo para probar los efectos adversos que ocurrían cuando se consumían altas cantidades de este fármaco, para lo cual encontró que se produce un enrojecimiento facial y frecuentes sofocamientos, ambos tolerables, sin embargo,

también encontró que tenía una acción reparadora de los tejidos. Al igual, el Dr. Altschul realizaba experimentos para determinar el efecto resultante de la aplicación de la radiación ultravioleta sobre la concentración de colesterol en conejos. En donde había logrado observar que el calentamiento del colesterol de la dieta influía en su concentración plasmática. Por ello, aseguraba que también el calentamiento del colesterol de forma directa dentro del organismo por medio de la radiación ultravioleta podría modificar su concentración plasmática y facilitar la reparación de las arterias, por lo que administró ácido nicotínico a sus pacientes con altos niveles de colesterol y daño en las arterias encontrando un resultado positivo después de su administración<sup>20</sup>.

Además, como se ha mencionado anteriormente el colesterol tenía gran influencia de la dieta sobre su concentración sérica, por lo que en el año de 1950, solo se combatía el colesterol con el abstencionismo con elevados niveles de colesterol con el fin de reducir los niveles plasmáticos. Por ello, solo se sabía que el colesterol de la dieta consumida bajo la ausencia de bilis no podía ser absorbida. Para lo cual se administró de forma oral cloruro ferroso a animales y con ello se logró evitar el aumento del colesterol sérico derivado de una dieta elevada en colesterol. Desafortunadamente, resultó ser altamente peligrosa pues producía envenenamiento, el cual se intercambió por resinas de intercambio iónico en 1960, siendo la *resinacolestiramina*, la primera que se aprobó de forma clínica.

Igualmente, en 1962 se descubrió el *clofibrato* o *etilclorofenoisobutirato* en el Reino Unido, el cual se consideró como uno de los fármacos empleados de forma más frecuente para el tratamiento de la dislipemia; sin embargo, se observó que producía un incremento de la mortalidad, lo que condujo a su sustitución por nuevos fármacos como el *genfibrocilo*, *fenofibrato* y *bezafibrato*<sup>20</sup>.

De esta manera, en 1965 se inició en el National Heart and Lung Institute, uno de los primeros ensayos clínicos con fármacos hipolipemiantes, cuyo objetivo final era el de evaluar la tasa de recurrencia de enfermedad coronaria fatal y no fatal en pacientes con infarto agudo de miocardio previo, el resultado encontrado fue que la

eficacia hipolipemiente de los fármacos hasta ese momento era casi nula por lo que se hacían necesarios nuevos compuestos con mayor efectividad. Para entonces, ya era más claro que la hipercolesterolemia tenía una significancia importante en el desarrollo de complicaciones cardiovasculares; sin embargo, el hallazgo de fármacos con un efecto hipolipemiente más acentuado podría traducirse en reducciones significativas de la morbilidad y mortalidad cardiovasculares<sup>20</sup>.

A este tenor, los laboratorios Merrel tratando de reducir la concentración del colesterol sérico hicieron el descubrimiento del *triparanol*, confirmando así su efecto hipolipemiente pero con altos efectos adversos como alopecia, cataratas y ceguera.

Para el año de 1965, Akira Endo estudió que determinados tipos de hongos producirían, como un mecanismo de defensa, sustancias que permitían inhibir la síntesis bacteriana del colesterol, siendo este hongo el hongo *Penicilliumcitrinum*. Dicha sustancia que inhibía la síntesis del colesterol era la *mevastatina*. Esta sustancia podía reducir la concentración plasmática de colesterol sin que en apariencia se produjeran reacciones adversas<sup>20</sup>.

Empero, se analizó otra sustancia denominada como *monacolina K*, la cual hasta el momento parecía tener el mejor resultado en la inhibición de la HMG-CoA reductasa, por lo que fue la estatina con mayor interés en caso de estudio patentada en 1979. En ese mismo año, se patentó *mevinolina* con diferencias marcadas de la *mevastatina*.

Finalmente, en la evolución del tratamiento hipolipemiente se han dislumbrado también cambios importantes. Sin embargo, ha permitido el descubrimiento de un grupo farmacológico que indudablemente es uno de los que más han contribuido a la reducción de la mortalidad observada durante los últimos años.

## **ANTECEDENTES TEÓRICOS**

En México, se aplicó la Encuesta Nacional Seroepidemiológica en 1998 (en adelante ENSE), donde se encontró que los valores medios nacionales de colesterol fueron, para hombres y mujeres adultos, entre 184 y 185 mg/dl respectivamente, y en menores de 20 años de 145 y 149 mg/dl. Se encontraron mayores de colesterol en la región norte que en el sur y un nivel de colesterol total más bajo en comparación con diversas poblaciones de Estados Unidos y Europa<sup>15</sup>.

Así, entre 1970 y 1999, el porcentaje de la población menor de 15 años, bajó de 47.5 a 33.9%; mientras que el porcentaje de la población en edades laborales subió de 48.1 a 61.5%; y la de las personas de la tercera edad, de 4.4 a 4.7%. Se estimó que este ritmo de crecimiento en el número de adultos y adultos mayores, se mantendrá, por lo menos, durante los próximos 50 años. Las personas jóvenes y adultas formarán parte del grupo de los adultos mayores durante la primera mitad del siglo XXI. De esta manera, al aumentar la esperanza de vida, da lugar a una mayor exposición de factores de riesgo que contribuyen a la presencia de enfermedades crónico-degenerativas, entre las que se encuentra la diabetes<sup>21</sup>.

Rius, Millán, Pedro-Botet y Pintó en el 2015 afirmaron que el tratamiento con estatinas predispone a la DM2, especialmente en los pacientes con predisposición a la misma. Algunas estatinas se han asociado a aumentos de la glucemia en pacientes con o sin DM2, y otras han demostrado tener efectos neutros, variando de unas a otras su capacidad hiperglucemiante o diabetogénica.

En muchos estudios clínicos con estatinas la incidencia de DM2 no se ha evaluado sistemáticamente, y otros carecen de la potencia necesaria para detectar diferencias entre estatinas. Las evidencias disponibles de mayor calidad provienen de los meta-análisis de los ensayos clínicos controlados. El único ensayo clínico controlado para evaluar la incidencia de DM2 de nueva aparición es el J-PREDICT realizado con pitavastatina en pacientes con tolerancia anormal a la glucosa.

Los resultados preliminares de este estudio muestran que la pitavastatina se asocia a una disminución significativa de la incidencia de nuevos casos de DM2 en comparación con la modificación del estilo de vida exclusivamente. Por tanto, la pitavastatina podría constituir una adecuada alternativa terapéutica de elección para disminuir el riesgo vascular del paciente con DM2 o en situación de riesgo de presentarla<sup>22</sup>.

En cuanto a la fisiopatología de la DM2 de acuerdo a la Federación Internacional de Diabetes (2013) menciona que los factores como la obesidad, la mala alimentación, sedentarismo, edad avanzada, antecedentes familiares de diabetes, grupo étnico y alta glucosa en sangre durante el embarazo, permite condicionar que el cuerpo sea incapaz de responder a los efectos de la insulina o bien que la producción de ésta disminuya<sup>23</sup>.

Asimismo, Millan y cols. Realizaron un estudio donde se analizaron 3,703 pacientes donde el 39% eran diabéticos. El 59.2% de los diabéticos presentaban el colesterol LDL fuera de control. En conjunto, el 43.6% de diabéticos presentaba triglicéridos elevados y el 36,4% tenían el colesterol unido a HDL. De los pacientes con cardiopatía isquémica y diabetes, el 31% tenían colesterol LDL, colesterol HDL y triglicéridos fuera de control. De los pacientes diabéticos con síndrome metabólico, el 60% tiene el colesterol LDL fuera de objetivos, el 39.8% tienen el colesterol HDL bajo, y el 46.6%, los triglicéridos elevados. El 57% de los pacientes diabéticos obesos presentaba falta de control del colesterol LDL, aun en tratamiento con estatinas. Se concluyó que las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de morbimortalidad en pacientes con DM2. El estudio DYSIS muestra que la mayoría de los pacientes tratados con estatinas no alcanzan los objetivos lipídicos recomendados por las guías. En el presente estudio se constata que más de la mitad de los diabéticos tratados con estatinas tiene el colesterol LDL fuera de control; el grado de control de la dislipidemia es muy limitado a pesar del tratamiento con estatinas, lo que puede determinar la necesidad de una terapia combinada para el tratamiento eficaz de la dislipidemia diabética<sup>24</sup>.

De igual manera, Pérez y cols. En el 2011 evaluaron la estrategia terapéutica y el grado de consecución de los objetivos lipídicos en la población española con diabetes y alto riesgo cardiovascular de 2,412 pacientes (edad:  $61.3 \pm 8.3$  años; 46.8% mujeres, duración de la diabetes de  $8.6 \pm 7.4$  años). En comparación con la visita previa ( $8.1 \pm 5$  meses antes), en el momento de la evaluación, la proporción de pacientes con  $cLDL < 100$  mg/dl (22,7 vs 28,6%),  $c-noHDL < 130$  mg/dl (27.7 vs 33.8%) y la combinación de ambos (17,6 vs 22,1%) aumentaron significativamente. Las estatinas eran los fármacos hipolipemiantes más prescritos (65.5%) y, desde la visita previa, en el 38.7% de los pacientes se cambió el fármaco hipolipemiante, en el 17.3% se aumentó la dosis y en un 5% se añadió otro fármaco. Por tanto, la utilización de estatinas de mayor potencia y el incremento de la dosis es la estrategia terapéutica más utilizada para mejorar el control de la dislipemia en los pacientes con diabetes tipo 2, pero estos cambios resultan claramente insuficientes para alcanzar los objetivos lipídicos en la mayoría de los pacientes con diabetes tipo 2<sup>25</sup>.

Además, Robles y cols. En 2009 evaluaron la prevalencia de dislipemia y su grado de control, según los criterios del National Cholesterol Education Program (NCEP)-2004, y el uso de hipolipemiantes en pacientes que padecen DM atendidos en consultas de atención primaria en Extremadura. Se encontró que el colesterol total y la fracción de las lipoproteínas de alta densidad (cLDL) eran más elevados en el grupo control. El colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL) del grupo con DM era significativamente inferior a los valores del grupo control. Los triglicéridos estaban significativamente aumentados en el grupo con DM respecto a los otros dos grupos. El cHDL era mayor en las mujeres y los triglicéridos estaban más elevados en los varones. El 26.6% del grupo con DM y el 28.9% del grupo con ECV estaban bien controlados, mientras que en el grupo control el 42.5% tenía concentraciones  $< 130$  mg/dl. Solamente el 13.3% de los sujetos con DM y cardiopatía isquémica tenían un  $cLDL < 70$  mg/dl. El 56.6% de los sujetos con DM, el 61.6% del grupo ECV y el 39.4% del grupo control tomaban estatinas. De los pacientes que no tomaban hipolipemiantes del grupo con DM, el 51.6% debería

haberlos tomado; del grupo con ECV, el 33.8%. El grado de control de la dislipemia es bajo en los pacientes diabéticos y con alto riesgo a pesar de que sus concentraciones de lípidos son inferiores a las de la población con menor riesgo y que el uso de hipolipemiantes en su tratamiento es más elevado. Aun así, el uso de hipolipemiantes sigue siendo inferior a lo recomendado actualmente<sup>1</sup>.

De igual manera, Brotons y cols. En el 2004 realizaron un estudio donde evaluaron la efectividad de la atorvastatina, 10 mg diarios, para la prevención primaria de los acontecimientos cardiovasculares mayores en pacientes con diabetes tipo 2 sin concentraciones altas de colesterol ligado a cLDL. Dichos investigadores encontraron que se produjo una reducción relativa de, al menos, un episodio mayor del 37% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 17-52). El número de pacientes que es necesario tratar para prevenir un episodio sería de 27 durante 4 años. La reducción relativa de los episodios coronarios fue de un 36% (IC del 95%, 9-55); la de las revascularizaciones coronarias, de un 31% (IC del 95%, 16-59), y la del ictus, de un 48% (IC del 95%, 11-69). La reducción de la tasa de mortalidad fue de un 27% (IC del 95%, 1-48), sin observarse un exceso de episodios adversos en el grupo con atorvastatina. La atorvastatina, 10 mg al día, es segura y eficaz en reducir cualquiera de los episodios cardiovasculares, incluido el ictus, en pacientes diabéticos tipo 2, con algún otro factor de riesgo cardiovascular, sin enfermedad cardiovascular previa y valores de lípidos moderados o bajos<sup>26</sup>.

En la actualidad, según las estimaciones delimitan que 422 millones de adultos en todo el mundo tenían diabetes en 2014 en comparación a los 108 millones de diabéticos que prevalecieron para el año de 1980. De esta manera, la prevalencia mundial la cual ha sido normalizada por grupos etarios en torno a la diabetes casi se ha duplicado desde ese año, pues ha fluctuado del 4.7% al 8.5% en la población adulta. Por lo que supone también un incremento bastante significativo en los factores de riesgo conexos, como el sobrepeso o la obesidad. En la última década, la prevalencia de la diabetes ha aumentado más deprisa en los países de ingresos bajos y medianos que en los de ingresos altos<sup>27</sup>.

Como se ha mencionado anteriormente, los fármacos llamados hipolipemiantes son un grupo heterogéneo que tiene en común el actuar sobre los lípidos, por diferentes formas o mecanismos, mejorando de esta manera su perfil. Dicha mejora del perfil lipídico viene dada no sólo por la disminución de algunas fracciones lipídicas, ya sea por el colesterol y los triglicéridos, sino que, al igual permiten mejorar los niveles de colesterol transportado por las lipoproteínas de alta densidad<sup>28</sup>. Por tanto, las indicaciones terapéuticas de los fármacos con sentido hipolipemiante vienen determinadas por aquellas para las que han sido aprobados clínicamente.

## PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA

Las dislipidemias son consideradas como un importante problema de salud en donde la tendencia siempre es al aumento de las mismas. Así mismo, se asocian a problemas o enfermedades cardiovasculares, con diabetes mellitus, obesidad, entre otras lo que resulta en que los sistemas de seguridad social sean insuficientes y el tratamiento que reciben los pacientes sea de alto costo.

En relación a lo anterior, es importante mencionar que la diabetes se está convirtiendo rápidamente en una enfermedad comparable con una gran epidemia y por ende, un gran reto para el médico familiar del siglo XXI. La OMS ha indicado que en todo el mundo a partir de 1995 el número de personas con DM se ha estado triplicando hasta la fecha. Asimismo, la Federación Internacional de Diabetes ha enlistado a diferentes países como China, India, Estados Unidos, Brasil, Rusia y México con la mayor cantidad de personas diabéticas. Consecuentemente, en base a la derechohabencia Conrado y cols. En el 2011 han podido determinar la prevalencia que existe en las diferentes instituciones de salud. Así, el IMSS reportó un 8.9% de prevalencia y una razón de diagnóstico del 4.6%<sup>29</sup>.

En este orden de ideas, la DM ha tenido un gran impacto en torno al Sistema Nacional de Salud como se ha demostrado a partir de las Estadísticas que se expresan anteriormente. Lo anterior, hace necesario que se plantee un plan de acción donde se cuenten con datos representativos de la población en cuestión sobre los cambios que ha implicado y las características que posee dicha población afectada con la enfermedad y sus comorbilidades<sup>24</sup>.

En virtud de que en los pacientes con diabetes es característica la presencia de dislipidemia aterogénica, caracterizada por concentraciones bajas de colesterol HDL, triglicéridos elevados y partículas de LDL pequeñas y densas con una concentración de colesterol LDL normal<sup>11</sup>.

Por lo anterior, desde este planteamiento y con intención de atender la problemática que existe en la Unidad de Medicina Familiar No. 24 donde se llevará a cabo el desarrollo de la presente indagación se propone este proyecto, para lo cual se hace necesario desarrollar la siguiente pregunta de investigación.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es el efecto de los hipolipemiantes en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 y su relación con las dislipidemias?

## JUSTIFICACIÓN

Las enfermedades crónicas no transmisibles son el problema primario de salud en México, tal como la diabetes mellitus, siendo una de las primeras causas de muerte en el mundo<sup>30</sup>.

La diabetes mellitus tipo 2 se caracteriza por una menor secreción de insulina, resistencia a la insulina, por producción excesiva de glucosa por el hígado y por el metabolismo anormal de las grasas, por lo que es considerada como el mayor factor de riesgo de enfermedad cardiovascular pues tiene una prevalencia extremadamente elevada. Además de la coronariopatía isquémica, en los diabéticos existe incremento de la enfermedad vascular cerebral, también tienen más riesgo de insuficiencia cardiaca congestiva<sup>31</sup>.

Por lo tanto, la educación del paciente y su familia es una situación de vital importancia para el éxito del tratamiento, donde el paciente informado participa en las decisiones de su cuidado, favorece el alcanzar metas de tratamiento y la vigilancia y prevención de complicaciones derivadas de la diabetes.

En virtud de lo anterior, es de suma importancia evaluar el efecto del tratamiento hipolipemiante en los pacientes con diabetes y su relación con dislipidemia, para determinar los factores de riesgo cardiovascular, lo cual permitirá generar directrices para que los profesionales de la salud, es decir, los médicos de familia junto con los demás integrantes del equipo interdisciplinario desarrollen estrategias que incrementen los conocimientos de dichos pacientes y así disminuir las complicaciones que predisponen a la DM tipo 2, además los hallazgos de esta investigación aportarán datos para trabajos posteriores y se generará un beneficio a las instituciones de salud, con esto permitiríamos resolver parte de un problema de salud pública.

De este modo, se considera una investigación factible ya que se tiene el apoyo de la institución de salud así como del personal que labora en la UMF No. 24. Al igual, se cuentan con los recursos tanto económicos, materiales como humanos necesarios para realizar la presente investigación.

## **HIPOTESIS**

### **Hipótesis de Trabajo**

H<sub>1</sub>. Existe mal control de los lípidos sanguíneos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y tratamiento hipolipemiante.

### **Hipótesis nula**

H<sub>0</sub>. Existe un control adecuado de los lípidos en sangre en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y tratamiento hipolipemiante.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

Comparar el efecto de hipolipemiantes en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 y su relación con dislipidemias.

### **Objetivos específicos**

- Identificar los pacientes diabéticos tipo 2 con dislipidemia a través de exámenes de laboratorio.
- Distinguir los factores de riesgo cardiovascular del paciente con Diabetes Mellitus tipo 2.
- Determinar el grado de control de la hiperlipidemia con tratamiento en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.
- Determinar la prescripción de fármacos hipolipemiantes en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2.
- Comparar los valores de las fracciones de colesterol en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y dislipidemia.
- Comparar los valores de triglicéridos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y dislipidemia.
- Identificar el tipo de dislipidemia presentada en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

## **METODOLOGÍA**

### **MATERIAL Y METODOS**

#### **Tipo de estudio**

Casos y controles, analítico y comparativo.

#### **Universo de estudio**

Individuos mayores de 18 años de edad, ambos sexos, con diagnóstico establecido de Diabetes Mellitus tipo 2 inscritos al programa de DiabetIMSS de la Unidad de Medicina Familiar Número 24.

#### **Periodo de estudio**

Noviembre del 2017 a Junio del 2019.

#### **Lugar donde se realizará el estudio**

Unidad de Medicina Familiar No. 24 de Tepic, Nayarit.

#### **Tamaño de muestra**

Para calcular el tamaño de muestra (n) requerida para cada grupo de estudio se consideró la frecuencia reportada de dislipidemia en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 de 50% y en población general de 60% en México. Se utilizó la fórmula de Fleiss para estudios de casos y controles:

Odds ratio ó razón de momios de 2.

El tamaño de muestra mínimo requerida para cada grupo de estudio en base a la fórmula empleada es de:

$n = 194$  por grupo de estudio

## **Criterios de selección**

### **Criterios de inclusión**

- Pacientes mayores de 18 años
- Índice de masa corporal mayor a 18.5 kg/m<sup>2</sup>.
- Diagnóstico establecido para Diabetes Mellitus tipo 2 y que estén inscritos en el programa DiabetIMSS.
- Pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 y que cuenten con marcadores de evaluación de control glicémico (glucosa sérica, Hb1Ac).
- Diagnóstico positivo para dislipidemia y que se encuentren bajo tratamiento farmacológico con hipolipemiantes (Estatinas y/o Fibratos).

### **Criterios de exclusión.**

- Individuos que presenten otras comorbilidades que pueden influir en los niveles de lípidos como infección por hepatitis virales (VHC, VHB), consumo significativo de alcohol (>40 grs. al día) enfermedad renal crónica, enfermedades autoinmunes y/o hipertensión arterial.
- Pacientes que presenten complicaciones de la Diabetes Mellitus tipo 2 en etapas avanzadas como enfermedad renal crónica, antecedentes de infarto agudo al miocardio, evento cerebral vascular, entre otras.
- Mujeres en estado gravídico.
- Individuos con consumo de sustancias nocivas como cocaína, heroína, entre otras, en los últimos 6 meses a su reclutamiento.
- Individuos que estén recibiendo o hayan recibido tratamiento no farmacológico y/o quirúrgico en los últimos 6 meses a su reclutamiento que puedan alterar los niveles séricos de lípidos.
- Cuestionario o historia clínica incompleta.

### **Criterios de eliminación**

- Pérdida de muestra sanguínea.

- Pacientes que decidan retirar su consentimiento bajo información en cualquier momento del estudio.

**Variable de estudio**

**Variable dependiente (causa)**

- Tratamiento farmacológico hipolipemiante.

**Variable independiente (efecto)**

- Control de dislipidemias en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2.

### Operacionalización de variables

Variable	Tipo	Escala	Definición	Indicador	Prueba
Tratamiento farmacológico hipolipemiente	Cuantitativa	Discreta	La OMS define la adherencia al tratamiento como el cumplimiento del mismo; es decir, tomar la medicación de acuerdo con la dosificación del programa prescrito; y la persistencia, tomar la medicación a lo largo del tiempo. La falta de adhesión al tratamiento farmacológico está asociada a la exacerbación de síntomas, peor pronóstico, reinternaciones, altos costos y ajustes innecesarios en la prescripción médica, justificados por una supuesta ineficacia del medicamento que, en realidad, no fue utilizado adecuadamente, lo que puede comprometer la seguridad del paciente en el tratamiento medicamentoso <sup>32</sup> .	Historia clínica para dislipidemia y diabetes mellitus tipo 2	Cuestionario
Control de dislipidemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.	Cuantitativa	Discreta	Las dislipidemias se encuentran caracterizadas por diversas alteraciones en las concentraciones de los lípidos sanguíneos, componentes de las lipoproteínas circulantes, a un nivel que significa un riesgo	Exámenes bioquímicos en sangre para determinación de lípidos,	Resultados análisis clínicos.

			para la salud. Es un término genérico para denominar cualquier situación clínica en la cual existan concentraciones anormales de colesterol: Col-total, Col-HDL, Col-LDL o TG. Niveles muy altos de TG <sup>25</sup> .	glucosa y hemoglobina glucosilada.	
--	--	--	--	------------------------------------	--

## **Plan de recolección de datos**

Para la aplicación de la técnica de recolección de datos se solicitó permiso de la Unidad de Medicina Familiar, en la coordinación médica, explicando de forma detallada las características de dicho trabajo de investigación.

Se informó al paciente el objetivo de la investigación, dando a conocer las instrucciones para responder dicho cuestionario, cabe resaltar que de las respuestas no hay respuestas incorrectas.

Se les solicitó a los participantes de la presente indagación que firmaran un consentimiento informado donde se les explicó su participación y los alcances que puede tener (ver Anexo 1).

El instrumento de recolección de datos corresponde a una historia clínica de dislipidemia y diabetes, y su llenado se llevó a cabo cara a cara, solo se necesitó de un lápiz para responderlo, se aplicó en la asistencia del paciente a la consulta externa del programa DIABETIMSS (ver Anexo 2).

Previa revisión de historial de laboratorio, se solicitaron perfil de lípidos, glucosa y hemoglobina glucosilada en caso de no contar con estos en los últimos 6 meses.

## Recursos humanos, materiales y financieros

<b>Material</b>	<b>Unidad de medida</b>	<b>Costo Total</b>
Computadora	1	\$ 6,000.00
Impresora	1	\$ 3,500.00
Tinta	2 cartuchos	\$ 550.00
Hojas blancas	1 paquete de 500 hojas	\$ 65.00
Lápices	30	\$ 50.00
Plumas	15	\$ 45.00
Borradores	30	\$ 60.00
Sacapuntas	10	\$ 30.00
Engrapadora	1	\$ 45.00
Grapas	1 paquete de 500 unidades	\$ 20.00
Disco CD	1 caja	\$ 100.00
USB	1	\$ 200.00
TOTAL		\$ 10,665.00

Recurso humano. Investigador principal, investigador asociado y sujetos de estudio.

### Toma de datos y registro

Durante el periodo del mes de enero a julio del 2018 se realizó la recolección de información.

### **Análisis estadístico que se empleó para los datos obtenidos.**

Para llevar a cabo el análisis de los datos obtenidos, se realizó una tabla de códigos, posteriormente se elaboró una matriz de datos en donde se vaciaron los datos recolectados con el instrumento. Asimismo, se utilizó el programa estadístico SPSS v24 ® para aplicar técnicas de estadística descriptiva, tales como el cálculo de medidas de tendencia central (media, mediana, moda), así como el cálculo de frecuencias absolutas y relativas, calcular medidas de dispersión como la desviación estándar. Se aplicó la prueba no paramétrica de Ji-cuadrada ( $\chi^2$ ), considerándose significativa cuando  $p < 0.05$ .

Posteriormente, se elaboraron de gráficas de histograma y de sectores para representar la información. Finalmente, se interpretaron las gráficas a partir de los resultados, analizando así la relación entre las variables estableciendo metainferencias a partir de la comparación de los resultados propios y los de otros autores.

## **Consideraciones éticas**

Para atender las consideraciones éticas se consultó la declaración de Helsinki que menciona que el propósito de la investigación médica con seres humanos debe de ser para mejorar los procedimientos diagnósticos, terapéuticos y profilácticos y la comprensión de la etiología y la patogénesis de la enfermedad. Asimismo, se requirió un consentimiento informado por escrito y se tuvo cuidado si el participante estuvo en una relación dependiente con el investigador, el uso limitado de la información y los beneficios de la investigación fueron para que se vean reflejados en los pacientes. También se tomó en cuenta el Código de Núremberg el cual señala, una serie de principios que rigen la experimentación con seres humanos, que resulta de las deliberaciones de los juicios de Núremberg al final de la segunda guerra mundial donde se menciona que el consentimiento informado es esencial, que los participantes en estudio de experimentación sean personas aptas para consentir y que comprendan los posibles riesgos y beneficios que se esperan al realizar la investigación<sup>33</sup>.

Del mismo modo, la Ley General de Salud indica y establece las competencias o atribuciones de todos los servicios de salud, fundamenta la manera en la que deben ser tratadas las personas que acuden a estos servicios para de esta manera solucionar cualquier problemática de salud, sin ninguna discriminación ya sea por sexo, edad, religión, tendencias políticas, o afiliación a alguna institución específica. Esta investigación se consideró de bajo riesgo al no poner en riesgo la salud ni la integridad de los sujetos participantes en la indagación<sup>34</sup>.

## RESULTADOS

En el presente estudio se incluyeron un total de 303 sujetos, distribuidos de la siguiente manera 166 fueron del grupo de casos y 137 del grupo control, de los cuales el 65% fueron mujeres. La media de edad fue de  $57.8 \pm 11.6$  años, y con respecto al estado nutricional el grupo de casos presentó obesidad en un 45.2% y el grupo control la presentó en un 41.7%. En relación a la obesidad abdominal, se encontró que en el grupo de casos, el 65.5% de los sujetos la presentaron y el grupo control un 59.6%. En lo referente a la dimensión del perfil bioquímico de nuestro grupo de casos encontramos que las medias de glucosa sérica, HbA1c, triglicéridos y c-LDL séricos, mostraron valores mayores de acuerdo a los lineamientos de la Asociación Americana de Diabetes para un buen control metabólico (Tabla 1).

Al analizar la frecuencia del tipo de dislipidemias en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, se encontró un total de 64.02% en el rubro de diagnóstico de cualquier tipo de dislipidemia, predominando entre estas con un 45.2% la hipertrigliceridemia, en segundo sitio con un 32.5% la hipoalfalipoproteinemia, por último con un 23.8% la hipercolesterolemia y en el rubro de dislipidemia mixta se encontró una frecuencia del 16.5% (Tabla 2).

Así mismo, se analizó la frecuencia del total de dislipidemias en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, resultando del 65%, de las cuales predominó la hipertrigliceridemia con un 45%, seguida de la hipoalfalipoproteinemia con un 32%, por último la hipercolesterolemia con un 24%, en el rubro de las dislipidemias mixtas se encontró un 16% (Figura 1).

En la dimensión del perfil de lípidos de nuestros grupos de estudio, se encontró que el colesterol total, los triglicéridos, el colesterol LDL y el colesterol VLDL presentaron significancia estadística ( $p < 0.03$ ) (Tabla 1).

Además la frecuencia de dislipidemias de nuestros grupos de estudio encontramos que el 71.5% presentó diagnóstico de cualquier tipo de dislipidemia, el 31.9%

hipercolesterolemia y el 22.3% dislipidemia mixta en el grupo de casos, a diferencia del grupo control, el cual presentó el 55.2% diagnóstico de cualquier tipo de dislipidemia, 12.6% hipercolesterolemia y por último el 8.7% dislipidemia mixta, lo que traduce una significancia estadística ( $p$  0.008) (Tabla 3).

Dentro de la dimensión de los factores de riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2 encontramos que el género masculino se presentó con una frecuencia del 35%, la edad >45 años en un 86.7%, sobrepeso y obesidad en un 81.3%, tabaquismo en el 36.5%, hipertensión arterial en el 56.4% y finalmente la dislipidemia ocupó el 64.7%.

En la dimensión de los tipos de tratamientos hipolipemiantes en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, se encontró que el 51.7%, son manejados con monoterapia con estatinas. (Figura 2).

## Tablas y Figuras

**Tabla 1. Características clínicas y bioquímicas de pacientes con DM2 con y sin Tx. Hipolipemiante (n. 303)**

VARIABLE	DM2 CON TX HIPOLIPEMIANTE	DM2 SIN TX HIPOLIPEMIANTE	p
n=	166	137	
Edad	57.5 ± 10.3 (31-85)	58.9 ± 12.8 (30-87)	0.30
<i>Genero:</i>			
Hombre	53 (31.9%)	51 (40.2%)	0.17
Mujer	113 (68.1%)	76 (59.8%)	0.17
IMC	30.4 ± 6.3 (21.1-52.3)	30.1 ± 6.6 (20.0-60.7)	0.77
<i>Cat. de obesidad:</i>			
NP	22 (17.5%)	20 (20.8%)	0.60
SP	47 (37.3%)	36 (37.5%)	1.00
OB	57 (45.2%)	40 (41.7%)	0.68
% de grasa	34.5 ± 8.4 (18.9-53.4)	33.4 ± 9.1 (13.2-52.7)	0.32
Ob. por % de grasa	106 (84.8%)	78 (82.1%)	0.59
ICC	0.96 ± 0.06 (0.77-1.10)	0.96 ± 0.08 (0.76-1.13)	0.73
Ob. por ICC	78 (60.5%)	56 (59.6%)	0.89
<i>Perfil bioquímico</i>			
Glucosa sérica	147.3 ± 61.0 (78-458)	146.4 ± 59.4 (62-397)	0.90
Hb1Ac	7.3 ± 2.4 (.0-15.9)	6.9 ± 2.5 (.0-17.5)	0.16
Ácido úrico	5.5 ± 1.3 (2.1-8.7)	5.3 ± 1.4 (2.0-9.8)	0.37
Col-total	186.1 ± 32.9 (106-299)	169.5 ± 27.0 (94-261)	0.00
TG	185.0 ± 97.0 (61-563)	136.9 ± 56.9 (50-400)	0.00
c-LDL	104.0 ± 27.6 (43-191)	96.8 ± 23.8 (42-167)	0.02
c-VLDL	36.7 ± 19.1 (12-113)	26.8 ± 11.3 (10-80)	0.00
c-HDL	45.7 ± 10.3 (27-82)	46.4 ± 11.7 (24-80)	0.59

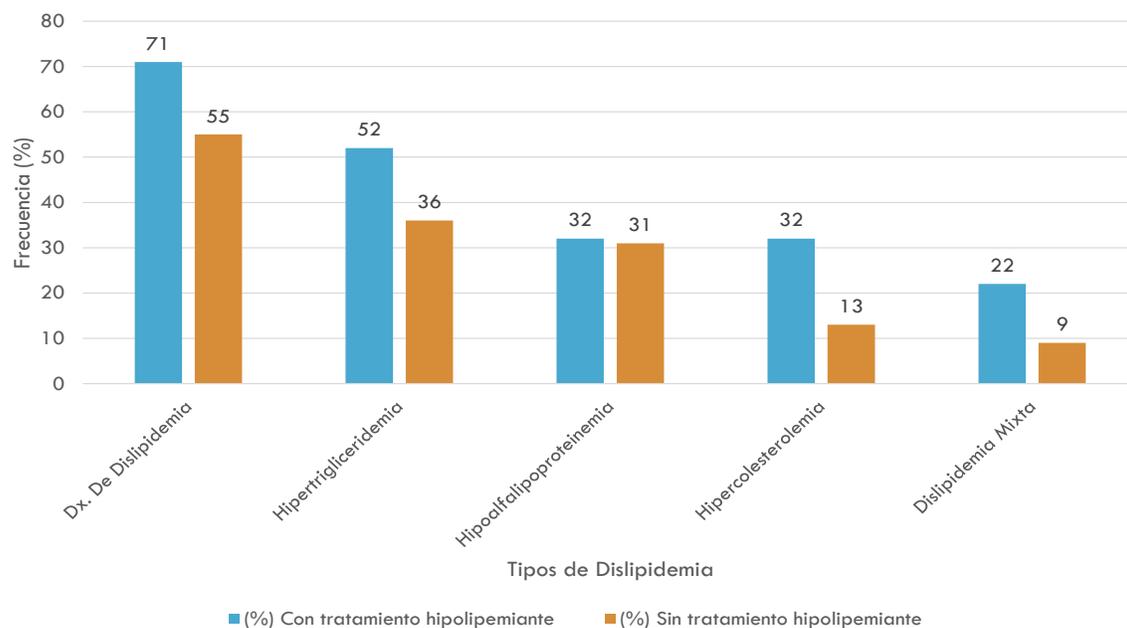
DM2: Diabetes mellitus tipo 2, Tx hipolipemiante: Tratamiento hipolipemiante, IMC: Índice de masa corporal; Cat de obesidad: Categoría de obesidad, NP: normopeso, SP: sobrepeso, OB: obesidad, % grasa: porcentaje de grasa, Ob por % de grasa: obesidad por porcentaje de grasa, ICC: Índice cintura-cadera, Hb1Ac: hemoglobina glucosilada, Col-total: colesterol total, TG: triglicéridos, c-LDL: lipoproteínas de baja densidad, c-VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad, c-HDL: Lipoproteínas de alta densidad. Todos los análisis fueron ajustados a si estaban bajo tratamiento hipolipemiante o no, y los valores se expresan como media ± desviación estándar, así como también en porcentaje (%) y frecuencia (n).

**Tabla 2. Frecuencia de dislipidemias en pacientes con DM2**

VARIABLE	GPO. DM2
n=	194
Dx. de dislipidemia	194 (64.02%)
Hipertrigliceridemia	137 (45.2%)
Hipoalfalipoproteinemia	95 (32.5%)
Hipercolesterolemia	72 (23.8%)
Dislipidemia mixta	50 (16.5%)

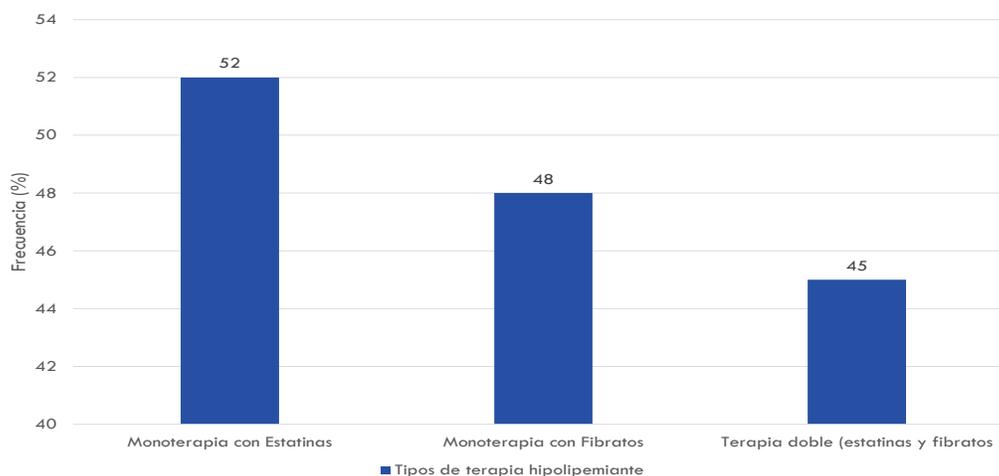
GPO DM2: Grupo con Diabetes mellitus tipo Dx. de dislipidemia: Diagnóstico de dislipidemia. Los valores se expresan en frecuencia (n) y porcentaje (%).

**Figura 1. Frecuencia de dislipidemias en pacientes con DM2 con y sin Tx. hipolipemiente**



DM2: Diabetes mellitus tipo 2, Tx hipolipemiente: Tratamiento hipolipemiente. Los resultados se muestran en porcentajes (%)

**Figura 2. Frecuencia de los tipos de tratamientos hipolipemiantes utilizados en pacientes con DM2**



DM2: Diabetes mellitus tipo 2. Los resultados se muestran en porcentajes (%)

**Tabla 3. Control lipídico \* pacientes con y sin tratamiento hipolipemiante**

		DM + NO Tx hipolipemiante	DM + Tx hipolipemiante	
Niveles de lípidos séricos óptimos (Colesterol total <200 mg/dl; Triglicéridos <150 mg/dl; C LDL <100 mg/dl; C HDL >40 mg/dl)	No	90	139	229
	Si	35	24	59
<b>Total</b>		<b>125</b>	<b>163</b>	<b>288</b>

Prueba exacta de Fisher de 0.008.

## DISCUSIÓN

La prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad según el IMC ( $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>) en la población de estudio fue del 81.3%, estos datos son incluso mayores que los resultados obtenidos de la última Encuesta Nacional de Salud y Nutrición Medio-Camino 2016 (ENSANUT MC 2016)<sup>35</sup>, donde reportan que el 72.5% de los mexicanos adultos tienen sobrepeso u obesidad. Por otro lado, también se determinó la obesidad abdominal a través del índice de cintura-cadera y se encontró que el 59.7% de la población de estudio la presentan, datos que son menores, contrastados con la ENSANUT MC 2016, donde se encontró una prevalencia del 76.6% en población mexicana, además encontramos pacientes con obesidad por porcentaje de grasa que alcanzó un porcentaje del 84.2%. Los resultados de este estudio demuestran que el exceso de peso, principalmente en forma de grasa abdominal, además de presencia de dislipidemias, se asocia a un elevado factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades metabólicas y dislipidemias, en este aspecto se encontró una alta prevalencia de Dislipidemias del 64.02%, destacando con el 45.2% la hipertrigliceridemia, 32.5% para hipoalfalipoproteinemia 23.8% para hipercolesterolemia y las dislipidemias mixtas se observaron en un 16.5%. Los resultados se asemejan a los estudios de Escobedo-Pérez-Schargrotsky-Champagne en población mexicana<sup>36</sup>, donde reportan una prevalencia de hipertrigliceridemia del 32.5%, hipercolesterolemia del 16.4% y de hipoalfalipoproteinemia del 22.6%.

En cuanto al perfil bioquímico de los pacientes con diabetes, encontramos parámetros fuera de la normalidad en glucosa sérica (146 mg/dl), hemoglobina glucosilada (7.5%), triglicéridos (165 mg/dl), colesterol-LDL (102 mg/dl), y el resto se encontró dentro de parámetros normales, lo cual nos indica un mal control metabólico, que asociado a la alta prevalencia de sobrepeso y obesidad, están predispuestos a sufrir con una mayor frecuencia eventos cardiovasculares y metabólicos, como lo refieren Domínguez Sánchez-Migallón<sup>37</sup>, donde comentan que el control metabólico en pacientes diabéticos es malo, aunque mejorable.

En lo que respecta a la frecuencia de los factores de riesgo cardiovascular relacionados con la población de diabetes mellitus tipo 2 encontramos una alta prevalencia, principalmente la edad en donde la mayoría fue >45 años de edad con 86 %, siguiéndole el sobrepeso y la obesidad con un 81%, dislipidemia 64.7 %, hipertensión arterial con 56.45 % y con menor prevalencia el sexo masculino y el tabaquismo, lo anterior se relaciona con lo publicado por Beatriz Paulina Gómez García y Col<sup>38</sup> en donde mencionan que los factores de riesgo cardiovascular de mayor prevalencia fueron el sobrepeso, obesidad, tabaquismo, dislipidemias e hipertensión arterial.

En el manejo con hipolipemiantes se consideraron 3 categorías, monoterapia con estatinas, monoterapia con fibratos y terapia doble con estatinas y fibratos, de las cuales predominó el uso de estatinas con 51.7 %, siguiéndole fibratos con 49.3 %, y en mucho menor proporción la terapia doble con un 4.5 % lo cual nos refleja que la población de estudio el predominio de dislipidemia fue en base a hipercolesterolemia siguiéndole la hipertrigliceridemia. Lo cual es concordante con lo realizado por Nicolás Roberto Robles y Col<sup>39</sup> en su estudio de control de dislipidemia en pacientes diabéticos en Extremadura en donde mencionan que 56.6 % de los diabéticos usa estatinas al igual que un 61.6 % de los grupos con enfermedad cardiovascular.

Analizando las variables clínicas y bioquímicas de los grupos de estudio nos demostró en el grupo casos una diferencia significativa negativa en lo que respecta al colesterol total, triglicéridos, colesterol LDL y colesterol VLDL además de considerar la frecuencia de los diferentes tipos de dislipidemia en la cual se encontraron alta prevalencia en hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e hipoalfalipoproteinemia, pues a pesar de estar en tratamiento con hipolipemiantes no lograron un control óptimo en contraste con los sujetos del grupo control en los cuales estas variables se encontraron en niveles óptimos, lo cual se asemeja con lo que menciona Nicolás Roberto Robles y Col<sup>39</sup> en el cual concluyen que el control de dislipidemia es bajo en los pacientes diabéticos y con alto riesgo, lo cual puede

ser condicionando por el uso de hipolipemiantes a dosis inferiores a lo recomendado actualmente.

## **CONCLUSIÓN**

Se concluye en el presente estudio que los pacientes que tienen tratamiento con hipolipemiantes, no tienen un control adecuado de los lípidos séricos. Es importante señalar que un gran porcentaje de estos pacientes está bajo tratamiento hipolipemiante con monoterapia.

Se sugiere en futuras investigaciones, realizar un análisis de los factores que pueden influir en el control de las dislipidemias en pacientes con diabetes mellitus.

## REFERENCIAS

1. Robles NR, Barroso S, Marcos G, Sánchez Muñoz-Torrero JF. Control de la dislipemia en pacientes diabéticos en Extremadura. *Endocrinol Nutr.* 2009;56(3):112-7.
2. Maldonado O, Ramírez I, García JR, Ceballos GM, Méndez E. Colesterol: función biológica e implicaciones médicas. *Rev. Mex. Cienc. Farm.* [En línea]. 2012; 43(2):
3. Pérez-Méndez Ó. Lipoproteínas de alta densidad (HDL). ¿Un objetivo terapéutico en la prevención de la aterosclerosis?. *Archivos de Cardiología de México.* [En línea]. 2004; 74(1): 53 – 67. URL Disponible en <http://www.medigraphic.com/pdfs/archi/ac-2004/ac041h.pdf>.
4. Brites F, Gómez L, Meroño T, Menafrá M. Lípidos y lipoproteínas: características, fisiología y acciones biológicas. En 6° Curso de Capacitación de Posgrado a Distancia Síndrome Metabólico y Riesgo Vascular. Buenos Aires, Argentina: Fundación para el Estudio, la prevención y el tratamiento de la enfermedad Vascular Aterosclerótica; 2012.
5. Godínez SA. Definición y diagnóstico, investigación en Salud, Universidad de Guadalajara, México. *Redalyc*; 2001. [Revisado el 07 de Agosto del 2017]; 3(99): 11-17. URL disponible en <http://www.redalyc.org/pdf/142/14239903.pdf>.
6. Díaz-Díaz O, Suárez R, García R. Programa Nacional de Diabetes, Habana, Cuba; 2010.
7. De la Maza MP, Díaz J, Gómez R, Maiz Alberto. Normas Técnicas: Dislipidemias. 1ª edición. Chile: Ministerio de Salud; 2000.
8. Lam RM, Hernández P. Los términos: eficiencia, eficacia y efectividad ¿son sinónimos en el área de la salud? *Rev Cubana HematolInmunolHemoter.* [En línea]. 2012; 24(2). URL Disponible en [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892008000200009&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892008000200009&lng=es)

9. Mazón P. Del concepto de estatinas de alta potencia a los efectos extralipídicos de las estatinas. *RevEspCardiolSupl.* 2015; 15(A) :22-7 DOI: 10.1016/S1131-3587(15)70121-4.
10. Tafani R, Chiesa g, Caminati R, Gaspio N. Factores de riesgo y determinantes de la salud. *Revista de Salud Pública.* 2013; 17(4): 53-68.
11. Vidan CA. Terapéutica: Fármacos hipolipemiantes. *RevMed Costa Rica y Centroamérica.* [En línea]. 2013; LXX(607): 529 – 537. URL Disponible en <http://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2013/rmc133z.pdf>.
12. García JJ. Uso de algunos indicadores en epidemiología. *RevMexPediatr.* 2000; 67(2): 86 – 88.
13. Organización Mundial de la Salud [Página Web]. 2017. [Fecha de Acceso 17 de Agosto de 2017]. URL Disponible en <http://www.who.int/topics/mortality/es/>
14. Jablonski S. Síndrome: un concepto en evolución. *ACIMED.* 1995; 3(1): 30-38.
15. Tunes AL. Introducción a la historia de la diabetes mellitus, desde la antigüedad hasta la era pre-insulina. Montevideo-Uruguay. URL obtenida de [http://www.job.es/d\\_mellitus/historia/h01.htm](http://www.job.es/d_mellitus/historia/h01.htm)
16. Sánchez G. Historia de la Diabetes. *Gac Med Bol* [Internet]. 2007 [citado 2017 Ago 08]; 30(2): 74-78. Disponible en: [http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1012-29662007000200016&lng=es](http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1012-29662007000200016&lng=es).
17. Salvá MT. El descubrimiento de la insulina hace 75 años (1921). Su introducción en Mallorca (1923). *Medicina Balear.* 1996; 11(3): 166 – 167.
18. Ramírez E. Eficacia hipolipemiente de la electro acupuntura VS. Pravastatina. [Tesis de nivel de especialidad]. Instituto Politécnico Nacional. Distrito Federal, México: 2010.
19. Valenzuela A, Morgado N. Breve historia de la relación entre el colesterol y las enfermedades cardiovasculares. *RevChilNutr.* [En línea]. 2006; 33(2): 130-134. URL Disponible en

[http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0717-75182006000200001](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75182006000200001).

20. Mostaza JM. Sobre el descubrimiento de los fármacos hipolipemiantes. *MedClin (Barc)*. 2008; 130(18): 698-703.
21. Secretaria de Salud. Programa de Acción: Diabetes Mellitus. 1ª edición. Distrito Federal, México; 2001 [citado 2017 Ago 06]. URL obtenido de [http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/documentos/diabetes\\_mellitus.pdf](http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/documentos/diabetes_mellitus.pdf)
22. Rius J, Millán JM, Pedro-Botet J, Pintó X. Statins diabetogenicity: are all the same? *State of art. Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*. 2015; 3(27): 148-158.
23. Loaeza T, Morales AV. Epidemiología, diagnóstico y tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2 en niños y adolescentes. *Temas de Ciencia y Tecnología*. 2014; 18(54): 3 – 10.
24. Millan J, Alegría E, Guijarro C, Lozano JV, Vitale GC, González-Timón B, González-Juanate JR. Dislipidemia en población diabética tratada con estatinas. Resultados del Dyslipidemia International Study en España. *MedClin (Barc)*. 2013;141(10):430–436 .
25. Pérez A, González C, Hernández-Presa MA, Chaves J. Estrategia de tratamiento de la dislipemia y consecución de objetivos en la población española con diabetes tipo 2 sin enfermedad cardiovascular. *Endocrinología y Nutrición*. 2011; 6(58), 283-290.
26. Brotons C. La atorvastatina es eficaz en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular en pacientes diabéticos. *FMC - Formación Médica Continuada en Atención Primaria*. 2004; 10(11): 691.
27. Organización Mundial de la Salud. Informe mundial sobre la diabetes. Resumen de orientación [en línea]. Ginebra; 2016. [08 de Agosto del 2017]. URL disponible en [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204877/1/WHO\\_NMH\\_NVI\\_16.3\\_spa.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204877/1/WHO_NMH_NVI_16.3_spa.pdf?ua=1).
28. Serrano A. Indicaciones de los hipolipemiantes. *Inf Ter SistNac Salud*. [En línea]. 2010; 34: 41-48. URL Disponible en

[https://www.msssi.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos\\_propios/infMedic/docs/vol34n2indHipolipemiantes.pdf](https://www.msssi.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/infMedic/docs/vol34n2indHipolipemiantes.pdf).

29. Conrado S, Calderón R, Mello M, Rosas JV. Metas terapéuticas en el control metabólico de pacientes con Diabetes Mellitus 2, servicio de consulta externa de Medicina Interna del Hospital Regional 1° de Octubre. Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas. [En línea]. 2011; 16(1): 18 –26. URL Disponible en <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=47317815005>.
30. Aguilar-Salinas CA, Gómez-Pérez FJ, Rull J, Villalpando S, Barquera S, Rojas R. Prevalence of dyslipidemias in the Mexican National Health and Nutrition Survey 2006. Sal PúbMéx. 2009; 52(1): 44 – 53.
31. Sundstrom J, Sheikhi R, Ostgren CJ, et al. Blood pressure levels and risk of cardiovascular events and mortality in type-2 diabetes: cohort study of 34 009 primary care patients. J Hypertens 2013; 31:8:1603-10.
32. Giacchero KG, Inocenti A. El significado del tratamiento farmacológico para la persona con esquizofrenia. Rev. Latino-Am. Enfermagem. [En línea]. 2014; 22(4): 670-8. URL Disponible en [http://www.scielo.br/pdf/rlae/v22n4/es\\_0104-1169-rlae-22-04-00670.pdf](http://www.scielo.br/pdf/rlae/v22n4/es_0104-1169-rlae-22-04-00670.pdf).
33. Asociación Médica Mundial [Internet]. Paris, Francia: wma.net; Actualizado 2017; citado el 01 de septiembre de 2017. Disponible en <https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
34. Cámara de Diputados del H. Congreso de la Unión. Ley General de Salud. Nueva Ley publicada en el Diario de la Federación el 7 de febrero de 1984. Última reforma publicada DOF el 22 de Junio del 2017. Disponible en [http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf/142\\_220617.pdf](http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf/142_220617.pdf).
35. Simón Barquera, Ismael Campos, Lucia Hernández, Andrea Pedroza Tobias. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016 (ENSANUT MC 2016) [Internet]. 2016. Disponible en: [http://transparencia.insp.mx/2017/auditoriasinsp/12701\\_Resultados\\_Encuesta\\_ENSANUT\\_MC2016.pdf](http://transparencia.insp.mx/2017/auditoriasinsp/12701_Resultados_Encuesta_ENSANUT_MC2016.pdf)

36. Escobedo-de la Peña Jorge, Pérez Ramón de Jesús, Schargrotsky Herman, Champagne Beatriz. Prevalencia de dislipidemias en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Gaceta Médica de México (México D.F.) 2014;150:128-36
37. Domínguez Sánchez-Migallón, P, Grupo AZUER. Control Metabólico en Pacientes Diabéticos Tipo 2: grado de Control y nivel de Conocimientos (Estudio AZUER). Revista Clínica de Medicina de Familia [Internet]. 2011;4(1):32-41. Recuperado de: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=169619987006>
38. Gómez GBP, Bautista-Samperio L. Detección de factores de riesgo cardiovascular y nivel de conocimientos de los mismos por el adulto. Rev Fac Med UNAM. 2009; 52 (6): 248-252.
39. Roberto Robles Nicolás, Barrosob Sergio, Marcosc Gonzalo, Sánchez Muñoz-Torrero Juan Francisco. Control de la dislipemia en pacientes diabéticos en Extremadura. Elsevier. 2009; 56 (3): 103-153.

## ANEXOS

### Anexo 1. Consentimiento informado.



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN  
Y POLITICAS DE SALUD  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD  
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO  
(ADULTOS)**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN**

Nombre del estudio:	Efecto de los hipolipemiantes en pacientes con Diabetes Mellitus y su relación con Dislipidemias						
Patrocinador externo (si aplica):	No aplica						
Lugar y fecha:	Tepic Nayarit Noviembre de 2017						
Número de registro:	En tramite						
Justificación y objetivo del estudio:	Comparar el efecto de hipolipemiantes en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 y su relación con Dislipidemias						
Procedimientos:	Se aplicara el instrumento "Historia Clínica para Dislipidemia y Diabetes" y se realizará extracción de sangre venosa para realizar pruebas bioquímicas.						
Posibles riesgos y molestias:	La extracción de sangre de la vena puede causar dolor, moretones, mareos y en raras ocasiones infección.						
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Permitirá conocer el control lipídico que existe en pacientes con Diabetes Mellitus y Dislipidemia que a su vez permita planificar estrategias de tratamiento para mejorar su calidad de vida.						
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	No aplica						
Participación o retiro:	Se informa que podrá retirarse del estudio si así lo hiciere manifiesto, sin afectación alguna						
Privacidad y confidencialidad:	No se identificaran los participantes en los resultados del estudio						
En caso de colección de material biológico (si aplica):	<table><tr><td><input type="checkbox"/></td><td>No autoriza que se tome la muestra.</td></tr><tr><td><input type="checkbox"/></td><td>Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.</td></tr><tr><td><input type="checkbox"/></td><td>Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.</td></tr></table>	<input type="checkbox"/>	No autoriza que se tome la muestra.	<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.	<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.
<input type="checkbox"/>	No autoriza que se tome la muestra.						
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.						
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.						
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):	No aplica						
Beneficios al término del estudio:	No aplica						
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:							
Investigador Responsable:	Dr. Osmar Ignacio Flores Sánchez, Médico Residente de Medicina Familiar. Tel 311 7401064						
Colaboradores:	Dr. en C. Eloy A. Zepeda Carrillo Coordinador de Investigación en Salud. Universidad Autónoma de Nayarit. Tel 311 2487861						

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: [comision.etica@imss.gob.mx](mailto:comision.etica@imss.gob.mx)

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del sujeto  
Testigo 1  
\_\_\_\_\_  
Nombre, dirección, relación y firma

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento  
Testigo 2  
\_\_\_\_\_  
Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio

Clave: 2810-009-013

## Anexo 2. Instrumento de recolección de datos.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**  
**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
 UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR No. 24  
 "DR. IGNACIO GARCIA TELLEZ"



Historia Clínica para Dislipidemia y Diabetes Mellitus tipo 2

Fecha: ____/____/____ D      M      A		<b>INFORMACIÓN GENERAL</b>		Folio N°
				Registro
				Servicio
Nombre: _____		Edad: _____	Sexo 0.F <input type="checkbox"/> 1.M <input type="checkbox"/>	Fecha Nacimiento: ____/____/____
Teléfono: _____				
Peso ____ Kg Talla ____ m CC ____ cm IMC ____ Distribución de grasa <input type="checkbox"/> Ginecoide <input type="checkbox"/> Androide <input type="checkbox"/> Mixto				
Lugar Nacimiento	MPIO. _____			ESTADO
Residencia actual	MPIO _____			ESTADO
Ocupación:	Estado Civil:		Escolaridad:	
Horas/ Día	1.Soltero <input type="checkbox"/> 4.Divorciado <input type="checkbox"/>		0.Ninguna <input type="checkbox"/> 5.Preparatoria inc <input type="checkbox"/>	
Días / semana	2.Casado <input type="checkbox"/> 5.Viudo <input type="checkbox"/>		1.Primaria inc <input type="checkbox"/> 6.Preparatoria com <input type="checkbox"/>	
	3.Unión libre <input type="checkbox"/>		2.Primaria c <input type="checkbox"/> 7.Técnica <input type="checkbox"/>	
			3.Secundaria inc <input type="checkbox"/> 8.Licenciatura <input type="checkbox"/>	
			4.Secundaria c <input type="checkbox"/>	
<b>Origen de Raza</b>				
1.Indígena <input type="checkbox"/> 2.Español <input type="checkbox"/> 3.Mestizo <input type="checkbox"/> 4.Otro <input type="checkbox"/>				
1. Cora <input type="checkbox"/> 2.Huichol <input type="checkbox"/> 3.Tepehuano <input type="checkbox"/> 4.Mexicanero <input type="checkbox"/> 5. Otra <input type="checkbox"/> Nombre de la Etnia: _____				
Lugar de nacimiento de los siguientes familiares.				
Padre: Mpio _____		Edo _____	Madre: Mpio _____	
			Edo _____	

ANTECEDENTES DE PATOLOGÍAS				
	0.No	1.Si	Edad Inicio	Duración (años)
Enfermedades Tiroideas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	_____ Tipo _____
Diabetes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	_____ Año de Dx _____
Obesidad y Sobrepeso	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	
HAS (Hipertensión Arterial )	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	Ignora _____
Dislipidemias	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	
Enfermedad Renal Crónica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	_____ Tipo _____
Cáncer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	_____ Tipo _____
EVC	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	_____ Tipo _____
Insuficiencia Venosa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	
Otra (s)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	_____ Tipo _____

ANTECEDENTES FAMILIARES				
	0.No	1.Si	Quien	Duración (años)
Enfermedades Tiroideas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	_____
Cardiopatías				
(Isquémica/Ateroesclerosa)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	_____
Diabetes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	_____
Obesidad y Sobrepeso	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	_____
HAS (Hipertensión Arterial )	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	_____
Dislipidemias	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	_____
Enfermedad Renal Crónica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	_____
Insuficiencia Venosa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	_____

MEDICAMENTOS HABITUALES					
Toma medicamentos : 0.No <input type="checkbox"/> 1.Si <input type="checkbox"/>					
	Prescripción medica	Auto prescripción.	Diario	Por sem	Por mes
Aspirina					
Eritromicina					
Ciclosporina					
Esteroides					
Metformina					
Glibenclamida					
Insulina (s)					
Pravastatina					
Atorvastatina					
Bezafibrato					
Ezetimiba					

**Alternativos y Herbolaria:**


La ciclosporina (Inmunosupresor) incrementa los niveles plasmáticos de pravastatina y de ezetimiba.  
 Los antiácidos reducen las concentraciones plasmáticas de la atorvastatina y la eritromicina las incrementa. La atorvastatina incrementa las concentraciones plasmáticas de digoxina. Los fibratos+atorvastatina aumentan el riesgo de miopatía.  
 El Bezafibrato aumenta el efecto de anticoagulantes orales, de la insulina y los hipoglucemiantes orales.

MANIFESTACIONES CLINCAS SX METABOLICO				COMORBILIDADES SX METABOLICO		
Ninguna	<input type="checkbox"/>			Insuficiencia cardiaca congestiva	<input type="checkbox"/>	Año de Dx: _____
<b>Síntomas y Signos:</b>	<input type="checkbox"/>	Fecha del Diagnostico.	Método Diagnostico	Arritmias	<input type="checkbox"/>	Año de Dx: _____
				Sincopes	<input type="checkbox"/>	Año de Dx: _____
	<input type="checkbox"/>			Insuficiencia venosa	<input type="checkbox"/>	Año de Dx: _____
Polidipsia	<input type="checkbox"/>			Sx de ovario poliquístico	<input type="checkbox"/>	Año de Dx: _____
Polifagia	<input type="checkbox"/>			Alteraciones menstruales	<input type="checkbox"/>	Año de Dx: _____
Poliuria	<input type="checkbox"/>			Infertilidad	<input type="checkbox"/>	Año de Dx: _____
Cefalea	<input type="checkbox"/>			Esteatosis hepática	<input type="checkbox"/>	Año de Dx: _____
Disnea	<input type="checkbox"/>			Colelitiasis	<input type="checkbox"/>	Año de Dx: _____
Reflujo gastroesofagico	<input type="checkbox"/>			Hernia inguinal o umbilical	<input type="checkbox"/>	Año de Dx: _____
Omnibilación (visión borrosa)	<input type="checkbox"/>			Disfunción eréctil	<input type="checkbox"/>	Año de Dx: _____
Infección de tejidos blandos	<input type="checkbox"/>			Incontinencia urinaria	<input type="checkbox"/>	Año de Dx: _____
Disminución de la sensibilidad periférica	<input type="checkbox"/>			Insuficiencia renal crónica	<input type="checkbox"/>	Año de Dx: _____
Ortopnea	<input type="checkbox"/>			Muerte fetal intrauterina	<input type="checkbox"/>	Año de Dx: _____
Hiperpigmentación	<input type="checkbox"/>			Hiperuricemia	<input type="checkbox"/>	Año de Dx: _____
<b>Otras manifestaciones:</b>	<input type="checkbox"/>			Osteoartrosis	<input type="checkbox"/>	Año de Dx: _____
	<input type="checkbox"/>			Perdida de la movilidad	<input type="checkbox"/>	Año de Dx: _____
	<input type="checkbox"/>			Evento cerebral vascular	<input type="checkbox"/>	Año de Dx: _____
				Apnea obstructiva del sueño	<input type="checkbox"/>	Año de Dx: _____
				Sx de hipoventilación.	<input type="checkbox"/>	Año de Dx: _____
				Acantosis nigricans	<input type="checkbox"/>	Año de Dx: _____

**Anexo 3. Cronograma de actividades.**

**CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES DE GANTT**

**PARA OBTENER EL TITULO DE MEDICO FAMILIAR**

ACTIVIDADES	2017											
	En e	Fe b	Ma r	Ab r	Ma y	Ju n	Ju l	Ag o	Se p	Oc t	No v	Di c
Proyecto												
Revisión												
SIRELCIS												
Recolección de muestras												
ACTIVIDADES	2018											
	En e	Fe b	Ma r	Ab r	Ma y	Ju n	Ju l	Ag o	Se p	Oc t	No v	Di c
Recolección de muestras												
Elaboración de base de datos												
Resultados												
Discusión												
Conclusión												
2019												
Tesis												
Redacción de escrito medico												
Difusión												