



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

PORCENTAJE DE REDUCCIÓN DEL ÍNDICE LINFOCITO/NEUTRÓFILO EN PACIENTES DIABÉTICOS
TIPO 2 DURANTE UN AÑO DE TRATAMIENTO CON DAPAGLIFLOZINA EN EL HOSPITAL CENTRAL
NORTE DE PETRÓLEOS MEXICANOS.

TESIS DE POSGRADO
PARA OPTAR POR EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:
JUAN CARLOS HINTZE E LEON

TUTOR:
DR. JOSÉ OSCAR TERÁN GONZALEZ
JEFE DE SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
HOSPITAL CENTRAL NORTE PETRÓLEOS MEXICANOS

CIUDAD DE MÉXICO, JULIO 2019



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.

AUTOR

Dr. Juan Carlos Hintze de León
Residente 4º año Medicina Interna
Hospital Central Norte Pemex

ASESORES

Dr. José Oscar Terán González
Jefe de Servicio de Medicina Interna del Hospital Central Norte Pemex

VO. BO.

Dr. Abraham Emilio Reyes Jimenez
Director del Hospital Central Norte Pemex

Dr. Leonardo Limón Camacho
Jefe de enseñanza del Hospital Central Norte Pemex

Dr. José Oscar Terán González
Jefe de Servicio de Medicina Interna del Hospital Central Norte Pemex

Índice:

Introducción:	4
Marco teórico	4
Planteamiento del problema:	11
Pregunta de investigación:	11
Justificación:	12
Justificación Económica:	12
Justificación epidemiológica:	12
Justificación científica:	12
Justificación académica:	12
Objetivos:	14
Objetivos particulares:	14
Hipótesis:	15
Hipótesis nula.....	15
Hipótesis alterna	15
METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN	16
Material y métodos:	16
Criterios de inclusión.....	17
Criterios de exclusión:	17
Criterios de eliminación:	17
Definición conceptual y operacional de variables:	18
Análisis estadístico:	20
BIOÉTICA Y SEGURIDAD DEL ESTUDIO	20
Características bioéticas:	20
Resultados:	21
Discusión:	29
Conclusiones:	30
Referencias	32

Introducción:

Actualmente México la Diabetes Mellitus tipo 2 es una de las enfermedades más importantes de la población adulta, encontrándose nuestro país en la lista de los 10 países con mayor número de pacientes diabéticos. Según los datos de Encuesta Nacional De Salud (ENSANUT) realizadas en el año 2000, 2006 y 2012 ya mostraban a México con una elevada prevalencia de Diabetes Mellitus tipo 2, con una prevalencia de 5.8%, en el año 2000, 7% en el año 2006 y 9.2 en el año 2012. Lo cual representa que en nuestro país existen cerca de 6.4 millones de habitantes.¹ Debido a este aumento vertiginoso en la prevalencia ha sido necesario el desarrollo de programas que disminuyan dicho aumento los cuales impactaron de forma positiva en la población con lo que se logró para la encuesta de medio camino (ENSANUT 2016) una prevalencia de 9.4% aumento que no se consideró significativo por lo que se consideraron los programas como exitosos².

En México la prevalencia de la enfermedad ha costado nuestro sistema de salud 3872 millones de dólares anuales representando el 8.7% del PIB, de esta carga económica se estima que el 87% ha sido gastado en complicaciones derivadas de la enfermedad. Entre las complicaciones que destacan se encuentran la ceguera, insuficiencia renal crónica y amputaciones no traumáticas, y es una de las 10 causas más frecuentes de hospitalización en adultos. ² Además, aumenta el riesgo de sufrir infarto al miocardio o cerebral, y explica 30% de la mortalidad general³.

Por lo anteriormente mencionado es imprescindible para nuestro sistema de salud la investigación y desarrollo de nuevos fármacos que disminuyan la morbilidad de estos pacientes cuya prevalencia ha ido en aumento y dichas complicaciones

Marco teórico

En la actualidad se la Diabetes Mellitus tipo 2 es un problema de salud mundial con la presencia de 6.5 millones de pacientes diagnosticados con la enfermedad tan solo en nuestro país. Significando un gran impacto económico a nivel mundial por

lo que ha sido imprescindible el estudio de la enfermedad y el desarrollo de nuevas herramientas terapéuticas.

La Diabetes Mellitus Tipo 2 es el tipo más común de diabetes (90% de los casos) la cual es secundaria a una secreción inadecuada de insulina o una resistencia a la misma, lo cual se traduce en una alteración en el metabolismo de los carbohidratos, lípidos y proteínas. Dicha resistencia es por lo general a nivel muscular, tejido adiposo e hígado. Este proceso por lo general culmina en una desregulación de la secreción de insulina por parte de las células β -pancreáticas³. Durante estas fases de la enfermedad se ha observado una entidad conocida como prediabetes el cual se compone de 2 alteraciones clínicas principales, diagnosticadas por medio de estudios de laboratorio, glucosa alterada en ayunas e intolerancia a la glucosa, de forma general la primera alteración conocida es la intolerancia a la glucosa la cual se caracteriza por elevación de las cifras glucémica postprandiales, apareciendo posteriormente alteración en la glucosa de ayunos. Esto se debe a que la primera alteración es la disminución de la secreción de insulina postprandial y posteriormente se mantendrá una desregulación en la secreción de insulina basal³, esta entidad se ha definido con los siguientes criterios diagnósticos hemoglobina glucosilada entre 5.7-6.4%, glucosa en ayuno de 100-125 mg/dl, test de tolerancia con 75 gr de glucosa entre 140-199 mg/dl⁴. De forma general se ha estimado que la tasa de conversión anual de pacientes prediabeticos a diabeticos se estima entre el 3 y el 11%³.

En el contexto de la sintomatología la diabetes tipo 2 presenta una sintomatología variable, incluso la mayor parte de los pacientes diabeticos se encuentran asintomaticos al momento del diagnostico^{3,4}, esta cualidad de la enfermedad permite que en nuestro pais gran cantidad de paciententes sean diagnosticados de manera tardia, por lo anteriormente dicho se tiene que hechar mano de los antecedentes del paciente para realizar screening de diabetes en pacientes con carga genetica importante, asi como aquellos paciente con factores de riesgo como obesidad sedentarismo, esto nos permitira la realizacion de diagnosticos oportunos

e inicio de tratamientos de forma temprana³. En la actualidad el tratamiento va encaminado a iniciarlo de forma mas temprana posible, con el fin de hebitar complicaciones propias de la enfermedad, asi mismo se busca cada ves mas farmacos encaminados no solamente a la reduccion de los niveles de glucosa serica, sino tambien a la mejoria metabolica y reduccion de complicaciones asociadas o derivadas de la enfermedad.

En la actualidad la diabetes mellitus no es unicamente una disregulacion en las cifras de glucosa serica, sino que esta debe ser comprendida como un conjunto de cambios metabolicos los cuales llevan a un estado proinflamatorio asociado, el cual se debera considerar como el causal de la enfermedades y las complicaciones asociadas a la misma. De manera general se ha observado una asociacion intesa entre la obesidad y el desarrollo de la enfermedad por lo que se cree que la obesidad es el agente causal real de estos cambios, entre los cambios asociados se encuentran aumento del estrés oxidativo, deposito de amiloide a nivel pancreatico, aumento de deposito de grasa a nivel muscular, pancreatico e higado. Asi mismo se presenta glucotoxicidad y lipotoxicidad. Todo esto en conjunto se relaciona con la presencia de inflamacion cronica del paciente diabetico¹¹. Por lo anterior se considera la diabetes una proceso inflamatorio cronico y gran parte de las complicaciones asociadas a la misma pueden ser asociadas a dicho cascada inflamatoria.

Quizá uno de los puntos mas importantes para considerar la diabetes mellitus tipo 2 como un proceso inflamatorio radica en la presencia de niveles mas elevados de reactates de fase aguda en pacientes diabeticos que en la poblacion general¹¹, asi mismo se ha identificado niveles elevados de citocinas y quimiocinas inflamatorias en pacientes portadores de la enfermedad (principalmente IL-1 β e IL-6)¹¹. La elevacion de estas quimiocinas asi como de los reactantes de fase aguda tambien pueden ser observados en el paciente obeso por lo que se considera una estrecha relacion entre la obesidad y el desarrollo de un estado proinflamatorio el cual se reflejara como una resistencia a la insulina. Por otra parte el deposito de acidos

grados de forma ectopica en musculo, higado y tejido adiposo se correlaciona con una elevacion en la produccion de de factor de necrosis tumoral lo cual es un marcador de inflamacion en dichos tejidos mismo que se ha visto en estrecha relacion con una disminucion de la sensibilidad a la insulina por dichos tejidos¹¹. Por esta razon se comprende la Diabetes y su proceso fisiopatologico como una entidad inflamatoria que conlleva cambios celulares importantes que desencadenan en una resistencia a la insulina y posteriormente una disreglacion en la secrecion de la misma.

Dado lo anteriormente comentado se han realizado multiples estudios los cuales pretenden utilizar marcadores tales como como interleucinas principalmente IL-1 y IL-6 asi como factor de necrosis tumoral asociado a reactantes de fase aguda para determinar el pronostico del paciente diabetico y las complicaciones asociadas¹¹. Sin embargo, en nuestro medio es poco accesible el solicitar dichos marcadores de forma cotidiana por lo que en el afan de encontrar un marcador pronostico el cual sea confiable y accesible de forma general se ha estudiado el uso del índice neutrófilo/linfocito.

El índice neutrófilo/ linfocito es un marcador simple del estado inflamatorio del paciente, el cual fue inicialmente descrito como un marcador inflamatorio y pronostico en enfermedades oncológicas el cual su elevación era directamente proporcional al estado inflamatorio del paciente y con ello relacionado directamente a la mortalidad. Posteriormente fue empleado con éxito en enfermedades cardiovasculares como un marcador pronóstico de mortalidad sobre todos en pacientes con insuficiencia cardiaca¹². En la actualidad y desde el 2015 se han realizado numerosos estudios sobre el índice neutrófilo/ linfocito y su relación con la diabetes mellitus tipo 2 y sus complicaciones, de forma general se ha concluido que el índice linfocito /neutrófilo se ha relacionado con una mayor resistencia a la insulina del paciente así mismo se ha relacionado directamente con el desarrollo de complicaciones de la enfermedad en especial con complicaciones micro y macroangiopaticas por lo que se ha concluido que el índice neutrófilo/ linfocito es

un parámetro simple y útil para determinar el pronóstico y el grado de resistencia a la insulina el paciente¹⁵.

En la actualidad como ya se ha mencionado la diabetes mellitus tipo 2 se ha convertido en un problema de salud mundial por lo que ha sido necesario el desarrollo de nuevos fármacos para su tratamiento así como la prevención de sus complicaciones, por lo que es cada día e mayor importancia que los fármacos desarrollados para combatir la enfermedad no solo sean eficaces en l reducción de las cifras de glucemia, sino que también ofrezcan a los pacientes una reducción del riesgo de complicaciones derivadas de la enfermedad, entre los nuevos fármacos que recientemente se han desarrollado para el tratamiento de la enfermedad y de los cuales presentan las características antes mencionados se encuentran los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2⁴.

Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2) son un nuevo grupo de fármacos los cuales ejercen su principal acción en el túbulo contorneado proximal, sitio donde se concentran la mayor cantidad de cotranportadores de sodio-glucosa tipo 2, el principal mecanismo de estos medicamentos es la inhibición del cotransportador antes mencionado el cual es el responsable de la reabsorción del 90% de la glucosa filtrada en el glomérulo, dicha reabsorción inicia cuando la glucosa sérica supera los 180 mg/dl, en los pacientes diabéticos la expresión de estos cotransportadores se encuentra elevada a razón del estímulo ejercido por la hiperglucemia lo cual contribuye en un mecanismo independiente para la perpetuación del estado hiperglucemico en estos pacientes. La inhibición de los SGLT2 parece ser un hipoglucemiante importante independiente de la secreción de insulina por lo que los medicamentos inhibidores de la SGLT2 son una herramienta poderosa en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. El principal efecto de estos fármacos es la inhibición de la reabsorción de glucosa en el túbulo contorneado proximal con lo que se logra una excreción de la misma a través de la orina, además al ser inhibido el cotransportador también presenta efecto natriuretico

concomitantes. Este grupo de fármacos se ha demostrado su seguridad ya que no se ha relacionado la inhibición del cotransportador con hipoglucemia o hipotensión⁵.

Entre los efectos beneficiosos encontrados en este grupo de fármacos se encuentran el control de la glucosa la cual al ser independiente a la secreción de insulina es un buen fármaco para su uso como monoterapia, doble terapia e incluso triple terapia. En general se ha mostrado como un grupo de fármaco efectivo para el control de la glucemia con un adecuado efecto en el descenso de las cifras de Hb1Ac que inicia a los 6 meses y tiene su máximo descenso al año de uso del fármaco, mostrando resultados similares a los observados con el uso de inhibidores de la DPP4⁵. Se ha observado que el uso de este grupo de fármacos se relaciona con un descenso de las cifras de Hb1Ac de .6-1% logrando su máximo descenso al año del uso del fármaco^{5, 16}.

Además, otros efectos metabólicos observados con el uso de los inhibidores de la SGLT 2 se han observado otros efectos metabólicos beneficiosos tales como el descenso del peso el cual se ha observado un descenso de entre 1-4 kg, dicho descenso se ha observado entre las 18 y 104 semanas de uso del fármaco. Así mismo se ha observado un efecto beneficioso en la disminución de las cifras de presión arterial, esto probablemente en relación con el efecto natriuretico del medicamento, se ha observado una reducción principal en la presión sistólica la cual varía entre 1.6-6.9mmhg y una reducción de la presión diastólica de .88 a 3.5 mmhg. Además de los efectos antes mencionados se ha observado cambios en el perfil lipídico los cuales aún no se encuentran dilucidados, estos cambios corresponden a un aumento de los niveles séricos de HDL, así como de los niveles de LDL, estos sin mostrar efectos beneficiosos sobre la aterosclerosis, tampoco se ha observado alteraciones en las cifras de triglicéridos^{5,16}.

Actualmente el efecto benéfico principal de los inhibidores de la SGLT 2 consiste en la disminución del riesgo cardiovascular para lo cual se han realizado múltiples estudios de los cuales sobresalen los siguientes:

- EMPAREG: estudio el cual se observó una disminución del 38% del riesgo de muerte por enfermedades cardiovasculares en pacientes en tratamiento con SGLT 2 en comparación con aquellos que únicamente se les maneja con placebo⁶.
- CANVAS: estudio que demostró la seguridad y eficacia del uso de canaglifozina en pacientes con alto riesgo cardiovascular presentándose en estos una reducción del riesgo de muerte de etiología cardiovascular, así como la reducción de infartos en pacientes con el uso de la misma⁸.
- DECLARE TIMI-58 group: estudio el cual muestra que no existe disminución de eventos cardiovasculares mayores con el uso de dapaglifozina sin embargo si existe una reducción de la mortalidad por causas cardiovasculares en pacientes con dapaglifozina⁹.
- DELIGHT: estudio que demuestra la mejoría y disminución de la nefropatía diabética mediante el uso de dapaglifozina⁷.

Los estudios antes mencionados muestran la mejoría de los pacientes con uso de inhibidores de la SGLT 2 en el contexto de riesgo cardiovascular, así como en la nefropatía diabética, por lo que se ha considerado como un buen fármaco en pacientes que presenten aumento del riesgo cardiovascular o nefropatía diabética^{4,5}.

Por otra parte a pesar de considerarse un fármaco adecuado para el grupo de pacientes antes mencionados el uso de este fármaco no debe ser considerado en pacientes los cuales presenten una disminución de la filtración glomerular <45ml/hr, y en especial en aquellos con filtración glomerular menor de 30 ml/hr ya que en estos casos se ha asociado con un riesgo aumentado de cetoacidosis, además de fármacos no debe ser considerado como primera opción en pacientes portadores e infección de vías urinarias de repetición ya que su uso incrementa el riesgo de padecer las mismas⁵.

Planteamiento del problema:

En el Hospital Central Norte de Pemex existe una población de 5,404 pacientes con diagnóstico registrado de Diabetes Mellitus 2; con una gran prevalencia de complicaciones cardiovasculares que van desde la descompensación de su insuficiencia cardíaca hasta síndrome coronario agudo, además de presentar diversas complicaciones micro y macroangiopáticas. Causando impacto en el número de defunciones, ausentismo laboral, años de vida asociados a discapacidad, así como gasto en salud.

Por lo que es primordial en nuestro servicio de salud la implementación de diversas estrategias encaminadas a disminuir dichas complicaciones con lo que se representara una disminución importante en la carga económica derivada de los mismos.

Pregunta de investigación:

¿Cuál es el porcentaje de reducción del índice linfocito/neutrófilo en pacientes diabéticos tipo 2 durante un año de tratamiento con dapagliflozina en el Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos?

Justificación:

Justificación Económica:

Para 2013, la carga económica de la diabetes se estimó en 3872 millones de dólares, es decir 2.3% del Producto Interno Bruto de ese (PIB) de ese mismo año del cual el 87% de este presupuesto es destinado a complicaciones de la enfermedad por lo que sí existe un fármaco que pudiera reducir estas complicaciones significaría una reducción importante en la carga económica del sistema de salud de Petróleos Mexicanos

Justificación epidemiológica:

Actualmente en nuestro país según la encuesta de medio camino del 2016 existen 11.5 millones de mexicanos con diabetes mellitus tipo 2 así mismo cada año se diagnostican 400000 casos nuevos de la misma enfermedad siendo las complicaciones de la misma la segunda causa de muerte en el país por lo que es de suma importancia contar con un tratamiento el cual sea capaz de reducir efectivamente las complicaciones de la misma.

Justificación científica:

En la actualidad existen diversos estudios de asociación entre el uso de inhibidores de la SGLT 2 y la reducción de complicaciones de la diabetes mellitus sin embargo no se cuenta actualmente con el mecanismo exacto de producción de los mismos ya que al parecer es independiente de la reducción de las cifras de Hb1AC por lo que este estudio pretende evaluar la disminución de la reducción de un biomarcador inflamatorio (índice linfocito/neutrófilo) y el uso de inhibidores de la SGLT2.

Justificación académica:

Este estudio pretende establecer una relación directa entre el uso de SGLT2 y la disminución en el estado inflamatorio del paciente diabético, el establecer esta relación será de relevancia con el fin de conocer aún más los mecanismos de los SGLT 2 en la reducción de complicaciones de los pacientes diabéticos tipo 2.

Objetivos:

Determinar si existe una reducción estadísticamente significativa en el índice neutrófilo/ linfocito en pacientes Diabéticos Tipo 2 que hayan concluido al menos un año de tratamiento con inhibidores e SGLT 2, en el caso de nuestro hospital se evaluara específicamente pacientes que hayan concluido al menos un año de tratamiento con dapaglifozina, lo cual se traduciría en una mejoría en cuanto a la resistencia a la insulina y una disminución de las complicaciones micro y macroangiopática, con lo que se lograría una mejoría en el pronóstico y la calidad de vida del paciente.

Objetivos particulares:

- Determinar el porcentaje de reducción de la hemoglobina glicosilada en la población afiliada a nuestro servicio de salud que se encuentra en manejo con dapaglifozina.
- Determinar si existe una asociación directa entre la reducción de la hemoglobina glicosilada y la reducción del índice neutrófilo/ linfocito en pacientes en manejo con dapaglifozina.
- determinar el porcentaje de reducción de hemoglobina glicosilada en pacientes Diabéticos Tipo 2 a un año de tratamiento con dapaglifozina.

Hipótesis:

Los pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2 en manejo con dapaglifozina presentaran una reducción 10% o mayor del índice linfocito/neutrófilo a un año de tratamiento.

Hipótesis nula

Los pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2 en manejo con dapaglifozina no presentaran una reducción 10% o mayor del índice linfocito/neutrófilo a un año de tratamiento.

Hipótesis alterna

Los pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2 en manejo con dapaglifozina presentaran una reducción menor del 10% en el índice linfocito/neutrófilo sin embargo presentaran una reducción mayor de .6 g/dl de sus cifras de Hb1Ac.

METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

Manipulación por el investigador: Observacional

Grupo de comparación: Analítico

Seguimiento: Transversal

Recolección de datos: Prospectivo

Material y métodos:

Se realizó un estudio retrospectivo, transversal, analítico y observacional; incluyendo a todos los pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 que hayan concluido al menos un año en tratamiento con dapaglifozina, en el periodo comprendido de enero 2015 a enero 2019, registrados en el expediente electrónico del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos.

Se recolecto la información del expediente electrónico en las fechas antes mencionadas portadores de Diabetes Mellitus Tipo 2, mayores de 18 años, los cuales hayan cumplido al menos un año de tratamiento con dapaglifozina durante el periodo mencionado, sin importancia del genero, los cuales contarán con biometría hemática y hemoglobina glicosilada registrada en el sistema previa al inicio del fármaco, así como biometría hemática y hemoglobina glicosilada al finalizar el año de tratamiento.

Se obtuvo resultados del índice neutrófilo / linfocito al inicio del tratamiento así mismo se obtuvo el mismo índice al finalizar el año de tratamiento. Así mismo se obtiene cifra e hemoglobina glicosilada previa al inicio del fármaco y posterior a un año de tratamiento con el mismo.

Se calculo el tamaño de la muestra para la población en estudio mediante la

siguiente formula
$$n = \frac{z^2(p \cdot q)}{e^2 + \frac{z^2(p \cdot q)}{N}}$$
 Con lo que se obtuvo un tamaño de la muestra de necesario de 48 pacientes a analizar con un nivel de confianza del 95% y un margen del 5%.

Al término del muestreo se analizaron los resultados del índice linfocito/ neutrófilo previo al inicio del tratamiento y los índices posterior a un año de tratamiento se obtuvieron medias de cada uno de los grupos y se obtuvo un porcentaje de reducción del índice basándose en las medias de cada grupo.

Criterios de inclusión

- Pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2 que cumplieron un año de tratamiento con dapaglifozina en el periodo comprendido de enero 2016 hasta enero 2019 en el Hospital Central Norte De Petróleos Mexicanos.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con enfermedad oncológica activa.
- Pacientes diabéticos tipo 2 menores de 18 años.
- Pacientes con enfermedad reumatológica activa durante el año de estudio.
- Pacientes que hayan padecido enfermedades infecciosas severas durante el año de estudio.
- Pacientes con enfermedad renal crónica estadio IV y V.

Criterios de eliminación:

- Pacientes que hayan suspendido el fármaco en estudio
- Pacientes que hayan debutado con enfermedades oncológicas durante el año de estudio
- Pacientes que hayan alcanzado el estadio iv y v de la enfermedad renal crónica terminal durante el año de estudio
- Pacientes que hayan iniciado otro fármaco hipoglucemiante en el año posterior al inicio de dapaglifozina

Definición conceptual y operacional de variables:

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADOR	ESCALA DE MEDICIÓN
Niveles linfocitos	Niveles en sangre periférica de células linfoides	Variable la cual se refiere a un conteo total de células linfoides en sangre periférica	En base a los niveles de referencia proporcionados por el laboratorio. Se cuantifica en	Ordinal cuantitativa
Niveles de neutrófilos	Niveles en sangre periférica de leucocitos segmentados	Variable la cual se refiere a un conteo total de células segmentadas en sangre periférica	En base a los niveles de referencia proporcionados por el laboratorio. Se cuantifica en	Ordinal cuantitativa
Niveles de Hemoglobina glicosilada	Porcentaje de hemoglobina al cual sufre glucosilación de proteínas	Porcentaje de hemoglobina glicosilada por exposición niveles levados de glucosa	En base a los niveles de referencia proporcionados por el laboratorio. Se cuantifica en gramos sobre decilitro	Ordinal cuantitativa

Índice linfocito/neutrófilo	Variable que demuestra el grado de inflamación en el paciente	Se define como la división de el total de linfocitos entre los neutrófilos	Presenta relación directa con el grado de inflamación del individuo	Ordinal cuantitativo
Diabetes mellitus tipo 2	Indicador que demuestra la presencia o no de la enfermedad	Se definirá según los criterios de la ADA 2018	Indica la presencia de la enfermedad sin tomar en cuenta si se encuentra controlada o no	Nominal cualitativo

Análisis estadístico:

El análisis estadístico se realizó con el software IBM SPSS Statistics for Macintosh, Versión 18. Se realizaron pruebas de cumplimiento de supuestos necesarios para el uso de las pruebas empleadas, entre las cuales destacan pruebas de normalidad e igualdad de variancia, realizándose de para poblaciones menores de 50 la prueba de Shapiro-Wilk para determinación de normalidad. Posteriormente se realizará prueba de T de Student pareada o U de Mannwitney según el resultado de la prueba de normalidad con el fin de establecer si las variabilidades entre los resultados posteriores al tratamiento presentan una disminución estadísticamente significativa con los resultados previos al tratamiento.

As mismo se empleará la prueba de correlación de Spearman para determinar si la disminución de la hemoglobina glicosilada presenta una relación directa con la disminución del índice neutrófilo/ linfocito.

Por último, se analizó el grupo poblacional dividiéndose a población en adultos mayor y resto de la población con el fin de determinar qué grupo poblacionales el que se favorece más con el uso del fármaco en estudio.

BIOÉTICA Y SEGURIDAD DEL ESTUDIO

Características bioéticas:

Riesgo de la Investigación: Sin riesgo

Cobertura de aspectos éticos: Sin conflicto de intereses.

Estudio de no intervención.

Este estudio fue diseñado en base a la Norma oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012 Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección II, "Investigación con riesgo mínimo" y siguiendo lo establecido por la Declaración de Helsinki y los Lineamientos para las Buenas Practicas Clínicas de la Conferencia Internacional de Armonización, con estricto apego a las especificaciones de confidencialidad y anonimato de los sujetos participantes. El diseño fue sometido a revisión por el comité de ética del Hospital PEMEX central norte.

Resultados:

Se realizó un estudio retrospectivo, transversal, analítico y observacional, que incluyó todos los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, que hayan culminado al menos un año de tratamiento con dapaglifozina en el Hospital Central Norte de Pemex, en el periodo comprendido entre enero 2015 – enero 2019. La muestra incluyó a 48 pacientes con las características antes mencionadas para lo cual se dividieron en dos grupos etarios: pacientes adultos mayores (definiéndose como aquellos con una edad igual o mayor a 65 años) los cuales representaron el 62.5% (grupo A) de la población y pacientes adultos (resto de la población) los cuales representaron el 37.5% (grupo B) de la población, así mismo se realizó una división en cuanto al género de los pacientes obteniéndose que el 64.6% de los pacientes incluidos en el estudio fueron de género masculino y tan solo el 35.4% fueron del género femenino, tal como se muestra en la Tabla y Grafica No. 1 y No. 2.

		grupos			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	GRUPO A	30	62,5	62,5	62,5
	GRUPO B	18	37,5	37,5	100,0
Total		48	100,0	100,0	

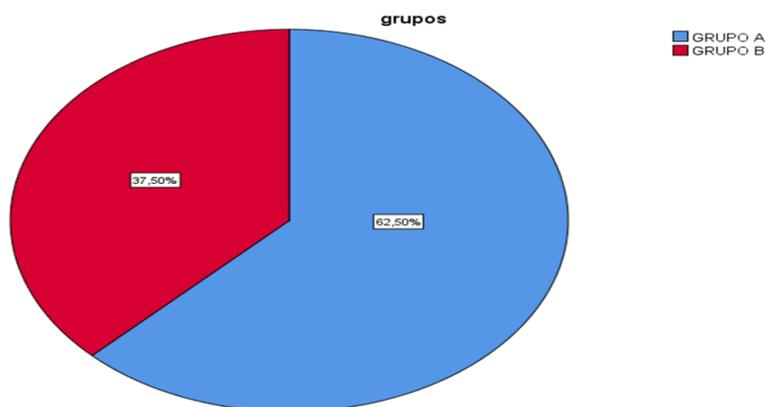


Tabla y grafico No. 1

Las cuales muestran la proporción existente entre adultos mayores y resto de la población.

		genero			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	femenino	17	35,4	35,4	35,4
	masculino	31	64,6	64,6	100,0
	Total	48	100,0	100,0	

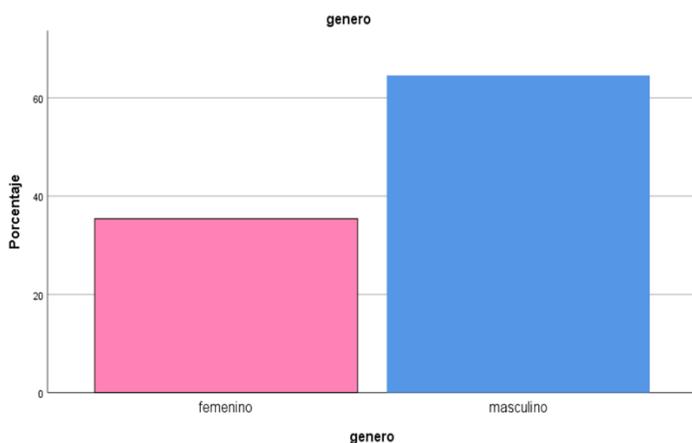


Tabla y grafico No. 2

Tabla y grafico la cual expresa la proporción entre pacientes masculinos y femeninos

A los 48 pacientes que fueron ingresados al estudio se les calculo el índice neutrófilo /linfocito y se obtuvieron valores de hemoglobina glucosilada previo al inicio del tratamiento con dapaglifozina así mismo se siguieron a lo largo de un año de tratamiento, al cabo de un año de manejo con dapaglifozina se volvió a calcular un nuevo índice neutrófilo /linfocito y se obtuvo nuevamente el valor de hemoglobina glucosilada del paciente obteniéndose de esta manera las variables de estudio, de estas variables fueron analizadas de forma independiente obteniéndose la moda, media y la mediana de cada una, así como la desviación estándar de cada una de las 4 variables de estudio en el presente trabajo. tal como se pueden observar en la Tabla No. 3 y Gráficos No. 3, 4, 5 y 6.

Estadística descriptiva (variables en estudio)

		indicepre	hba1cpres	indicepost	hba1cpost
N	Válido	48	48	48	48
	Perdidos	0	0	0	0
Media		3,550	9,088	2,565	8,029
Mediana		2,500	8,800	2,100	7,900
Moda		1,9 ^a	7,4	1,8	7,9
Desv. Desviación		3,0607	1,5773	1,3347	1,3001
Mínimo		1,1	6,5	1,1	6,0
Máximo		16,2	13,8	8,6	11,0

Tabla 3: muestra la media mediana y moda de cada una de las variables de estudio así como la desviación estándar, valor mínimo y máximo de cada variable

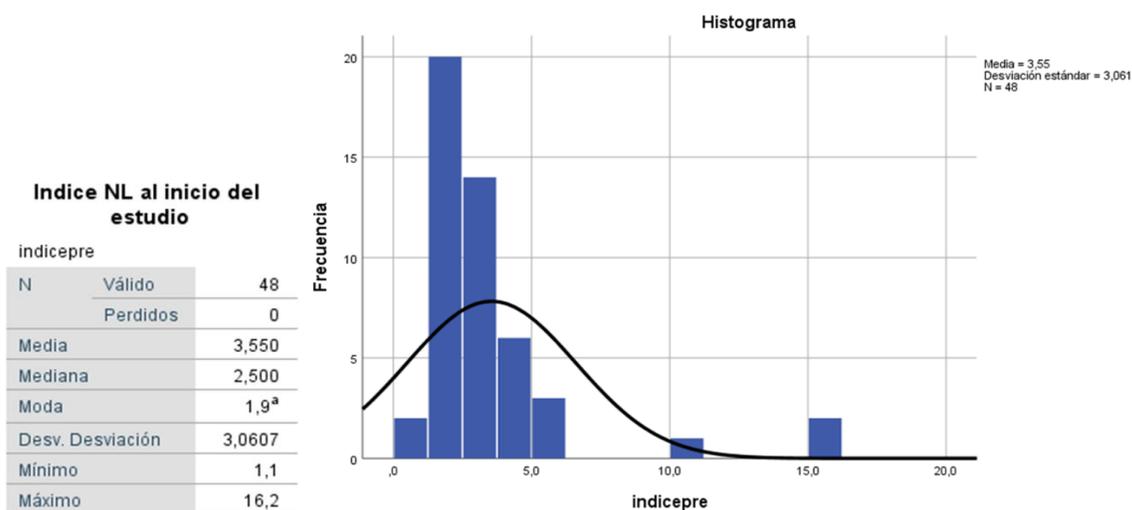


Gráfico No. 3: Gráfica la cual muestra la distribución media y desviación estándar del índice neutrófilo linfocito previo al inicio del tratamiento con dapaglifozina

Índice NL al final del estudio

indicepost		
N	Válido	48
	Perdidos	0
Media		2,565
Mediana		2,100
Moda		1,8
Desv. Desviación		1,3347
Mínimo		1,1
Máximo		8,6

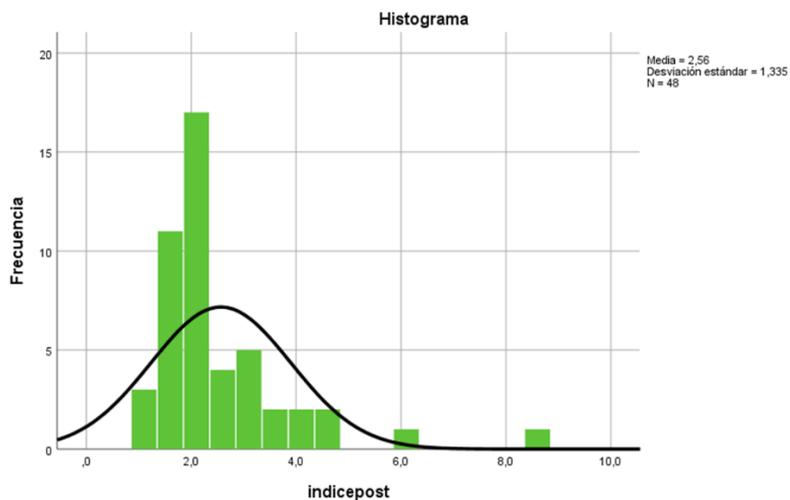


Grafico No. 4: Grafica la cual muestra la distribución media y desviación estándar del índice neutrófilo linfocito al finalizar un año de tratamiento con dapaglifozina

HbA1C al inicio del estudio

hba1cpre		
N	Válido	48
	Perdidos	0
Media		9,088
Mediana		8,800
Moda		7,4
Desv. Desviación		1,5773
Mínimo		6,5
Máximo		13,8

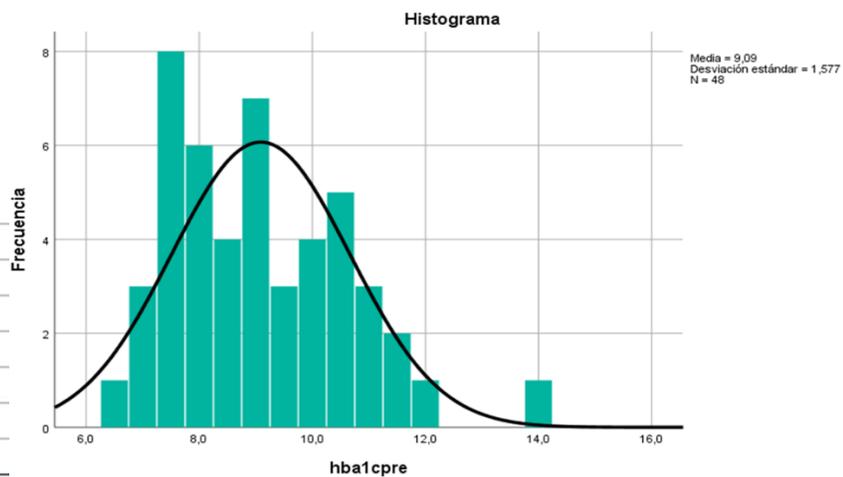


Grafico No. 5: Grafica la cual muestra la distribución media y desviación estándar de la hemoglobina glucosilada previo al inicio del tratamiento con dapaglifozina

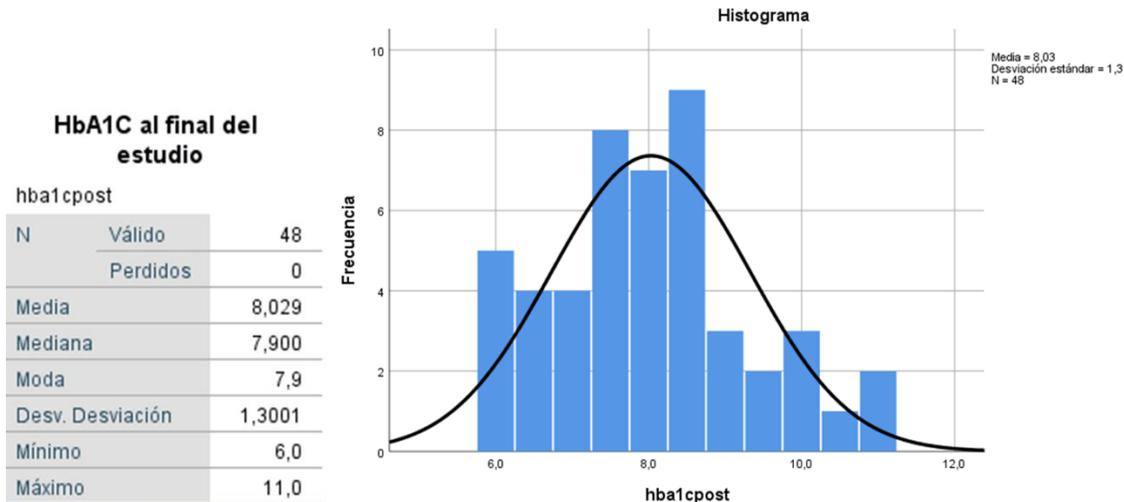


Grafico no. 6: grafica la cual muestra la distribución media y desviación estándar de la hemoglobina glucosilada al finalizar un año de tratamiento con dapaglifozina

las distribuciones fueron las antes observados en la grafica para cada variable, del analisis descriptivo antes observado se pudo concluir , que de forma general los pacientes presentaron una media de 3.5 enel indice neutrofilo linfocito contra una media de 2.5 al finalizar el estudio, con lo que parentemente abria una disminucion del 28% sin embargo al analizar la moda unicamente se observa un decenso del .1 lo que equivale al 2.8% (tabla No. 4) por lo que al no encontrar una manera a traves de la estadística descriptiva y de los resultados antes mencionados se tuvo que realizar un análisis de estadística inferencial.

**Medidas de tendencia central y dispersión
(Variables en estudio)**

	Media	Desv. Desviación	N
reducciondehba1c	1,023	1,1833	48
reducciondeindice	,709	1,7791	48

Tabla 4: Tabla en la cual se observa la reducción en los niveles de hemoglobina glucosilada y del índice Neutrófilo /linfocito a un año de tratamiento

Sin embargo en cuanto a los valores de hemoglobina glucosilada estos si pudieron ser valorados mediante el empleo de la estadística descriptiva antes observada encontrándose una media previa al inicio del farmaco de 9%, con una media posterior al uso del mismo del 8%, con lo que se obtiene un decenso del 1% en la hemoglobina glucosilada a un año de tratamiento con dapaglifozina, como puede

ser observado en la Tabla No. 4. Así mismo también existió una homogenización de los valores de la muestra a un año de empleo de dapaglifozina tal como se puede observar en la Grafica No. 6.

Con el fin de establecer si la disminución del índice neutrófilo/ linfocito fue estadísticamente significativos se realizaron estudios de estadística inferencial los cuales inicialmente consistieron en la determinación de la normalidad u anormalidad de los resultados de la muestra para lo que se realizó la prueba de Shapiro-Wilk, las cuales se pueden observar en los graficos No 7 y 8.

**Pruebas de normalidad
(Índice NL al inicio)**

indicepre	grupos	Shapiro-Wilk		
		Estadístico	gl	Sig.
	GRUPO A	,597	30	,000
	GRUPO B	,581	18	,000

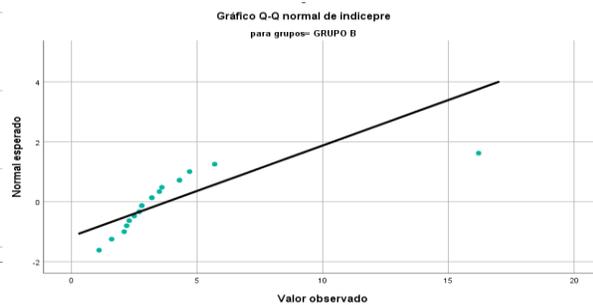
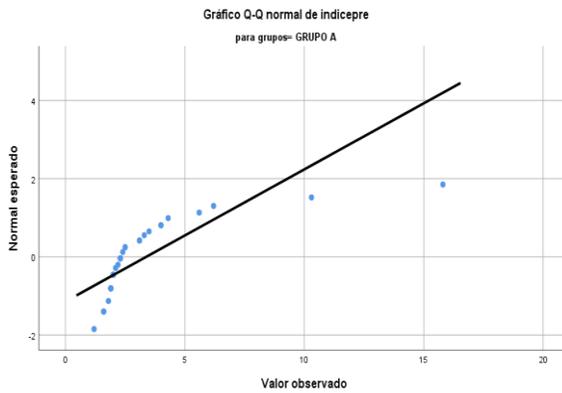


Grafico 7: grafico el cual muestra la distribución de los valores del índice neutrófilo / linfocito previo al inicio del tratamiento

**Pruebas de normalidad
(Índice NL al final del estudio)**

indicepost	grupos	Shapiro-Wilk		
		Estadístico	gl	Sig.
	GRUPO A	,759	30	,000
	GRUPO B	,721	18	,000

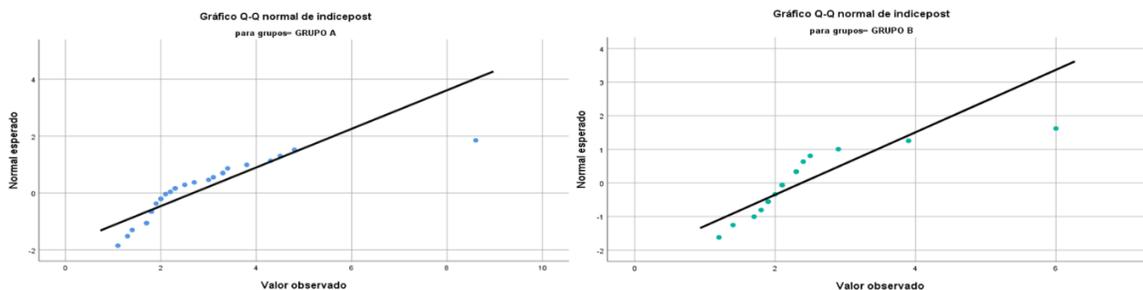


Gráfico 8: gráfico el cual muestra la distribución de los valores del índice neutrófilo / linfocito posterior al inicio del tratamiento

Posterior a las pruebas de Shapiro-Wilk se determinó que las variables presentaban una distribución anormal por lo que se decidió la realización de una prueba de U de Mann Whitney para determinar si los resultados obtenidos entre la diferencia del índice neutrófilo / linfocito son estadísticamente significativos y que esta diferencia no se deba al azar sino a un efecto directo del fármaco. Los resultados son expresados en la Tabla No. 5 que se muestra a continuación.

Análisis de datos^a

	indicepre	indicepost
U de Mann-Whitney	203,000	254,500
W de Wilcoxon	668,000	425,500
Z	-1,428	-,331
Sig. asintótica(bilateral)	,153	,741

Tabla No. 5: Resultados obtenidos tras la realización la U de Mann-Whitney tomándose en cuenta valores de las muestras los resultados del índice neutrófilo /linfocito previo al tratamiento y después el tratamiento

Tras el análisis de los resultados de la U de Mann-Whitney se estable un valor de P de .741 y .153 el cual se encuentra por arriba de .05 que es el valor de P establecido para demostrar confiabilidad de la prueba por lo que se rechaza la hipótesis aceptándose únicamente la hipótesis nula.

Durante este estudio se planteó además entre uno de los objetivos secundarios antes descritos conocer si la variabilidad de índice neutrófilo /linfocito era debido al

fármaco o al mejor control glucémico de los pacientes secundario al uso del mismo, para lo que se utilizó una prueba de coeficiente de correlación de Pearson, correlacionando por un lado el descenso en los niveles de hemoglobina glucosilada y por otro el descenso en los niveles del índice neutrófilo /linfocito. Los resultados de dicha prueba pueden ser observados en la Tabla No. 6.

**Correlación reducción INL y HbA1C
(Correlación de Pearson)**

		reducciondehba1c	reducciondeindice
reducciondehba1c	Correlación de Pearson	1	-,041
	Sig. (bilateral)		,782
	N	48	48
reducciondeindice	Correlación de Pearson	-,041	1
	Sig. (bilateral)	,782	
	N	48	48

Tabla 6: tabla la cual muestra los valores de correlación entre la reducción del índice neutrófilo /linfocito y la reducción de la Hb1Ac

De los resultados anteriores podemos establecer que no existe un relación entre la reducción de las cifras de la hemoglobina glucosada y la reducción del índice neutrófilo / linfocito en nuestra población, ya que se muestra una significancia bilateral de .782 con lo que se descarta la probabilidad de dicha correlación ya que este valor es mayor a la p aceptada que equivale a .05.

Discusión:

El presente estudio tuvo como objetivo establecer la eficacia de los inhibidores de SGLT-2, en específico de la dapaglifozina, para el manejo de la diabetes mellitus tipo 2 así como para la prevención de las complicaciones derivadas de la enfermedad. Para el presente estudio se realizó un muestreo en base a los pacientes con el diagnóstico de Diabetes Mellitus Tipo 2 del Hospital Central Norte De Petróleos Mexicanos los cuales se encontraran con al menos un año de tratamiento con dapaglifozina encontrándose una población de 48 pacientes los cuales cumplieron con los criterios de inclusión para el estudio. Durante la realización del estudio no hubo pérdida de pacientes por presentar criterios de eliminación por lo que la muestra fue constante durante el estudio. Los resultados obtenidos son los mostrados previamente en la cual se observó una reducción en la media de un 28% sin embargo la moda en ambas poblaciones continuo básicamente sin modificación lo que probablemente se deba a que la población estudiada fue muy pequeña, vale la pena mencionar que en este contexto también hubo una reducción casi de un 50% de los valores máximos del índice neutrófilo / linfocito comparándose entre los valores máximos al inicio del estudio con los valores mínimos al final del estudio lo cual se podría interpretar en cuanto que a mayor índice inflamatorio presenten los pacientes el tratamiento con dapaglifozina presentara una mayor reducción del índice sin embargo a menor índice inflamatorio menor será la reducción del mismo. En el contexto de la estadística inferencial el resultado de nuestra prueba de u de Mann- Whitney fue que los resultados obtenidos en los valores de reducción del índice no fueron estadísticamente significativos por lo que no se pudo establecer nuestra hipótesis quedándonos con la hipótesis nula. Los resultados de este estudio muestran una clara disminución en el índice neutrófilo /linfocito tras el uso de dapaglifozina para la población estudiada, sin embargo en el análisis inferencial de los resultados no se puede establecer que esta disminución sea directamente por el uso del fármaco y no por otros factores involucrados por lo que no se puede establecer la relación directa entre el uso del fármaco y la disminución del estado inflamatorio de los pacientes diabéticos, el cual está en estrecha relación con las complicaciones de la

enfermedad sobre todo las complicaciones micro y macroangiopáticas. Este resultado discrepa de los obtenidos en grandes cortes internacionales tales como los observados en los estudios DELIGHT, DERIVE, EmpaReg, CANVAS, Declare TIMI58, entre otros. Los cuales muestran una clara eficacia de los inhibidores e la SGLT 2 en la disminución de las complicaciones micro y macroangiopáticas, como se ha dicho anteriormente esta no significancia estadística podría ser secundaria a que la población estudiada fue muy pequeña en nuestro hospital, por lo que se deberá continuar con estudios sobre la eficacia de este fármaco en nuestra población, debiendo continuar hasta este momento apegándonos a las recomendaciones internacionales sobre el uso de inhibidores de SGLT 2.

En el análisis de los resultados también se estudió la relación entre la reducción de la hemoglobina glucosilada a un año de tratamiento y la reducción del índice neutrófilo/ linfocito encontrándose que no existía relación entre la reducción de la hemoglobina glucosilada y la reducción del índice neutrófilo /linfocito.

El presente estudio se encontró una disminución de la media poblacional del 1% en los valores de hemoglobina glucosilada, así como una reducción del .5% en la moda para la misma población, estos valores van acorde a lo mostrado en las guías internacionales de la ADA 2018, así como en las grandes cohortes internacionales sobre el uso de inhibidores de la SGLT 2 por lo que se acepta la hipótesis alterna establecida en este estudio.

Conclusiones:

El presente estudio concluye que los inhibidores de la SGLT son buenos fármacos para el control de la diabetes mellitus en el contexto de reducción de las cifras glucémicas los cuales demostraron una reducción en las cifras de Hb1Ac del 1% en nuestra población lo cual va acorde a lo mostrado en las grandes cohortes antes mencionadas las cuales ya habían reportado una reducción de entre el .6% y el 1%, encontrándonos en nuestra población una disminución en la media poblacional del 1%, por lo que se acepta la hipótesis alterna en el presente trabajo.

En cuanto al índice neutrófilo/ linfocito se establece que en la población estudiada se presentó una disminución del 28% del valor en la media poblacional así como una reducción en los valores máximos del 50 % al final del estudio sin embargo al análisis inferencial obtenido mediante el desarrollo de la U de Mann-Whitney no se pudo establecer que esta reducción fuera secundaria al uso del fármaco y no a otros factores independientes no considerados en el presente trabajo, así mismo la no significancia estadística también pudo haber sido secundaria a que la población estudiada fue muy pequeña con apenas 48 pacientes, por lo que se deberá continuar estudiando a eficacia de estos fármacos en la población de nuestro servicio de salud.

Referencias

- 1) Rojas-Martínez R, Basto-Abreu A, Aguilar-Salinas CA, Zárate-Rojas E, Villalpando S, Barrientos-Gutiérrez T. Prevalencia de diabetes por diagnóstico médico previo en México. *Salud Publica Mex* 2018;60. <https://doi.org/10.21149/8566>
- 2) Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016. Informe final de resultados, 2016
- 3) DeFronzo R, Ferrannini E, Henry R, et al. Type 2 diabetes mellitus, *Nature Reviews Disease Primers* 2015;15019:1-22.
- 4) ADA. Standards of diabetes care 2018, *The Journal Of Clinical And Applied Research And Education*, volume 41
- 5) Daniel S Hsia, Owen Grove, William T Cefalu An Update on SGLT2 Inhibitors for the Treatment of Diabetes Mellitus, *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2017 Feb; 24(1): 73–79.
- 6) Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-2128.
- 7) Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, et al. Lower risk of heart failure and death in patients initiated on sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: the CVD-REAL study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). *Circulation* 2017;136:249-59
- 8) Mahaffey KW, Neal B, Perkovic V, et al. Canagliflozin for primary and secondary prevention of cardiovascular events: results from the CANVAS program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). *Circulation* 2017
- 9) Stephen D. Wiviott, M.D., Itamar Raz, M.D., Marc P. Bonaca, M.D., M.P.H., Ofri Mosenzon, M.D. ET AL. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes
- 10) Fioretto P, Del Prato S, Buse JB, Goldenberg R, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (chronic kidney disease stage 3A): The DERIVE Study. *Diabetes Obes Metab.* 2018 Nov;20(11):2532-2540

- 11) Marc Y. Donath, Steven E. Shoelson, Type 2 diabetes as an inflammatory disease, *Nature Reviews Immunology* volume11, pages98–107 (2011)
- 12) Patrice Forget, Céline Khalifa, Jean-Philippe Defour, et al. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio?, *BMC Res Notes*. 2017; 10: 12. Published online 2017 Jan 3.
- 13) Mazhar Hussain, Muhammad Zafar Majeed Babar, Lubna Akhtar, and Muhammad Shahbaz Hussain, Neutrophil lymphocyte ratio (NLR): A well assessment tool of glycemic control in type 2 diabetic patients, *Pak J Med Sci*. 2017 Nov-Dec; 33(6): 1366–1370.
- 14) Huang W, Huang J, Liu Q, Lin F, He Z, Zeng Z, He L, Neutrophil-lymphocyte ratio is a reliable predictive marker for early-stage diabetic nephropathy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015 Feb;82(2):229-33. doi: 10.1111/cen.12576. Epub 2014 Sep 26.
- 15) Lou M, Luo P, Tang R, Peng Y, Yu S, Huang W, He L. Relationship between neutrophil-lymphocyte ratio and insulin resistance in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus patients. *BMC Endocr Disord*. 2015 Mar 2;15:9. doi: 10.1186/s12902-015-0002-9.