



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y
DE LA SALUD**

CAMPO DE CONOCIMIENTO: INVESTIGACIÓN CLÍNICA Y EXPERIMENTAL EN SALUD

CAMPO DISCIPLINARIO: FARMACOLOGÍA CLÍNICA

**“ESTUDIO DE VARIANTES ALÉLICAS DE LOS GENES *ABCC8* Y *KCNJ11* DEL CANAL DE
POTASIO DEPENDIENTE DE ATP, EN PACIENTES DIABÉTICOS QUE RECIBEN
TRATAMIENTO CON SULFONILUREAS, BIGUANIDAS O AMBAS”**

TESIS

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRO EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD**

PRESENTA:

Med. Cir. ADIEL ORTEGA AYALA

TUTORA:

DRA. DIANA BARRERA OVIEDO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD

Ciudad Universitaria, CD. MX. NOVIEMBRE 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

Agradecimientos

A la Dra. Nidia Samara Rodríguez Rivera, quien realizó todas las genotipificaciones de los pacientes y brindó toda la asesoría técnica de Biología molecular.

Al laboratorio de Inmunofarmacología del Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina de la UNAM, sitio donde se realizaron los estudios de genotipificación.

Al Dr. Eliseo Pérez Silva por su contribución al proyecto y como responsable del proyecto en el HRAEI.

Al laboratorio de análisis clínicos del HRAEI por las todas determinaciones de bioquímica clínica.

A la Química Ema Hernández, Jefa del Laboratorio del HRAEI y su equipo.

Al Hospital Regional de Alta Especialidad Ixtapaluca (HRAEI).

Al proyecto PAPIIT IN203418, DGAPA-UNAM. FRECUENCIAS DE LOS POLIMORFISMOS DE LOS GENES *SLC22A1/OCT1*, *SLC22A2/OCT2*, *SLC47A1//MATE1* Y *SLC47A2/MATE2*, *SLC29A4/HENT4 (PMAT)*, QUE EXPRESAN TRANSPORTADORES DE METFORMINA EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 MESTIZOS MEXICANOS Y SU POSIBLE ASOCIACIÓN CON LA EFICACIA TERAPÉUTICA

ÍNDICE GENERAL

1. RESÚMEN	8
2. INTRODUCCIÓN	9
2.1. Definición.....	9
2.2. Panorama mundial de la diabetes.....	9
2.3. Panorama de la diabetes en México	10
2.4. Diagnóstico de diabetes y criterios de control.	12
2.4.1 Criterios diagnósticos American Diabetes Association (ADA) 2019.	12
2.4.1.2 Criterios de control glucémico	12
2.4.2 Criterios de diagnóstico en México	13
2.4.2.1 Metas de control en México	14
2.5. Esquemas de tratamiento	14
2.6 Metformina y glibenclamida	20
2.7 El receptor SUR-1 y las sulfonilureas	21
2.8 Mecanismo de acción de la glibenclamida	22
2.9 Genética del receptor SUR-1	22
2.10. Polimorfismos de los genes <i>ABCC8</i> , <i>KCNJ11</i> y asociación clínica con diabetes tipo 2 en el mundo	24
2.10.1 <i>ABCC8</i> , rs757110 (S1369A).....	24
2.10.2 <i>ABCC8</i> , rs1799854 (exón 16 -3C/T).....	24
2.10.3 <i>KCNJ11</i> , rs5219 (E23K).....	25
2.11 Polimorfismos y asociación clínica con diabetes tipo 2 en población mexicana.....	26
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	28
4. JUSTIFICACIÓN	29
5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	30

6.	HIPÓTESIS	30
7.	OBJETIVOS	30
8.	METODOLOGÍA	30
	8.1 Diseño del estudio	30
	8.2 Recolección de datos clínicos	31
	8.3 Criterios de inclusión	31
	8.4 Criterios de exclusión	31
	8.5 Criterios de eliminación	32
	8.6 Cálculo del tamaño de la muestra	33
	8.6.1 Cálculo del tamaño de la muestra para polimorfismos del gen <i>ABCC8</i> , rs757110 (S1369A) y rs1799854 (exón 16 -3C/T)	33
	8.6.2 Cálculo del tamaño de la muestra para polimorfismo del gen <i>KCNJ11</i> , rs5219 (E23K)	34
	8.7 Operacionalización de variables	35
	8.7.1 Variables antropométricas	35
	8.7.2 Variables bioquímicas	36
	8.8 Obtención y procesamiento de muestras biológicas	38
	8.8.1 Obtención de adn genómico	38
	8.8.2 Genotipificación	41
9.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	42
	9.1 Análisis inferencial	42
	9.2 Análisis bivariado	43
	9.3 Análisis multivariado	43
10.	CONSIDERACIONES ÉTICAS	45
11.	RESULTADOS	46

11.1 Estadística descriptiva	46
11.2 Frecuencias alélicas y genotípicas	47
11.2.1 <i>ABCC8</i> , rs757110 (S1369A).	47
11.2.2 <i>ABCC8</i> , rs1799854 (16 -3C/T).....	49
11.2.3 <i>KCNJ11</i> , rs5219 (E23K).....	51
11.3 Comparación entre de variables clínicas y bioquímicas en pacientes diabéticos agrupados por el tipo de tratamiento que reciben	53
11.4 Comparación de variables clínicas y bioquímicas en pacientes diabéticos agrupados por genotipo	54
11.4.1 Análisis en pacientes diabéticos que reciben metformina o metformina y glibenclamida agrupados por polimorfismo en el gen <i>ABCC8</i> , rs1799854 (16 -3C/T)	55
11.4.2 Análisis de pacientes diabéticos que reciben metformina o metformina y glibenclamida agrupados por polimorfismo en el gen <i>ABCC8</i> , rs757110 (S1369A)	56
11.4.3 Análisis de pacientes diabéticos que reciben metformina o metformina y glibenclamida agrupados por polimorfismo en el gen <i>KCNJ11</i> , rs5219 (E23K)	57
11.5 Control glucémico de pacientes diabéticos agrupados por genotipo y por tipo de tratamiento	58
11.5.1 Análisis de control glucémico en pacientes diabéticos para el polimorfismo en el gen <i>ABCC8</i> , rs1799854 (exón 16 -3C/T).....	58
11.5.2 Análisis de control glucémico en pacientes diabéticos para el polimorfismo en el gen <i>ABCC8</i> , rs757110 (S1369A).....	60
11.5.3 Análisis de control glucémico en pacientes diabéticos para el polimorfismo en el gen <i>KCNJ11</i> , rs5219 (E23K).....	62
11.6 Medidas de asociación	63
11.6.1 Prueba de independencia	63

11.6.2 Asociación genotipo vs. control	64
11.7 Construcción de modelos predictivos: análisis multivariado	65
11.7.1 Regresión logística múltiple y cálculo de OR	66
11.7.2 Cálculo de coeficientes	67
12. DISCUSIÓN	69
12.1 Limitaciones del estudio	75
13. CONCLUSIÓN	76
14. REFERENCIAS	77
15. ANEXOS	82
15.1 Anexo 1	82
15.2 Anexo 2	88
15.3 Anexo 3	104

ABREVIATURAS

ADA: American Diabetes Association

ATP: Trifosfato de adenosina

CONEVAL: Consejo Nacional de Evaluación de la Política de Desarrollo Social

ENC: Enfermedades No Comunicables

ENSANUT: Encuesta Nacional de Salud y Nutrición

ENSANUTMC: Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino.

DCCT: Diabetes Control and Complications Trial

FPG: Fasting Plasma Glucose

GLP-1 RA: Agonista del Receptor de Péptido Similar al Glucagon

HbA1c: Hemoglobina glicada

IDPP-4: Inhibidores de la Dipeptidil Peptidasa 4.

IMC: Índice de Masa Corporal

NGSP: National Glycohemoglobin Standardization Program

NOM: Norma Oficial Mexicana

OGTT: Oral Glucose Tolerance Test

SGLT2i: Inhibidor del Cotransportador Sodio – Glucosa 2.

SUR: Sulfonilurea Receptor

2-h PG: Glucosa postprandial a las 2 hrs.

1. RESÚMEN

La Diabetes Tipo 2 (DT2), es una enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no produce insulina suficiente o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce. Es una enfermedad de gran relevancia para nuestro país, debido a su alta incidencia y alta tasa de mortalidad, además de los costes sociales y económicos que genera.

De acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud 2012, 9.2 % (6.4 millones de personas) de la población mexicana padece algún tipo de diabetes mellitus. El 90% (5.76 millones de personas) padecen diabetes tipo 2 (DT2), de los cuales, el 25% (1.44 millones de personas) está en control glucémico.

El presente estudio se enfoca en el estudio farmacogenómico de la glibenclamida, una sulfonilurea de segunda generación que actúa en el receptor SUR-1 y la posible asociación de la eficacia terapéutica con variantes alélicas de los genes *ABCC8* y *KCNJ11*.

Se reclutaron pacientes diabéticos del hospital regional de alta especialidad de Ixtapaluca, se obtuvo muestra de sangre periférica y se realizaron las genotipificaciones para polimorfismos del gen *ABCC8*, rs757110 (S1369A), rs1799854 (exón 16 -3C/T) y *KCNJ11*, rs5219 (E23K).

Se realizaron análisis estadísticos bivariados en los que se encontró que los pacientes diabéticos que toman la terapia combinada, tienen niveles más bajos de glucosa en ayuno y HbA1c.

Se construyó un algoritmo predictivo en el que se encontró que para el polimorfismo rs1799854 (exón 16 -3C/T) del gen *ABCC8*, la probabilidad de estar no controlado si se es portador del alelo menor (T) y se toma la terapia combinada, es hasta 30% mayor que si se toma metformina. Este estudio encontró que existe asociación entre la terapia utilizada en pacientes con diabetes tipo 2, la presencia del alelo menor para el polimorfismo del gen *ABCC8*, rs1799854 (exón 16 -3C/T) y el control glucémico evaluado por HbA1c.

2. INTRODUCCIÓN

2.1 Definición

La diabetes es definida como una enfermedad crónica y compleja que aparece cuando el páncreas no produce insulina suficiente o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce y que requiere de cuidado médico continuo con estrategias multifactoriales de reducción de riesgos, más allá del control glucémico (1,2).

Según la American Diabetes Association, la diabetes puede ser clasificada en las siguientes categorías:

1. Diabetes tipo 1: Usualmente debido a destrucción autoinmune de las células beta pancreáticas, lo que lleva a una deficiencia absoluta de insulina.
2. Diabetes tipo 2: Debido a pérdida progresiva de la secreción de insulina por parte de la célula beta, frecuentemente como respuesta a la resistencia a insulina.
3. Diabetes mellitus gestacional: Diabetes diagnosticada en el segundo o tercer semestre del embarazo.
4. Tipos específicos de diabetes debidas a otras causas: Síndromes monogénicos como la diabetes neonatal y maturity-onset diabetes of the young (MODY), enfermedades del páncreas exócrino como fibrosis quística y pancreatitis y la diabetes inducida por fármacos como los glucocorticoides.

2.2 Panorama mundial de la diabetes

La diabetes es una enfermedad que afecta a escala global y su prevalencia ha aumentado a través del tiempo (4.7% en 1980 a 8.5% en 2014) y con mayor rapidez en los países de ingresos medianos y bajos (1). Se ha estimado que aproximadamente un 87%-91% de los diabéticos de la población en países con ingresos altos, padecen diabetes tipo 2, siendo más prevalente este tipo a diferencia de la diabetes tipo 1, la cual se reporta con una prevalencia estimada de 7%-12%. (3)

La diabetes es considerada como una de las emergencias de salud del siglo XXI, además, se encuentra dentro de las primeras 10 de causas de muerte a nivel global, junto con otras tres enfermedades consideradas como enfermedades no transmisibles (ENT) como la enfermedad cardiovascular, cáncer y enfermedades respiratorias, entre las cuales son responsables del 80% de las muertes prematuras y se cree que una contribución a este porcentaje es debido a que cerca del 30-80% de las personas con diabetes no han sido diagnosticadas, siendo más elevado este porcentaje en países con ingresos bajos (76.5%) (3).

Se requieren cambios en el estilo de vida, detección temprana, diagnóstico y tratamiento costo-efectivo, para salvar vidas y prevenir o disminuir significativamente las complicaciones devastadoras relacionadas con la diabetes, considerando que hasta 2017, la prevalencia de diabetes en adultos de 20-79 años fue estimada en 8.8%, aproximadamente 425 millones de personas, estimando una prevalencia de 8.4% (203.9 millones) en mujeres y de 9.1% (221 millones) en hombres y se proyecta que para 2045, la prevalencia mundial de diabetes será aproximadamente de 9.9% (628.6 millones). Además, el incremento de prevalencia en la población mundial ha dado como resultado un impacto económico importante, con un gasto calculado de USD 727 billones, tan solo en atención médica para personas con diabetes (3).

2.3 Panorama de la diabetes en México.

Para el año 2017, se calculó que aproximadamente 12 millones de mexicanos vivían con diabetes, cantidad que coloca a México como el 5to país a nivel mundial en cantidad de personas con diabetes, sólo por debajo de China, India, Estados Unidos y Brasil, aunque de acuerdo a las tendencias calculadas de proyección hacia 2045, México ocupará el 4to sitio en este rubro, superando a Brasil y estando por debajo de India, China y Estados Unidos (3).

De acuerdo a la prevalencia reportada a nivel mundial, la diabetes es encontrada mayormente en hombres comparado con mujeres, pero en México esta relación se encuentra invertida, pues la prevalencia de 9.4% de los adultos con diabetes, se ha calculado a partir de la prevalencia de hombres con diabetes (8.4%) y mujeres (10.3%).

Además, se ha encontrado que tanto en localidades urbanas y rurales en México, es más común encontrar diabetes en mujeres, que en hombres, excepto en la región sur del país (3,4).

La región con más diabéticos en México es la región sur, con una prevalencia de 10.2% total (11.2% de hombres y 9.4% mujeres) y la región con menor cantidad de diabéticos es la zona norte con una prevalencia de 8.7% (7.5% Hombres y 9.9% mujeres) (4).

En México no se conoce con precisión el tipo de tratamiento que reciben los pacientes diabéticos, pues la ENSANUTMC 2016 reporta que el 87.8% recibe tratamiento, de los cuales 84.8% se considera que toman solo pastillas (sin especificar el fármaco), 11.1% usan insulina, 8.8% usan pastillas e insulina y hasta 12.2% no recibe ningún tratamiento (4).

Así como a nivel mundial, en México, la frecuencia de diabetes ha ido en aumento, con 7% (ENSANUT 2006), 9.2% (ENSANUT 2012) y 9.4% (ENSANUTMC 2016) y tan solo el 15.2% había sido tamizado con medición de HbA1c (12.1% Hombres y 17.5% mujeres) y de estos pacientes, únicamente el 24.9% se encuentra en metas terapéuticas, lo que quiere decir que poco más del 75% de los pacientes diabéticos en México no tiene control glucémico (4).

Un adecuado control glucémico es importante para evitar complicaciones y por lo menos en México, se ha encontrado que el 54.5% de los pacientes diabéticos tienen síntomas de retinopatía diabética, 11.2% tiene el diagnóstico de esta patología, 9.95% ha perdido la vista, 9.1% tiene pie diabético y 5.5% han sido amputados, cabe destacar que la segunda complicación más frecuente de la diabetes en pacientes mexicanos, es la neuropatía diabética, con una frecuencia de hasta 41.2%.

En campo de la farmacovigilancia en estos pacientes, además de las complicaciones que evidencian una falta de eficacia terapéutica, cerca del 10.3% ha presentado reacciones adversas, específicamente hipoglucemia (4).

2.4 Diagnóstico de diabetes y criterios de control

2.4.1 Criterios diagnósticos American Diabetes Association (ADA) 2019

La diabetes puede ser diagnosticada basado en los criterios de glucosa posprandial (GP), glucosa en ayuno (FPG), el valor de glucosa plasmática a las 2 h, el valor durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa después de 75-g de glucosa (OGTT) o los criterios de Hemoglobina glicada (HbA1c).

La guía de la ADA 2019 establece los siguientes criterios de diagnósticos de diabetes:

1. FPG \geq 126mg/dl (7.0 mmol/L). Definido como sin ingesta calórica en al menos 8 horas.
2. 2-h PG \geq 200mg/dL (11.1 mmol/L) durante OGTT. El test debe ser realizado como lo describe la OMS, usando una carga de glucosa que contenga el equivalente de 75g de glucosa anhidro, disuelta en agua.
3. HbA1c \geq 6.5% (48mmol/mol). La prueba debe ser realizada en laboratorio usando el método que es certificado y estandarizado por NGSP al ensayo DCCT.
4. Pacientes con síntomas clásicos de hiperglucemia (poliuria, polifagia y polidipsia) o crisis hiperglucémica, una glucosa aleatoria \geq 200mg/dL (11.1 mmol/L).

2.4.1.2 Criterios de control glucémico

El control glucémico es primordialmente evaluado con la HbA1c, además es la herramienta diagnóstica con mayor fuerza predictiva para evaluar complicaciones futuras de la diabetes, sin embargo, según la ADA, no existe un punto mediante el cual se pueda considerar controlado a los pacientes con diabetes, debido a que los criterios de control mencionados en la guía, establecen que los objetivos glucémicos deben ser individualizados, dependiendo de las características de los pacientes (Figura 1).

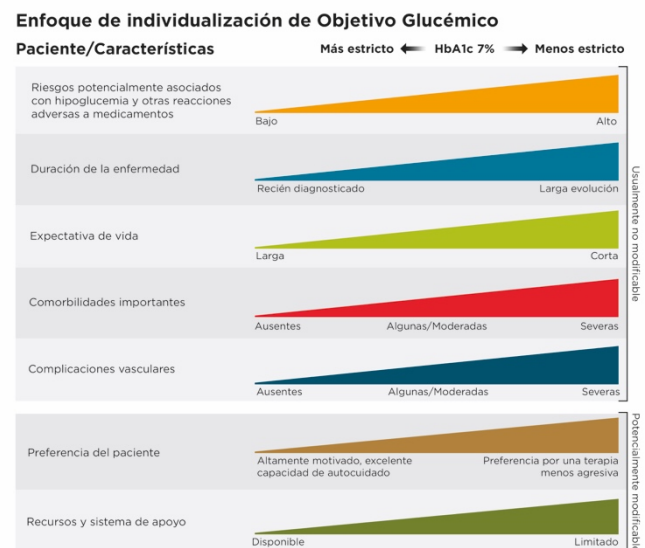


Figura 1. Individualización de los objetivos glucémicos. Tomado y adaptado de la referencia 2

La sección de recomendaciones de la guía apunta que un objetivo razonable de HbA1c para adultos es menor a 7%, sin embargo, en aquellos pacientes con hipoglucemia significativa u otras reacciones adversas, corta duración de diabetes, larga expectativa de vida o sin enfermedad cardiovascular importante, se considera como control <6.5%.

Un control menos estricto, siendo <8% de HbA1c se puede reservar para pacientes con expectativa de vida limitada, comorbilidades, complicaciones macro y microvasculares avanzadas o pacientes con larga historia de diabetes e incluso con múltiples agentes hipoglucémicos.

A pesar de lo anterior, está demostrado que niveles de HbA1c por debajo de 7 %, está asociado con reducción de complicaciones micro y macro vasculares en diabetes tipo 1 y tipo 2 (2).

2.4.2 Criterios de diagnóstico en México

En México, se recomienda realizar el diagnóstico basado en los siguientes criterios:

1. Glucosa plasmática en ayuno de 8 horas de 126 mg/dL o mayor.
2. Concentración de glucosa plasmática ≥ 200 mg/dL posterior a la ingesta de 75 g de una carga de glucosa oral matutina en ayuno de 8 horas.
3. Síntomas de hiperglucemia (poliuria, polidipsia, polifagia) y una concentración de glucosa plasmática aleatoria de ≥ 200 mg/dL
4. Niveles de HbA1c de 6.5 % o mayores

Cabe destacar que, aunque los criterios diagnósticos no han cambiado, la guía más actualizada a 2019 es la guía del 2014, que se basa en la guía de la ADA 2011, pudiendo considerar que, hasta este punto, existe un atraso de más de 5 años en la guía diagnóstica y terapéutica de diabetes en México (5, 6).

2.4.2.1 Metas de control en México

En la guía se recomienda individualizar las metas de control de niveles séricos de glucosa, tomando en cuenta diversos factores:

- En adultos de reciente diagnóstico y sin riesgo cardiovascular, el control debe acercar las cifras de glucosa a la normalidad para reducir el riesgo de complicaciones microvasculares.
- En adultos, se recomienda un nivel de HbA1c < 7%
- En aquellos pacientes de reciente diagnóstico de DMT2, con mayor expectativa de vida y sin riesgo cardiovascular, se debe ser más estricto en el control, tomando un nivel de HbA1c menor a 6.5% siempre y cuando no se arriesgue a la hipoglucemia.
- En pacientes con DMT2 de larga evolución, con historia de hipoglucemia severa, expectativa de vida corta, con complicaciones micro o macrovasculares, la recomendación es ser menos estrictos tomando un nivel de HbA1c menor a 8%.
- Además de lo anterior, se recomienda glucosa en ayuno <110mg/dL y concentraciones séricas posprandiales de 140mg/dL a las 2 h (5).

2.5 Esquemas de tratamiento

La clasificación es importante para determinar la terapia farmacológica. Para pacientes con diabetes tipo 2, el medicamento de primera línea es la metformina, incluyendo el manejo de peso y corrección del estilo de vida. Si el paciente tiene contraindicaciones o intolerancia a metformina, la terapia inicial debe ser individualizada para cada paciente como indica el algoritmo de la ADA 2019, que considera la presencia o ausencia de enfermedad renal o cardiovascular, además de los problemas que puede tener el paciente como el costo de los medicamentos, si necesita perder peso o si sufre episodios de hipoglucemia (Figura 2) (2).

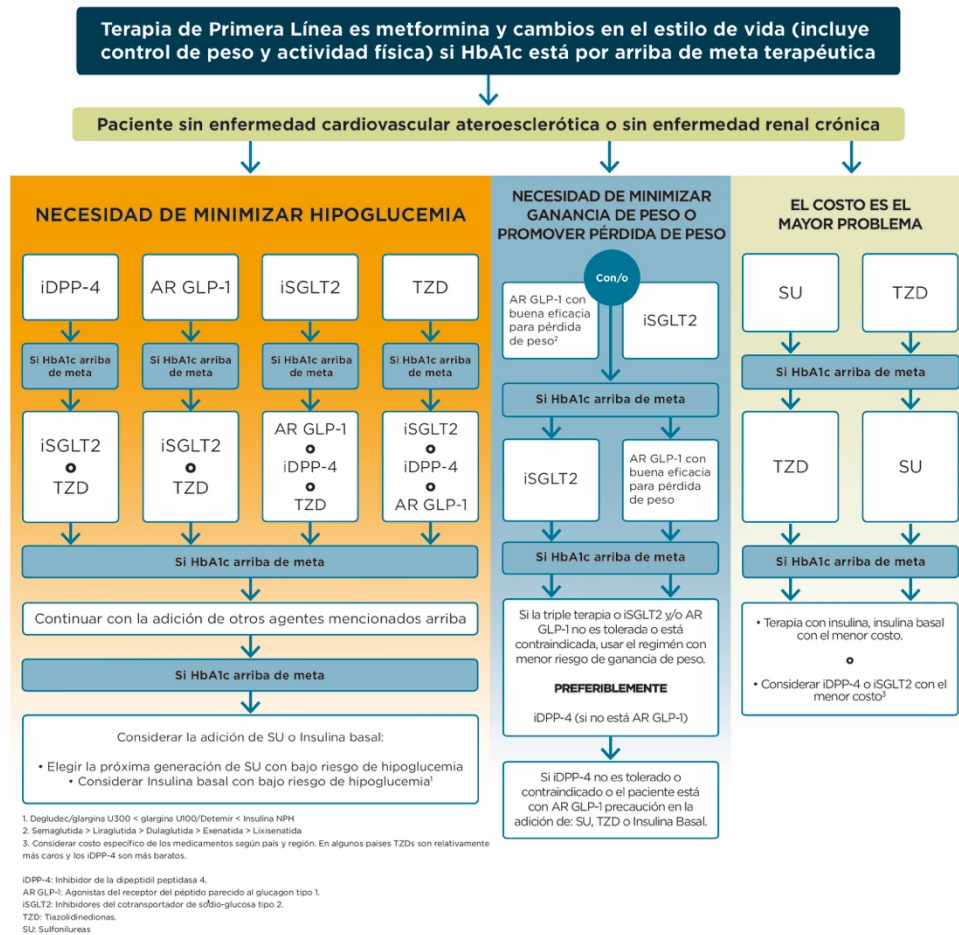


Figura 2. Individualización del tratamiento antidiabético. Tomado de la referencia 2

La Norma Oficial Mexicana (NOM-015-SSA-2010) recomienda el uso de metformina y sulfonilureas dependiendo del IMC de los pacientes, debido a que la metformina produce una pérdida de peso (1-5 Kg) sin aumentar el riesgo de hipoglucemia (6), a diferencia de las sulfonilureas que debido a que provocan un aumento de peso (3kg) (6), son los fármacos de primera línea en pacientes no obesos cuando no se logran metas de tratamiento con el manejo farmacológico inicial, si la metformina está contraindicada o no se tolera (6, 7). Además, si con metformina no se logra alcanzar las metas terapéuticas, el fármaco de primera línea para iniciar la terapia combinada son las sulfonilureas, debido a que esta combinación se ha asociado a menos reacciones adversas de tipo gastrointestinal (1%-35%) que con la metformina en monoterapia (hasta 63 %) (6).

En México se contempla a las sulfonilureas como primera línea ante la intolerancia a metformina y como fármaco a usar en combinación con Metformina, aunque según la NOM-015-SSA-2010 se pueden utilizar otros tratamientos como los inhibidores de la alfa-glucosidasa, tiazolidinedionas y otros que se lleguen a aprobar por esta norma. La ADA 2019 marca un algoritmo terapéutico de acuerdo a cada paciente que no llega a metas terapéuticas con metformina o no la tolera. En caso de pacientes sin enfermedad cardiovascular o renal en los que el costo represente el mayor problema, se utilizan las sulfonilureas o tiazolidinedionas como terapia de combinación o en monoterapia, si es necesario promover la pérdida de peso, se utiliza los GLP-1 RA o los SGLT2i y en aquellos pacientes en los que sea necesario reducir el riesgo de hipoglucemia se pueden utilizar las otras alternativas terapéuticas (2,6,7). Existen 7 principales grupos de fármacos que se utilizan para el control de la diabetes tipo 2 de acuerdo a la American Diabetes Association (2), (Cuadro 1).

De acuerdo con la recomendación de la guía mexicana y la ADA 2019, las sulfonilureas en México, son probablemente el tratamiento más utilizado en pacientes diabéticos después del metformina, esto porque de acuerdo a datos reportados del CONEVAL, para el año 2016 el 43.6% de la población se encontraba en situación de pobreza, 35.9% pobreza moderada y 7.6% pobreza extrema, lo cual indicaría que el coste de los tratamientos puede representar un problema para los pacientes diabéticos mexicanos (2, 6, 7, 8).

Cuadro 1. Principales grupos terapéuticos para el tratamiento de la diabetes tipo 2 según la guía de la American Diabetes Association (ADA) 2019.

CLASE	COMPUESTO	MECANISMO DE ACCIÓN	REACCIONES ADVERSAS
Biguanidas	<ul style="list-style-type: none"> Metformina 	Agente antihiper glucemiante que mejora la tolerancia a la glucosa en pacientes con diabetes tipo 2, disminuyendo la glucosa en ayuno y la glucosa posprandial mediante la disminución de la producción hepática de glucosa y su absorción intestinal, mejorando también la sensibilidad a insulina e incrementando la captación de glucosa periférica y su uso.(9,19)	<p>Comunes Endocrino-metabólicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> Deficiencia de cobalamina (7%-17.4%), (9). Gastrointestinales: Diarrea 53% (liberación inmediata); 10-13%; síndrome de mala absorción (9.9%), (9). Neurológicos: Astenia 9%, cefalea (6%), (9). <p>Serios:</p> <ul style="list-style-type: none"> Acidosis láctica (9, 10). Hepatitis(9).
Sulfonilureas	<ul style="list-style-type: none"> Glibenclamida Glimepirida Glipizida 	Agentes hipoglucemiantes que estimulan la secreción de insulina de las células beta del páncreas en el receptor SUR-1A y bloquean a los canales de potasio dependientes de ATP. (11, 12)	<p>Comunes</p> <ul style="list-style-type: none"> Endocrino-metabólicos: Incremento de peso (11, 12). Gastrointestinales:Acidez estomacal (11). <p>Serios</p> <ul style="list-style-type: none"> Cardiovasculares: Riesgo de infarto agudo al miocardio (11) Metaólicos: Hipoglucemia severa(11, 12). Hematológicos: Anemia hemolítica (11).
Tiazolidinedionas	<ul style="list-style-type: none"> Pioglitazona Rosiglitazona 	Agonistas selectivos y potentes del receptor peroxisoma-proliferador-activado gamma, disminuyen la resistencia a la insulina y disminuyen la producción hepática de glucosa, disminuyendo la resistencia periférica a insulina (13).	<p>Comunes:</p> <ul style="list-style-type: none"> Edema: 4.8% a 15.3% (13). Incremento de peso (13). <p>Serios</p> <ul style="list-style-type: none"> Falla cardíaca congestiva, angioedema, anemia, osteopenia, falla hepática.(13)
Inhibidores de la alfa-glucosidasa	<ul style="list-style-type: none"> Acarbosa Miglitol 	Inhiben irreversiblemente a la alfa amilasa pancreática y la alfa glucosidasa intestinal, inhibiendo la degradación enzimática de carbohidratos en el intestino delgado (14).	<ul style="list-style-type: none"> Dolor abdominal 19% (14) Diarrea 31% (14). Flatulencia 74% (14).

IDPP-4	<ul style="list-style-type: none"> • Alogliptina • Saxagliptina • Linagliptina • Sitagliptina 	Ejercen su actividad al inhibir a la dipeptidil peptidasa 4, impidiendo la degradación de las hormonas incretinas endógenas. El polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP) y el péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) son incretinas que aumentan en respuesta a la ingesta de alimentos para mantener la homeostasis de la glucosa (14, 15).	<p>Comunes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metabólico endocrino: hipoglucemia (monoterapia, 6.6%; terapia combinada, 22.9%), (14, 15) • Respiratorio: Nasofaringitis (7%), (14). <p>Graves</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cardiovascular: insuficiencia cardíaca (14). • Gastrointestinales: cáncer de páncreas, pancreatitis(14). • Inmunológico: anafilaxia, reacción de hipersensibilidad (14). • Musculoesquelético: artralgia (8.1%), (14). • Otros: angioedema, cáncer pancreático (14).
Inhibidores SGLT-2	<ul style="list-style-type: none"> • Ertuglifozina • Dapaglifozina • Canaglifozina • Empaglifozina 	Inhiben al cotransportador de sodio glucosa 2, reduciendo así la reabsorción de la glucosa filtrada, incrementando la excreción urinaria de glucosa (16).	<p>Comunes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Renal: enfermedad infecciosa del tracto urinario (4.3% a 5.7%), (16). • Reproductivo: infección genital femenina (6.9% a 8.4%), (16). • Respiratorio: Nasofaringitis (6.3% a 6.6%), (16). <p>Graves</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cardiovascular: hipotensión (16). • Metabólico endocrino: cetoacidosis diabética, hipoglucemia (16). • Inmunológico: reacción de hipersensibilidad (grave) (0.3%), (16). • Musculoesquelético: fractura de hueso (16). • Renal: lesión aguda del riñón, cáncer de vejiga (0.17%), pielonefritis, pruebas de función renal anormales, insuficiencia renal, sepsis debido a infección del tracto urinario, aumento de la creatinina sérica, disminución del volumen, renal, debido a la pérdida de producción (déficit renal), (16). • Reproductivo: infección genital (4.8% a 5.7%), fascitis necrosante, perineo (16).

<p>Agonistas del receptor GLP-1</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Exenatida • Dulaglutida • Semaglutida • Liraglutida 	<p>Son agonistas del receptor parecido glucagon, lo que incrementa la liberación de insulina en presencia de concentraciones elevadas de glucosa, disminuyen la secreción de glucagon de forma glucosa-dependiente. El GLP-1 además regula el apetito y el consumo de calorías. (17)</p>	<p>Comunes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metabólico endocrino: hipoglucemia (adulto, monoterapia, 9.7% a 23%; adulto, terapia combinada, 3.6% a 43.6%; pediátrico, 21.2%), (17). • Gastrointestinales: estreñimiento (diabetes tipo 2, 5% a 9.9%; control de peso, 19.4%), disminución del apetito (9% a 10%), diarrea (10% a 20.9%), indigestión (4% a 9.6%), (17). • Respiratorio: infección de las vías respiratorias superiores (6% a 9,5%), (17). • Graves • Metabólico endocrino: cáncer de mama (0.6%), hiperplasia de células C de la tiroides, carcinoma medular de tiroides, carcinoma papilar de tiroides (0.2%), (17). • Gastrointestinales: colecistitis (0.8%), colestiasis (1.15 a 2.2%), cáncer colorrectal (0.2%), cáncer de páncreas, pancreatitis (0.3%), (17). • Inmunológico: anafilaxia (17). • Psiquiátrico: pensamientos suicidas (0.3%), (17). • Renal: insuficiencia renal aguda
-------------------------------------	--	--	--

2.6 Metformina y glibenclamida

La metformina es uno de los fármacos antidiabéticos más ampliamente utilizados y empleados como primera y/o segunda línea de tratamiento. La metformina además posee un buen perfil de seguridad en pacientes con diabetes, ya que existe bajo riesgo de desarrollar hipoglucemia, sin embargo, la tasa de reacciones adversas gastrointestinales es alta y se encuentra contraindicada en pacientes con insuficiencia renal. La función renal disminuye con la edad, por lo que debe ser estrictamente monitoreada en los pacientes que reciben metformina. El uso de la metformina también se encuentra asociado con riesgo de acidosis láctica (18).

Al comparar a la metformina con las sulfonilureas, en una revisión sistemática, los resultados sugieren que las biguanidas son mejores que las sulfonilureas en la reducción de eventos cardiovasculares, mortalidad, hospitalización por hipoglucemia y falla terapéutica en pacientes con diabetes tipo 2.(18)

La eficacia de ambos regímenes terapéuticos no es cuestionable, como se demuestra en el estudio fase IV, multicéntrico realizado por Kahn et al. (19) en el que el porcentaje de falla terapéutica a 5 años fue 21% para glibenclamida y de 34% para metformina, se evaluó a 4 años los niveles de HbA1c, en los que solo el 36% de los que reciben metformina y el 26% de los que recibían glibenclamida, tuvieron niveles de HbA1c menores a 7% ($p < 0.001$), (19).

En un estudio multicéntrico realizado por Garber et al.(20) se evaluó la terapia combinada metformina y glibenclamida, en donde se encontró que la terapia combinada fue superior a los compuestos en monoterapia, obteniendo una eficacia terapéutica medida por HbA1c < 7% en 79% de los pacientes que recibieron la terapia combinada, 62% metformina y 68% glibenclamida, la reducción de HbA1c respecto a los niveles basales fueron para la terapia combinada (-2.7%), metformina (-1.53%) y para glibenclamida (-1.9%), ($p=0.0003$), (20).

En otro estudio realizado por Tosi et al. (21) en el que se evaluó la terapia combinada comparada con metformina o glibenclamida en monoterapia en pacientes con diabetes tipo 2 que ya habían sido tratados con antidiabéticos, se encontró que al final de 6 meses, 10% de los pacientes que recibían metformina, 17.1% de los que recibían glibenclamida y 39.2% de los que recibieron la terapia combinada, tenían niveles de HbA1c menores a 6%, (21).

2.7 El receptor SUR-1 y las sulfonilureas

Los canales de potasio dependientes de ATP (K_{ATP}) son complejos proteicos octaméricos localizados en la membrana celular y están compuestos por 2 tipos de subunidades, las que forman el poro o también llamado rectificador interno, compuesto por 4 subunidades Kir 6.1 o Kir 6.2 y la que rodea al poro, que son cuatro subunidades ABCC (ATP-binding cassette, subfamilia C) el cual es un miembro de la familia de receptor a sulfonilurea (SUR-1, SUR-2A o SUR-2B) (22,23).

Los dos principales subtipos de SUR han sido caracterizados como SUR-1 y SUR-2. El subtipo SUR-1 se encuentra principalmente expresado en células beta pancreáticas y sistema nervioso central y el subtipo SUR-2, principalmente en músculo liso y cardíaco (22,24). De los subtipos de receptores de la familia SUR, el receptor SUR-1 posee una afinidad de 5 a 10 veces mayor a las sulfonilureas comparado a los receptores SUR-2 (22).

La importancia de los K_{ATP} es que acoplan el metabolismo de la glucosa a la actividad eléctrica de la membrana mediante la regulación del flujo de K^+ a través de la membrana celular, ya que fisiológicamente, cuando la glucosa se eleva en sangre, se incrementa el metabolismo de la glucosa, resultando en un cambio en el cociente de nucleótidos citosólicos (ADP/ATP), provocando un aumento de ATP, el cual puede unirse e inhibir el canal de K_{ATP} , permitiendo la despolarización de la membrana y la consecuente activación de canales de calcio dependientes de voltaje y así, con el flujo de calcio se libera insulina de la célula beta del páncreas (22, 23, 25). La regulación metabólica de los K_{ATP} es mediada a través de cambios intracelulares de ADP-ATP, así, por ejemplo, la unión de ATP y ADP a Kir6.2 produce la inhibición del canal, mientras que la interacción de nucleótidos-Mg con el

dominio de unión de nucleótidos por sus siglas en inglés NBDs (Nucleotide-binding domains) de SUR, resulta en la estimulación del canal (26).

2.8 Mecanismo de acción de la glibenclamida

Las sulfonilureas como glibenclamida, son fármacos que estimulan la secreción de insulina y son ampliamente utilizadas para tratar la diabetes tipo 2. La glibenclamida posee diferentes efectos, en diferentes órganos, como corazón, páncreas y coronarias mediante el bloqueo de canales de K⁺ dependientes de ATP (K_{ATP}) de la membrana celular (22).

La glibenclamida se une a los canales de potasio dependientes de ATP en la célula beta pancreática. La unión de la glibenclamida al receptor SUR-1 o subunidad reguladora provoca un cierre del canal de K_{ATP}, incrementando la concentración intracelular de potasio con la subsecuente despolarización de la membrana de la célula beta y la subsecuente apertura de canales de calcio dependientes de voltaje, estimulando la secreción de insulina (27, 28).

2.9 Genética del receptor SUR-1

El receptor a sulfonilureas SUR-1 y el rectificador interno Kir 6.2, son codificados por dos genes que están situados uno después del otro, a una distancia aproximada de 4.5kb en el cromosoma 11 en el brazo corto y en la región 1 (11p15.1) (14, 15). La subunidad reguladora SUR-1 es codificada por el gen ATP-binding cassette, subfamilia C miembro 8 (*ABCC8*), mientras que Kir6.2, la subunidad que forma el poro o rectificador interno, es codificada por el gen del canal de rectificador interno, subfamilia J, miembro 11 (*KCNJ11*) (28).

El gen *ABCC8*, codifica a SUR-1, que es una estructura molecular de 1582 aminoácidos con un peso molecular de 177kDa. Este gen se compone de 39 exones y se expande por más de 100kb de DNA genómico. *ABCC8* además puede tener un splicing alternativo en el exón 17, el cual incorpora un aminoácido extra, por lo que la proteína final puede tener 1582 o 1583

aminoácidos. Aunque ambas isoformas se encuentran presentes en tejido cerebral, páncreas, corazón, placenta, pulmón y músculo, la isoforma con el aminoácido extra se expresa con mayor proporción que aquella de 1582 aminoácidos (29).

El rol que tienen los genes *ABCC8* y *KCNJ11* en el canal de potasio dependiente de ATP (K_{ATP}) resulta muy importante, incluso han sido asociados a distintas patologías que se caracterizan por hiperglucemia o hipoglucemia (25).

Las mutaciones en los genes *ABCC8* y *KCNJ11* pueden ser subdivididos en dos clases funcionales:

- Clase I: La proteína no está presente en la superficie de la membrana
- Clase II: La proteína está presente pero con defectos en su función, principalmente en la capacidad del MgADP de estimular la actividad del canal.

Mutaciones en *ABCC8* y *KCNJ11* son asociados a hiperinsulinemia infantil, conocida también como hiperinsulinismo congénito, que es una enfermedad caracterizada por una secreción anormalmente incrementada de insulina, provocando hipoglucemia. Esta condición es seria, ya que puede conducir a daño cerebral de forma irreversible. Otras mutaciones en *KCNJ11* (Q52R, V59G y I296L) también son relacionadas con epilepsia y diabetes neonatal. La caracterización funcional de estas mutaciones han demostrado una reducción en la sensibilidad de Kir6.2 al ATP, causando diabetes neonatal (25).

ABCC8 y *KCNJ11* son genes polimórficos y han sido reportados un gran número de variantes, muchas de estas con una frecuencia del alelo menor mayor al 20%. Los polimorfismos más importantes son para *KCNJ11*, rs5219 (E23K) y *ABCC8*, rs757110 (S1369A) ya que son variantes que predisponen a diabetes tipo 2 (25).

2.10. POLIMORFISMOS DE LOS GENES *ABCC8*, *KCNJ11* Y ASOCIACIÓN CLÍNICA CON DIABETES TIPO 2 EN EL MUNDO

2.10.1 *ABCC8*, rs757110 (S1369A)

Se han realizado diversos estudios alrededor del mundo en los que en adultos de distintas poblaciones, la asociación con diabetes tipo 2 y los polimorfismos de la subunidad SUR-1 han sido especulados (30-34). Las variantes genéticas de *ABCC8* han sido consideradas como variantes que están asociadas a la susceptibilidad a diabetes tipo 2 y la respuesta hipoglucémica de las sulfonilureas, un ejemplo de lo anteriormente mencionado, es que la frecuencia del polimorfismo localizado en el exón 33, en el cual existe un cambio de un aminoácido, serina por alanina y también identificado como *rs757110* (21), en pacientes con diabetes tipo 2, es mayor que en la población general y ha sido propuesto como un factor de riesgo para el desarrollo de diabetes tipo 2 porque contribuye a una disminución en la respuesta terapéutica a la glicazida (32). También se ha encontrado que en pacientes portadores del alelo C para el polimorfismo *rs757110* (S1369A) tienen mayor sensibilidad al efecto de las sulfonilureas y la disminución de HbA1c (A/A y A/C vs CC), pues en los sujetos con el genotipo C/C tuvieron una disminución del 7.7% en FPG ($p < 0.001$) y 11.9% de glucosa a las 2h y disminución de 3.5% en la HbA1c después del tratamiento de 8 semanas con Glicazida (34).

Aunque la sustitución de aminoácidos, teóricamente no debería tener una remarcable influencia sobre la función de la proteína SUR-1 codificada por el gen *ABCC8*, algunos estudios han identificado un rol importante del alelo C como factor de riesgo entre este polimorfismo y el riesgo de diabetes tipo 2 (35, 36).

2.10.2 *ABCC8*, rs1799854 (exón 16 -3C/T)

Otro polimorfismo en *ABCC8* estudiado en diferentes poblaciones es *rs1799854* (16 -3C/T), en el que existe un cambio de citosina por una timina, 3 bases antes del inicio del exón y en

el cual hay reportes que pacientes con este polimorfismo, muestran una reducción de hasta el 25% en la secreción de insulina, provocando un aumento de la glucosa plasmática (34).

Resultados de estudios de casos y controles en pacientes japoneses y finlandeses, muestran una asociación entre la presencia del polimorfismo y diabetes tipo 2 (34, 37), incluso se reportó que la frecuencia del genotipo T/T en pacientes diabéticos es mayor que en la del grupo control, (C/C + C/T vs T/T $p= 0.0068$) (37) de igual manera, en un estudio realizado en pacientes Croatas, se encontraron valores significativamente más bajos en el porcentaje de HbA1c de diabéticos con el genotipo C/C para el polimorfismo rs1799854 (16 -3C/T), comparado con la variante T/T [6.9 (6.2-7.7) vs. 8.1 (6.7-8.8) $p= 0.009$] incluso han reportado hallazgos similares en otro estudio en el que se ha determinado que la presencia del fenotipo C/C de rs1799854 (16- 3C/T) está asociada con una significativa reducción de triglicéridos, aproximadamente del 35% comparado con pacientes con la variante genotípica T/T (38).

Existen reportes de población Turca y Japonesa, en los que se ha mostrado que para el polimorfismo rs1799854 (exón 16 -3C/T), los portadores del genotipo (C/T), fueron más susceptibles a desarrollar DT2, respecto al grupo control (52.4% vs. 31.7%, $p < 0.05$), (39) mientras que el genotipo C/C tendió a ser de riesgo para DT2, aunque también existen artículos en los que no se reporta asociación clínica ni estadística entre el polimorfismo rs1799854 (exón 16 -3C/T) y diabetes tipo 2 (40,41).

2.10.3 *KCNJ11*, rs5219 (E23K)

Polimorfismos de *ABCC8* y también de *KCNJ11* han sido asociados con diabetes tipo 2 en distintas poblaciones (33,34,37,39) y de igual manera, se ha reportado mediante análisis de desequilibrio de ligamiento, que el polimorfismo de *KCNJ11* rs5219 (E23K) y el de *ABCC8* rs757110 (S1369A), forman parte de lo que se denomina haplotipo ($r^2 > 0.9$) (34, 42).

En un metaanálisis realizado por Van Dam y cols (43) reportaron la asociación entre el polimorfismo del gen *KCNJ11*, rs5219 (E23K) y el riesgo de tener intolerancia a la glucosa, en dicho trabajo se encontraron diferencias entre los genotipos de rs5219 (E23K) y esta prueba clínica, pues el OR para intolerancia a glucosa fue de 1.12 (IC95%: 1.01-1.23, p=0.03) para el genotipo C/T y de 1.44 (IC95%: 1.17-1.78, p= 0.0007) para el genotipo T/T, cuando fueron comparados con el genotipo C/C. Dicho estudio con base en el análisis de 18 estudios de casos y controles, contemplando a 10, 217 sujetos, sugiere que aquellos pacientes portadores del genotipo C/C tienen una mejor respuesta a la prueba de tolerancia a la glucosa comparado con los genotipos T/T y C/T (43).

En otro metaanálisis realizado por Sakamoto y cols (36) se encontró que la frecuencia de los genotipos C/T (49.2%) y T/T (14%) era más alta en pacientes diabéticos que en personas sin diabetes 44.5% y 12% respectivamente, a diferencia del genotipo C/C (36.8%) en pacientes diabéticos vs 43.4% en el grupo control (p=0.023), (36).

2.11. Polimorfismos y asociación clínica con diabetes tipo 2 en población mexicana.

En México, el estudio de los polimorfismos *ABCC8* y *KCNJ11* es relativamente limitado, el estudio de la farmacodinamia de la sulfonilureas parece no ser tan relevante como el de su farmacocinética, del cual hay aún más estudios sobre el citocromo CYP2C9 y CYP2C19.

De los trabajos de *ABCC8* y *KCNJ11*, existe uno en el que se evaluó el polimorfismo del gen *KCNJ11*, rs5219 (E23K) y *ABCC8*, rs1799859 (R1273R), (44) y otro en el que se evaluó a rs5219 (E23K) del gen *KCNJ11* (45). En el trabajo de Rodríguez Rivera y cols (44), no se encontró asociación estadística con el polimorfismo rs5219 (E23K) de *KCNJ11*, pero en el de Gómez Alonso (45), sus reportes indican que la frecuencia del genotipo C/C: 86.31%, es más del doble que el reportado en los metaanálisis previamente descritos, además, en este estudio se encontró que los portadores C/T y T/T del grupo control tuvieron mayores niveles de glucosa que aquellos C/C del mismo grupo (90.7 vs. 99.7; p=0.041) para el polimorfismo

del gen *KCNJ11*, rs5219 (E23K), sin embargo, en pacientes diabéticos no se encontró asociación estadísticamente significativa (45).

En el trabajo más reciente (2019) realizado en población mexicana, se reporta una frecuencia de 27.7% para el genotipo T/T, de 5.5% para el C/C y de 64.6% para el heterocigoto C/T del polimorfismo *KCNJ11*, rs5219 (E23K), sin embargo, posterior a un análisis multivariado, no se encontró asociación estadísticamente significativa con la presencia de algún genotipo y otras variables, entre ellas glucosa, péptido C, triglicéridos, colesterol, insulina e IMC (44).

En el estudio realizado por Rodríguez y cols (46), se evaluó la frecuencia de los genotipos para *KCNJ11*, rs5219 (E23K) y rs1799854 (exón 16 -3C/T), rs757110 (S1369A) de *ABCC8*. Para rs5219 (E23K) se reportó una frecuencia para el genotipo wild type C/C de 37.7%, la cual es muy parecida a la reportada en otras poblaciones reportadas en 2 metaanálisis previamente discutidos (46).

La frecuencia del polimorfismo del gen *ABCC8*, rs757110 (S1369A), se discute como estadísticamente igual a otras poblaciones como china, americana, japonesa, croata y del este de asia y como diferente a población africana ($p=0.006$) y colombiana ($p=0.0002$), para el caso de la frecuencia de los genotipos del polimorfismo del gen *ABCC8*, rs1799854 (exón 16 -3C/T), existió diferencia estadística entre la población mestiza mexicana y todas las otras poblaciones analizadas (europeos, asiáticos y americanos) (46).

El estudio previo es el primer estudio en reportar las frecuencias genotípicas y alélicas comparadas con las de otras poblaciones de pacientes con diabetes tipo 2 en el mundo, sin embargo, en dicho estudio no se realiza análisis de asociación con niveles de glucosa y HbA1c (46).

3 PLANTEAMIENTO DEL PORBLEMA

La diabetes es una enfermedad crónica que ha ido en aumento de prevalencia a lo largo del tiempo y el mundo, tan solo en nuestro país, para el año 2017, se calculó que vivían aproximadamente 12 millones de mexicanos con diabetes, cantidad que coloca a México como el 5to país a nivel mundial en cantidad de personas con diabetes.

Existe evidencia de que los polimorfismos de los genes que codifican para el canal de potasio dependiente de ATP, pueden estar involucrados en la eficacia terapéutica de las sulfonilureas, cuando se evalúa glucosa en ayuno y HbA1c (36, 39, 43).

Datos disponibles en México, de la ENSANUT del 2006 hasta la edición más reciente disponible, la ENSANUT MC 2016, aportan datos de incidencia, en la que ha habido un aumento del 2.4% en la incidencia de diabetes, además de este incremento, también se ha encontrado que el 75.1% de los pacientes diabéticos no se encuentra dentro de metas terapéuticas(4).

4 JUSTIFICACIÓN

La glibenclamida es una sulfonilurea de segunda generación que actúa liberando los gránulos de insulina de la célula beta pancreática, al bloquear el canal de potasio dependiente de ATP, constituido por 2 subunidades: Kir 6.2 y SUR-1. Existe evidencia disponible en la que se muestra que la presencia de variantes genéticas de los genes que codifican a estas subunidades, pueden influenciar de forma importante la respuesta a las sulfonilureas y repercutir en el control glucémico de los pacientes con diabetes tipo 2 e incluso, la susceptibilidad a la enfermedad.

Los factores ambientales así como los genéticos de respuesta a medicamentos, pueden influir en el control glucémico de los pacientes con diabetes, además de acuerdo con la recomendación de la guía mexicana y la ADA 2019, las sulfonilureas en México, es probablemente el tratamiento más utilizado en pacientes diabéticos después de metformina (2,6,7,8) por lo que el estudio de estos medicamentos y los genes involucrados en la respuesta al tratamiento son de amplia importancia.

Conocer los aspectos farmacogenéticos de los medicamentos más comúnmente utilizados para el tratamiento de la diabetes en pacientes mexicanos podría contribuir al entendimiento detallado de una enfermedad que representa un grave problema de salud pública, por lo que resulta importante conocer si variantes alélicas en los genes de respuesta a fármacos como las sulfonilureas influyen en el control glucémico de pacientes diabéticos mexicanos.

5 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿En pacientes diabéticos tipo 2 mayores de 18 años, con presencia de polimorfismos de los genes *ABCC8*, rs757110 (S1369A), rs1799854 (exón 16 -3C/T) y/o *KCNJ11*, rs5219 (E23K), existe asociación con la eficacia terapéutica con glibenclamida, metformina ó ambas en comparación con sujetos que no presenten polimorfismos de *ABCC8* y/o *KCNJ11*?

6 HIPÓTESIS

Los polimorfismos de los genes *ABCC8*, rs757110 (S1369A), rs1799854 (exón 16 -3C/T) y *KCNJ11*, rs5219 (E23K), están asociadas con la eficacia terapéutica en pacientes diabéticos tratados con metformina, glibenclamida o ambas.

7. OBJETIVOS

Determinar las frecuencias alélicas y analizar si existe asociación entre los polimorfismos de los genes *ABCC8*, rs757110 (S1369A), rs1799854 (exón 16 -3C/T) y *KCNJ11*, rs5219 (E23K) y la eficacia terapéutica en pacientes diabéticos tratados con metformina, glibenclamida o ambas, considerando variables bioquímicas.

8. METODOLOGÍA

8.1 Diseño del estudio

Se realiza un estudio observacional, analítico, descriptivo, transversal, clínico y comparativo con un total de 204 sujetos con diabetes tipo 2, reclutados entre mayo de 2018 y junio de 2019 en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca (Figura 1).

Se reclutaron en total 204 sujetos, en el periodo 2017-2019, a los cuales, previo a la toma de muestra de sangre periférica, se les invitó a participar en el estudio y una vez que los

pacientes decidían participar, se les explicaba a todos y cada uno de forma detallada el consentimiento informado para la firma de consentimiento (ANEXO 1).

8.2 Recolección de datos clínicos.

Se construyó una base de datos en excel considerando datos antropométricos, clínicos y bioquímicos que pudieran ser obtenidos de los expedientes electrónicos del hospital, además esta base de datos contiene la información para poder identificar las muestras mediante el número de expediente clínico proporcionado por el hospital.

Para recolectar los datos clínicos, el hospital proporcionó una clave de acceso al portal *Medsys*, que es una plataforma electrónica que contiene todos los expedientes clínicos de los pacientes que atiende el hospital en sus diferentes servicios y especialidades médicas, donde con el número de expediente de cada paciente, se pueden consultar las notas realizadas y los estudios de laboratorio y gabinete de cada paciente, ordenado por fecha, indicando el servicio, médico tratante y especialidad por la que fue atendido el paciente.

Para el manejo de los datos, se diseñó con base en el futuro manejo de cada variable en el programa STATA V. 14.0 un código (ANEXO 2) para poder realizar las pruebas estadísticas pertinentes acorde a los objetivos de este trabajo.

8.3 Criterios de inclusión

Pacientes de la clínica de diabetes del HRAEI, mayores de 18 años, que tomen como tratamiento, metformina, glibenclamida o ambas por un periodo mayor a 3 meses, que acepten participar en el estudio y firmen el consentimiento informado.

8.4 Criterios de exclusión

Pacientes que usen insulina o presentación de enfermedades macrovasculares (IRC) o enfermedades hepáticas (cirrosis alcohólica, alcoholismo crónico) o patología pancreática.

8.5 Criterios de eliminación

Pacientes que no firmen el consentimiento informado y que no acepten participar en el estudio, así como cambios en la medicación de estudio.

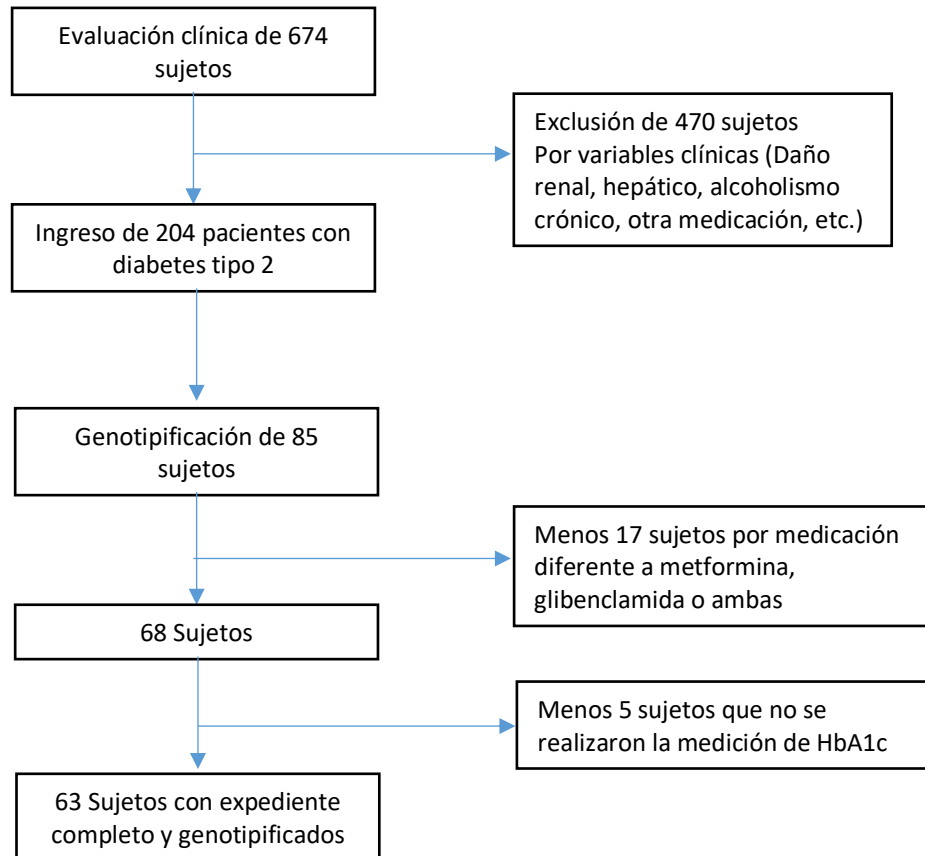


Figura 1. Diagrama de flujo de la muestra de los pacientes ingresados y analizados al estudio

El estudio de los pacientes que toman metformina se realizó para compararlos con los pacientes que toman la terapia combinada, debido a que los pacientes ideales para estudiar los genes que codifican al canal de potasio dependiente de ATP son aquellos que solo toman glibenclamida, sin embargo, en la población estudiada, no se encontró ningún paciente que recibiera la monoterapia con glibenclamida.

8.6 Cálculo del tamaño de la muestra

Se utilizó la fórmula para estimar una proporción:

$$d = Z\alpha \sqrt{\frac{Po \times qo}{n}}$$

Despejando la ecuación:

$$n = \frac{Z^2\alpha \times po \times qo}{d^2}$$

Donde:

- $Z\alpha = 1.96$
- $p =$ Proporción observada
- $q =$ Proporción esperada ($1-p$)
- $d =$ Precisión (Error máximo admitido)

Se usarán los valores para las proporciones observadas (Nikolac N; Arch Med Res. 2009 Jul;40(5):387-92.),(38):

8.6.1 Cálculo del tamaño de la muestra para polimorfismos del gen *ABCC8*, rs757110 (S1369A) y rs1799854 (exón 16 -3C/T)

- rs1799854 (16 -3C/T), ($p=0.51$, $q=0.49$)
- rs757110 (S1369A), ($p=0.60$, $q=0.40$)

8.6.2 Cálculo del tamaño de la muestra para polimorfismo del gen *KCNJ11*, rs5219 (E23K):

- rs5219 (E23K), ($p=0.60$, $q=0.40$)

Se considera un 20% de pérdida= 52

- TOTAL= 309 pacientes

Para el cálculo del tamaño de la muestra se utilizó:

- $Z_{\alpha} = 1.96$
- $p =$ Proporción observada
- $q =$ Proporción esperada ($1-p$)
- $d = 0.05$ (Error máximo admitido o ancho del intervalo de confianza= 5%).

8.7 Operacionalización de variables

8.7.1 Variables antropométricas

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Unidad de medición	Tipo de variable
Sexo	Condición anatómica que distingue al hombre de la mujer	Obtenido a partir del expediente clínico del paciente	1.Femenino 2. Masculino	Cualitativa dicotómica
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento del individuo hasta el presente, medido en años	Dato obtenido a partir del expediente del paciente	Años	Cuantitativa continua
Edad corte	Punto de corte en la edad para estratificar individuos en el estudio	Media de la edad obtenida en los sujetos de estudio	0.- Menor de 55 años 1.- Mayor a 55 años	Cualitativa dicotómica
Tiempo de tratamiento	Tiempo transcurrido desde el inicio de tratamiento médico para diabetes tipo 2.	Dato obtenido de la historia clínica y notas	Años	Cuantitativa continua
Tiempo de corte	Punto de corte en el tiempo de tratamiento.	Punto obtenido de la mediana del tiempo en los sujetos de investigación	0.- Menor a 4 años 1.- Mayor a 4 años	Cualitativa dicotómica
IMC	Indicador de la densidad corporal determinado por la relación entre el peso corporal y la altura corporal.	Dato obtenido a partir del expediente o calculado mediante la división del peso corporal en kilogramos, entre la estatura en metros elevada al cuadrado	Kg/m ²	Cuantitativa continua
DX IMC	Indicador de la clasificación del IMC.	Categorización a partir de la clasificación para obesidad de la OMS	0.- Bajo peso 1.- Normo peso 2.- Sobrepeso 3.- Obesidad I 4.- Obesidad II 5.- Obesidad mórbida	Cualitativa nominal

8.7.2 Variables bioquímicas

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Unidad de medición	Tipo de variable
Glucosa en ayuno	Concentración de glucosa en sangre (sin haber comido ni bebido nada durante 8 horas antes de la prueba).	Dato obtenido a partir de los resultados de análisis de laboratorios a través del Sistema Integral de Laboratorios, determinado con un rango de referencia ideal de 70 - 99 mg/dl	mg/dl	Cuantitativa continua
DXFPG	Condición de laboratorio que diferencia entre el sujeto controlado y no controlado respecto a los niveles de glucosa en ayuno.	Dato obtenido a del último estudio de laboratorio previo a la toma de muestra para genotipificación. Definición de control en ayuno <126mg/dl	0.- Menor a 126mg/dl 1.- Mayor a 126mg/dl	Cualitativa dicotómica
%HbA1c	Porcentaje de hemoglobina unida a glucosa.	Dato obtenido del último estudio de laboratorio previo a la toma de muestra para genotipificación	Porcentaje	Cuantitativa continua
DXHBA1C	Condición de laboratorio que diferencia entre un sujeto controlado y no controlado a partir del porcentaje de HbA1c.	Definición de control por HbA1c: < 7 %	0.- Menor a 7 % 1.- Mayor a 7 %	Cualitativa dicotómica
COLESTEROL TOTAL	Cantidad total de colesterol en la sangre.	Dato obtenido a partir de los resultados de análisis de laboratorios a través del Sistema Integral de Laboratorios, determinado con un rango de referencia ideal de 125 a 200 mg/dL.	mg/dl	Cuantitativa continua

DXCOL	Condición que define colesterol elevado y colesterol en rangos normales.	Dato obtenido a partir del perfil lipídico de los pacientes, tomando como control un punto de corte de 200mg/dl	0.- Menor a 200mg/dl 1.- Mayor a 200mg/dl	Cualitativa dicotómica
Triglicéridos	Acilgliceroles unidos a tres moléculas de ácido graso de cadena larga, presente en membranas celulares y plasma sanguíneo Biomarcador de metabolismo lipídico.	Dato obtenido a partir de los resultados de análisis de laboratorios a través del Sistema Integral de Laboratorios, determinado con un rango de referencia ideal menor a 150 mg/dL	mg/dl	Cuantitativa continua
DX TAG	Condición de laboratorio que define triglicéridos elevados o en rangos normales.	Dato obtenido a partir de lo reportado en los estudios de laboratorio. Punto de referencia: 150mg/dl	0.- Menor de 150mg/dl 1.- Mayor de 150mg/dl	Cuantitativa dicotómica
ABCC8, rs757110 (S1369A)	Polimorfismo en el gen <i>ABCC8</i> , en el exón 33, donde hay cambio serina-alanina en la posición 1369 (38).	Dato obtenido a partir de genotipificación por discriminación alélica mediante de PCR en tiempo real.	1.- Homocigoto A/A 2.- Heterocigoto A/C 3.- Homocigoto C/C	Cualitativa nominal
ABCC8, rs1799854 (exón 16-3C/T)	Polimorfismo en el gen <i>ABCC8</i> , donde hay cambio de citosina-timina 3 pb antes del exón 16 (38).	Dato obtenido a partir de genotipificación por discriminación alélica mediante de PCR en tiempo real.	1.- Homocigoto C/C 2.- Heterocigoto C/T 3.- Homocigoto T/T	Cualitativa nominal
KCNJ11, rs5219 (E23K)	Polimorfismo en el gen <i>KCNJ11</i> en el que ocurre un cambio de glutamato por lisina en la posición 23 (38).	Dato obtenido a partir de genotipificación por discriminación alélica mediante de PCR en tiempo real.	1.- Homocigoto C/C 2.- Heterocigoto C/T 3.- Homocigoto T/T	Cualitativa nominal

8.8 Obtención y procesamiento de muestras biológicas

Para la obtención de los ácidos nucleicos de cada paciente se extrajo mediante flebotomía 6ml de sangre total en tubos de vidrio con EDTA (Vacutainer®; BD Biosciences, Franklin Lakes, NJ, USA). Los pacientes se encontraban en ayunas al momento de la toma de muestra y las muestras fueron tomadas por el personal del laboratorio del hospital regional de alta especialidad de Ixtapaluca.

Se hicieron alícuotas de 1ml en tubos de 1.5 ml para cada muestra que fueron etiquetadas y almacenadas en congelación hasta su uso.

8.8.1 Obtención de ADN genómico

Para la extracción de ácido desoxirribonucleico genómico (ADNg) se utilizó el método de extracción en columnas de UltraClean® BloodSpin® DNA Isolation kit (Mo Bio Laboratories Inc., Carlsbad, CA, USA). El protocolo ajustado se detalla a continuación: En micro tubos de 2ml se tomaron 200µl de sangre total y se agregaron 10µl de proteinasa K y 200µl de solución de lisis (B1), se mezcló con agitador durante 15 segundos para homogenizar, se añadieron 200µl de etanol 100% (B2), se homogenizó durante 15 segundos. El lisado fue transferido a las columnas de sílica del paquete de extracción y se centrifugó por 1minuto a 13 000 x g para la unión del ADNg y elusión de proteínas. Se eliminó el componente eluído y la columna fue colocada en un nuevo tubo de colección, se agregaron 500 µl de solución salina de lavado (B3) y se centrifugó por 1 min a 30 000 x g, se eliminó el flujo colectado y se agregaron 500 µl de solución de lavado B4 (etanol 70%), se centrifugó por 1 min a 30 000 x g, se eliminó el flujo colectado y se centrifugó 1 min más a 30 000 x g para eliminar los restos de etanol de la columna. Para eluir el ADNg se colocó la columna en un tubo de colección nuevo y se agregaron 100µl de amortiguador B5 (TE: 10mM Tris, 1mM EDTA) o de agua inyectable, se incubó la columna 10 min. A 65°C y se centrifugó a 30 000 x g x 1 min. Se hicieron pruebas con muestras de ADNg solubilizadas tanto en TE como en agua inyectable para determinar si había diferencias en cuanto a estabilidad a largo plazo, concentración obtenida y eficiencia de las reacciones de amplificación y no se encontró

diferencias en el periodo de trabajo, sin embargo, la relación de absorbancia 260/280 nm para determinar la pureza de las muestras si se observó menos estable en las muestras diluidas en agua inyectable por lo que los stocks eluidos de las columnas de sílica se solubilizaron en amortiguador TE para la determinación de concentración y pureza y para su conservación a largo plazo en congelación a -15°C,

Protocolo de obtención de ADNg

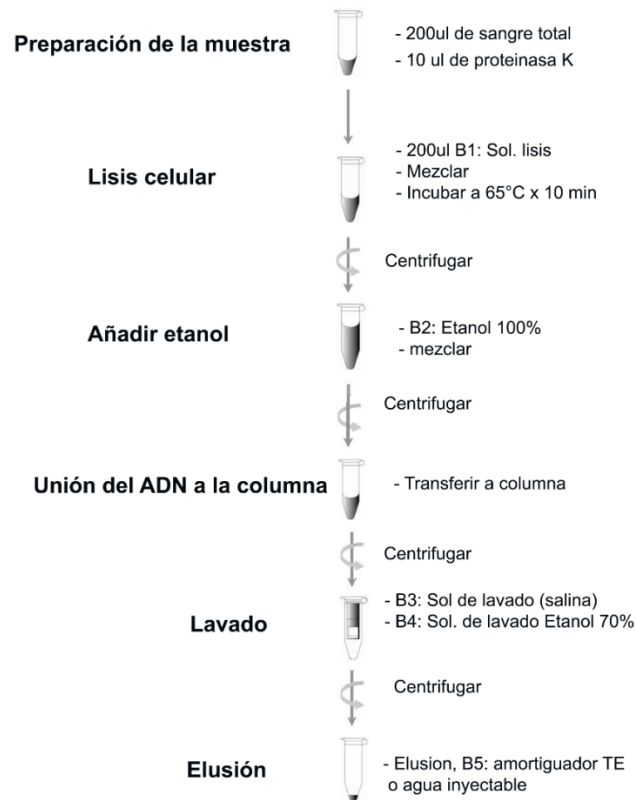


Figura 3. Representación esquemática del protocolo utilizado para la extracción de ADNg a partir de sangre total, de pacientes diabéticos tipo 2 tratados con glibenclamida, metformina o ambos. (UltraClean® BloodSpin® DNA Isolation Kit; Mo Bio Laboratories Inc., Carlsbad, CA, USA).

Se determinó la concentración de cada extracción mediante espectrofotometría por absorbancia a 260 nm y la relación de absorbancia 260/280 nm para determinar la pureza, el equipo utilizado fue un espectrofotómetro Jenway 7305 (Cole-Parmer Ltd., Staffordshire, UK). En la Figura 2 se muestra un diagrama del protocolo utilizado en la extracción.

Para verificar la integridad del ADNg, se corrieron 5µl de cada extracción en geles de agarosa al 1% con amortiguador TAE 1X (40mM Tris, 20mM ácido acético y 1mM EDTA) en electroforesis horizontal a 100 V durante 50 min (Figura 3 panel izquierdo).

Posteriormente se prepararon alícuotas de trabajo 50 y 100 µl para cada muestra a una concentración final de 20ng/µl, la concentración final fue corroborada por espectrofotometría y electroforesis en geles de agarosa 1% en amortiguador TAE 1X (Figura 3 panel derecho). Todas las muestras y alícuotas de ADNg fueron etiquetadas con el mismo código que nos fue dado por cada centro de salud y conservadas a -15°C hasta su uso y posterior a el.

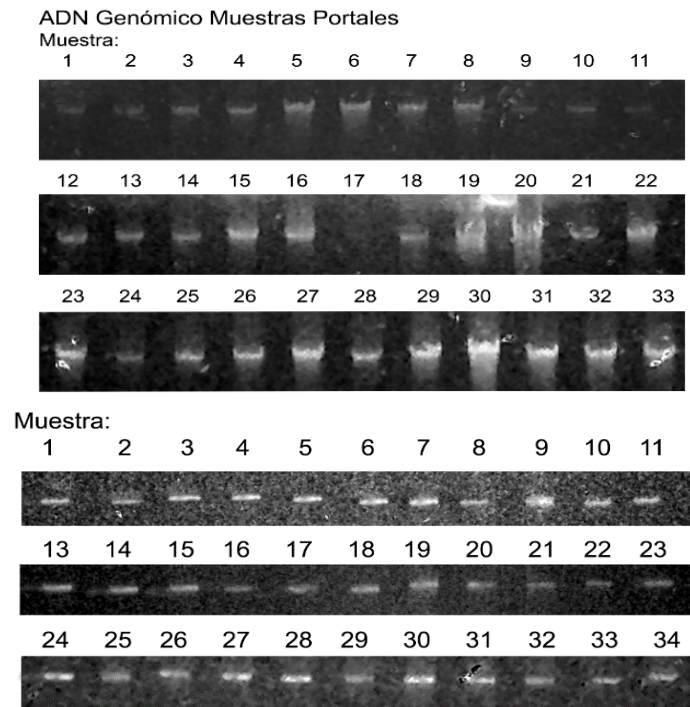


Figura 4. Extracción y cuantificación de ADN genómico de pacientes diabéticos del Centro de Salud Portales. En el panel superior se muestran ejemplos de los geles de integridad de ADNg realizados después de la extracción de ácidos nucleicos a partir de sangre total. En el panel inferior se observa un ejemplo de las alícuotas de trabajo de ADNg que fueron diluidas a una concentración final de 20 ng/µl. Se cargaron 5µl de cada alícuota en cada caso y se realizó electroforesis en geles de agarosa al 1% en amortiguador TAE 1X.

8.8.2 Genotipificación

Para la genotipificación de los polimorfismos de estudio se realizó discriminación alélica utilizando reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés) en tiempo real, en un equipo CFX90 (BioRad) utilizando sondas TaqMan® (Applied Biosystems; Thermo Fisher Scientific, Inc. Waltham, MA, USA). En el cuadro 2 se detallan los datos de las sondas utilizadas.

No. de catálogo	Polimorfismo	Concentración
C_11654065_10	rs5219 (<i>KCNJ11</i> E23K)	40X
C__9686360_20	rs1799854 (<i>ABCC8</i> -3C/T)	40X
C____600632_20	rs757110 (<i>ABCC8</i> S1369A)	20X

Las reacciones para genotipificación fueron preparadas en 25µL de volumen final en micro placas de 96 pozos (Applied Biosystems; Thermo Fisher Scientific, Inc. Waltham, MA, USA), el programa de amplificación se realizó de la siguiente forma: 95°C por 10 min de desnaturalización inicial, posteriormente 40 ciclos de 95°C por 15 seg. y 60°C por 1 min de alineación/extensión con una fase final de 60°C por 30 seg. El detalle de la composición de cada reacción se detalla en el cuadro 3.

Se repitieron varias muestras al azar para corroborar la confiabilidad de los resultados obtenidos en cada genotipificación.

Componente	rs5219 (E23K)	rs1799854 (-3C/T)	rs757110 (S1369A)
	Volumen (Concentración final)		
TaqMan® Genotyping Master Mix 2X	10 µl (0.8X)	10 µl (0.8X)	10 µl (0.8X)
Sonda	0.3 µl (0.5X)	0.3 µl (0.5X)	0.5 µl (0.4X)
ADNg	1 µl (20ng)	1 µl (20ng)	1 µl (20ng)
Agua ultrapura	13.7 µl	13.7 µl	13.5 µl

9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

9.1 Análisis inferencial

Se realizó el análisis estadístico de los datos con STATA V.14 para Windows 10, se construyó y se escribió el código en un archivo DO correspondiente con el uso de STATA, donde mediante comandos específicos (ANEXO 1), se realizó la codificación de variables acorde al uso planeado para cada una. Se realizó para cada variable pruebas de normalidad y de acuerdo al resultado se muestran en tablas y/o figuras como media con desviación estándar para el caso de distribución normal ($p > 0.05$) para la prueba de Shapiro Wilk y se muestra como mediana y rango intercuartilar 25% y 75% en caso de libre distribución ($p < 0.05$) para la prueba de Shapiro Wilk.

Para las variables genéticas, se agruparon en 3 categorías: Homocigoto wild type, heterocigoto y homocigoto con alelo menor para cada variable genética y se reportaron en porcentaje las frecuencias de cada uno. Posteriormente mediante conteo directo se determinó la frecuencia alélica de cada una de las 3 variantes: rs757110 (S1369A), rs1799854 (exón 16 -3C/T) y rs5219 (E23K).

Una vez realizado el reporte de frecuencias alélicas, se realizó el cálculo manual de la χ^2 de Pearson para determinar si había equilibrio de Hardy-Weinberg para cada variante mediante el uso de la ecuación del binomio cuadrado perfecto para encontrar el valor de χ^2 calculado y compararlo con el valor de χ^2 tabulado y determinar el contraste de hipótesis.

9.2 Análisis bivariado

Esta parte del análisis consta de 3 partes:

Parte uno.

Mediante el ajuste de tipo de tratamiento recibido (metformina o metformina + glibenclamida) los pacientes fueron categorizados para comparar los datos clínicos, antropométricos y bioquímicos, mediante el uso de la prueba t de Student para variables con distribución normal y la prueba de U de Mann-Whitney para aquellas variables con libre distribución. Se consideró significancia estadística un valor de $p < 0.05$.

Parte 2.

Se analizaron los datos antropométricos, clínicos y bioquímicos ajustados por genotipo (homocigoto wild type, heterocigoto y homocigoto con alelo menor) para cada una de las variables genéticas. Se realizaron análisis de comparación para cada variable clínica y bioquímica mediante el uso de ANOVA para variables con distribución normal y Kruskal Wallis para variables con libre distribución, tomando un valor de $p < 0.05$ para determinar significancia estadística.

Parte 3.

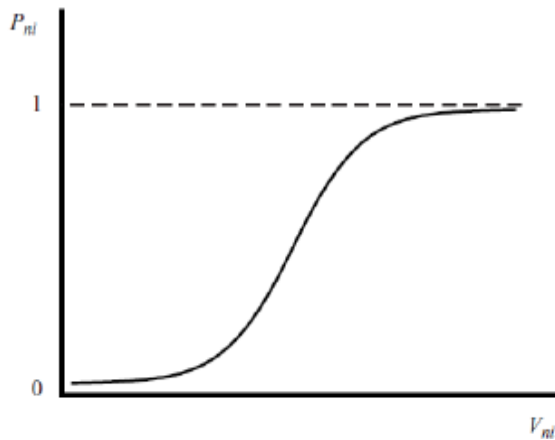
Mediante el uso de tablas cruzadas, se realizaron pruebas de independencia para calcular medidas de asociación (OR) para cada variable de criterio de control, definido por la glucosa plasmática en ayuno y la HbA1c, mediante la agrupación por tipo de tratamiento recibido (metformina o metformina + glibenclamida) y para determinar independencia entre los tratamientos se consideró un valor de $p < 0.05$ para la χ^2 de Pearson, con el objetivo de ingresar las variables a un modelo multivariado de regresión logística a aquellas variables que muestren independencia.

9.3 Análisis multivariado

Se realizaron pruebas de independencia para las variables bioquímicas que definen el control o no control en pacientes diabéticos, siendo la HbA1c el estándar de oro para definir cada categoría y mediante el análisis estadístico utilizando una χ^2 de Pearson, tomando un

valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo con las variantes genéticas, se determinará si alguna de ellas se encuentra asociada al control o no control.

Aquellas variables que presentaron asociación estadísticamente significativa, se ingresaron a un modelo de regresión logística múltiple para construir un algoritmo predictivo basado en una ecuación diferencial, con el objetivo de determinar la probabilidad de presentar control o no control con las variables que resulten asociadas.



El valor resultante del algoritmo construido se encontrará en algún punto de la función logit:

$$\text{logit}(p) = \ln\left(\frac{p}{1-p}\right)$$

$$\ln\left(\frac{p}{1-p}\right) = a + (\beta_1 X_1) + (\beta_2 X_2) + \dots + (\beta_n X_n)$$

Adaptado de: An Introduction to Medical Statistics (Oxford Medical Publications) J. Martin Bland OUP Oxford; Edición: 3 (47)

El cálculo de probabilidad se estimará con la siguiente ecuación, que describe el cálculo de de p , donde p es el porcentaje o probabilidad de sujetos que presentan el evento (47), para fines de esta tesis será la probabilidad de que los sujetos estén controlados de acuerdo a los criterios del %Hba1c según la ADA 2019 y la GPC en México.

$$p = \frac{e^{a+(\beta_1 X_1) + (\beta_2 X_2) + \dots + (\beta_n X_n)}}{1 + e^{a+(\beta_1 X_1) + (\beta_2 X_2) + \dots + (\beta_n X_n)}}$$

10. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se entregó un consentimiento informado que cada paciente previamente invitado a participar, firmó autorizando su participación, la manipulación y uso de su muestra biológica con fines de investigación (ANEXO 2).

El consentimiento informado cumple con los siguientes 4 puntos para la realización de investigación en seres humanos:

1. NOM-012-SSA3-2012: Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.
2. Las Normas de Buenas Prácticas Clínicas.
3. Capítulo I (de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos) del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.
4. Declaración de Helsinki, principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, 64 asamblea general de la asociación médica mundial, Fortaleza, Brasil, octubre 2013.

Este proyecto está aprobado y registrado por el comité de ética en investigación de la facultad de medicina de la UNAM, con dictamen favorable el 12 de febrero de 2014, número: CONBIOÉTICA 09CEI066201403212 y por el comité de investigación de la Facultad de Medicina-UNAM, con fecha el 01 de Junio 2015, con registro ante COFEPRIS Número: 15 CI 09 003 021 (ANEXO 3).

11 RESULTADOS

11.1 Estadística descriptiva

La muestra se compone de 85 pacientes genotipados, que padecen diabetes tipo 2 que están siendo tratados con metformina o con la terapia combinada metformina y glibenclamida, los pacientes pertenecen a la Jurisdicción sanitaria del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca; Estado de México.

La población tenía un promedio de edad de 53.51 años, el 75% tenía menos de 8 años de ser diabético, con una mediana de 4 años (2-8), además, el 50% de los pacientes padece obesidad, con un promedio de IMC de 31.09 kg/m². La glucosa en ayuno de los pacientes se encontró con una mediana de 148 (110-218), respecto a la HbA1c, se encontró que el 50% tenía HbA1c por arriba de 7.5 (6.35-9.45). El perfil lipídico, evaluando colesterol total, en el 75% de los pacientes se encuentra en rango normal, con una mediana de 174.5 (145.5-200) (Tabla 1).

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes

Parámetro	n= 85
Edad (años)	53.51 ±10.53
Tiempo de tratamiento (años)	4 (2-8)
IMC (Kg/m ²)	31.09 ±6.41
Glucosa en ayuno (mg/dL)	148 (110-218)
HbA1c (%)	7.50 (6.35-9.45)
Colesterol total (mg/dL)	174.5 (145.50-200)
C-HDL (mg/dL)	40.8 (34.90-44.80)
C-LDL (mg/dL)	95.75 ±33.45
TAG (mg/dL)	165 (126-239)

Para variables con libre distribución: Mediana (Rango intercuartilar 25% -75%); para variables con distribución normal: Media y desviación estándar; IMC: Índice de Masa Corporal; HbA1c: Hemoglobina glicosilada; C-HDL: Colesterol de alta densidad; C-LDL: Colesterol de baja densidad; TAG: Triacilglicéridos.

11.2 Frecuencias alélicas y genotípicas

11.2.1 *ABCC8*, rs757110 (S1369A).

Se genotipificó la muestra total para los tres polimorfismos de estudio, para el gen *ABCC8*, rs757110 (S1369A), se encontró una frecuencia genotípica AA (wild type) del 35.29%, para el heterocigoto AC una frecuencia del 37.64% y para el genotipo CC del 27.05%

Se determinó la frecuencia alélica para ambos alelos A y C, con una frecuencia del 54.11% y 45.88% respectivamente. (Tabla 2).

Tabla 2. Frecuencias alélicas y genotípicas para el polimorfismo en el gen *ABCC8*, rs757110 (S1369A)

		n= 85
<i>ABCC8</i>, rs757110 (S1369A)	A/A	30 (35.29%)
	A/C	32 (37.64%)
	C/C	23 (27.05%)
	A	92 (54.11%)
	C	78 (45.88%)

Cálculo del equilibrio de Hardy Weinberg

Se obtuvo el total de la frecuencia genotípica y alélica para realizar el cálculo de la proporción alélica, se realizó el conteo directo para cada alelo A y C, encontrando un total de 92 y 78 respectivamente (Tabla 3).

Tabla 3. Frecuencia genotípica y alélica para el polimorfismo del gen *ABCC8*, rs757110 (S1369A)

Genotipo	Frecuencia	A	C	Valor de χ^2
A/A	30	60	0	
A/C	32	32	32	$\chi^2= 8.31$
C/C	23	0	46	$p > 0.05$
TOTAL	85	92	78	

Cálculo de proporción alélica.

Para el alelo A:	Para el alelo C:
$PA = \frac{92}{170} = 0.54$	$PA = \frac{78}{170} = 0.46$

PA: Proporción alélica

Con los datos de proporción alélica, se realizó el cálculo de las frecuencias esperadas con el binomio de Hardy-Weinberg para S1369A:

$$(p+q)^2 = p^2 + 2(p*q) + q^2$$

$$(p+q)^2 = (0.54)^2 + 2(0.54*0.46) + (0.46)^2$$

$$(p+q)^2 = 0.29 + 0.49 + 0.21$$

$$\text{Para AA: } 0.54*85 = 45.9$$

$$\text{Para AC: } 0.46*85 = 39.1$$

$$\text{Para CC: } 0.21*85 = 17.8$$

Se obtiene el valor de χ^2 Calculada, mediante la fórmula de χ^2 de Pearson:

Fórmula de χ^2 :

$$\chi^2 = \sum \frac{(\text{Frecuencias observadas} - \text{Frecuencias esperadas})^2}{\text{Frecuencias esperadas}}$$

$$\chi^2 = \frac{(30 - 45.9)^2}{45.9} + \frac{(32 - 39.1)^2}{39.1} + \frac{(23 - 17.8)^2}{17.8} = 8.31$$

$$\chi^2 = 8.31$$

Contraste de hipótesis mediante el uso de χ^2 tabulada con un valor de alfa= 0.050:

$$\chi^2 \text{ calculada } 8.31 > \chi^2 \text{ tabulada } 3.841$$

Se rechaza la hipótesis nula y se acepta la hipótesis alterna, concluyendo que la población no se encuentra en equilibrio de Hardy Weinberg.

Distribución χ^2 de Pearson con n grados de libertad.
Se tabula $\chi^2_{n,\alpha}$, tal que $P(X \geq \chi^2_{n,\alpha}) = \alpha$, con $X \in \chi^2_n$.

n	α									
	0'995	0'990	0'975	0'950	0'900	0'100	0'050	0'025	0'010	0'005
1	0'0000	0'0002	0'0010	0'0039	0'0158	2'706	3'841	5'024	6'635	7'879
2	0'0100	0'0201	0'0506	0'1026	0'2107	4'605	5'991	7'378	9'210	10'597
3	0'0717	0'1148	0'2158	0'3518	0'5844	6'251	7'815	9'348	11'345	12'838
4	0'2070	0'2971	0'4844	0'7107	1'0636	7'779	9'488	11'143	13'277	14'860
5	0'4118	0'5543	0'8312	1'1455	1'6103	9'236	11'070	12'832	15'086	16'750
6	0'6757	0'8721	1'2373	1'6354	2'2041	10'645	12'592	14'449	16'812	18'548
7	0'9893	1'2390	1'6899	2'1673	2'8331	12'017	14'067	16'013	18'475	20'278
8	1'3444	1'6465	2'1797	2'7326	3'4895	13'362	15'507	17'535	20'090	21'955

Tabla de χ^2 con grados de libertad, tomada de : An Introduction to Medical Statistics (Oxford Medical Publications) J. Martin Bland OUP Oxford; Edición: 3 (47).

11.2.2 ABCC8, rs1799854 (16 -3C/T).

Se realizó el conteo de frecuencia alélica y genotípica para el polimorfismo del gen *ABCC8*, rs1799854 (16 -3C/T), encontrando una frecuencia en el homocigoto Wild type (CC) de 63.5%, para el heterocigoto (CT) de 28.35% y para el homocigoto del alelo menor de 8.23%. Las frecuencias alélicas fueron determinadas para los alelos C y T, con una frecuencia de 77.64% y 22.35% respectivamente (Tabla 4).

Tabla 4. Frecuencias alélicas y genotípicas para el polimorfismo del gen *ABCC8*, rs1799854 (16 -3C/T).

		n= 85
ABCC8, rs1799854 (16 -3C/T)	C/C	54 (63.52%)
	C/T	24 (28.23%)
	T/T	7 (8.23%)
	C	132 (77.64%)
	T	38 (22.35%)

Equilibrio de Hardy-Weinberg

Se obtuvo el conteo de la frecuencia genotípica y alélica para el cálculo de la proporción alélica, encontrándose una frecuencia para el alelo C de 132 y 38 para el alelo G. (Tabla 5).

Tabla 5. Frecuencia genotípica y alélica para el polimorfismo del gen *ABCC8*, rs1799854 (16 -3C/T).

Genotipo	Frecuencia	A	G	Valor de χ^2
C/C	54	108	0	$\chi^2 = 4.69$ $p > 0.05$
C/T	24	24	24	
T/T	7	0	14	
Total	85	132	38	

Cálculo de proporción alélica

$$\text{Proporción alélica} = \frac{\text{No de alelos}}{\text{No total de alelos}}$$

Sustitución:

Para el alelo C:	Para el alelo T:
$PA = \frac{132}{170} = 0.77$	$PA = \frac{38}{170} = 0.22$

PA: Proporción alélica

Cálculo de frecuencias esperadas con el binomio de Hardy Weinberg:

$$(p+q)^2 = p^2 + 2(p*q) + q^2$$

$$(p+q)^2 = (0.77)^2 + 2(0.77*0.22) + (0.22)^2$$

$$(p+q)^2 = 0.59 + 0.33 + 0.04$$

$$\text{Para CC: } 0.59*85 = 50.15$$

$$\text{Para CT: } 0.33*85 = 28.05$$

$$\text{Para TT: } 0.04*85 = 3.4$$

Obtención de χ^2 Calculada mediante la fórmula de χ^2 de Pearson.

Fórmula de χ^2 :

$$\chi^2 = \sum \frac{(\text{Frecuencias observadas} - \text{Frecuencias esperadas})^2}{\text{Frecuencias esperadas}}$$

$$\chi^2 = \sum \frac{(54 - 50.15)^2}{50.15} + \frac{(24 - 28.05)^2}{28.05} + \frac{(7 - 3.4)^2}{3.4} = 4.69$$

$$\chi^2 = 4.69$$

Grados de libertad:

$$3 \text{ genotipos} - 2 \text{ alelos} = 1 \text{ GL}$$

Se toma el valor de 1 grado de libertad para un nivel de significancia de $\alpha = 0.050$ de la tabla de χ^2 .

Contraste de hipótesis:

$$\chi^2 \text{ calculada } 4.69 > \chi^2 \text{ tabulada } 3.841$$

H₀: La población se encuentra en equilibrio de Hardy-Weinberg

H_a: La población no se encuentra en equilibrio de Hardy-Weinberg

Se rechaza la hipótesis nula y se acepta la hipótesis alterna, concluyendo que la población no se encuentra en equilibrio de Hardy Weinberg.

11.2.3 *KCNJ11*, rs5219 (E23K).

Se obtienen los valores para los genotipos y alelos para el polimorfismo del gen *KCNJ11*, rs5219 (E23K), para el genotipo wild type (C/C) 34.11%, para el heterocigoto (C/T) 38.82% y para el homocigoto del alelo menor (T/T) 27.05%. Se realiza mediante conteo directo la frecuencia para cada alelo, siendo 53.52% para el alelo C y 46.47% para el alelo T. (Tabla 6).

Tabla 6. Frecuencias alélicas y genotípicas para el polimorfismo del gen *KCNJ11*, rs5219 (E23K)

		n= 85
<i>KCNJ11</i>, rs5219 (E23K)	C/C	29 (34.11%)
	C/T	33 (38.82%)
	T/T	23 (27.05%)
	C	91 (53.52%)
	T	79 (46.47%)

Equilibrio de Hardy Weinberg

Mediante el conteo directo de los alelos, se obtiene la cantidad total de alelos presentes en la población, 91 para el alelo C y 79 para el alelo T.

Tabla 7. Frecuencia genotípica y alélica para el polimorfismo del gen *KCNJ11*, rs5219 (E23K)

Sexo	Frecuencias	C	T	Valor de χ^2
C/C	29	58	0	
C/T	33	33	33	$\chi^2= 14.65$
T/T	23	0	46	$p > 0.05$
Total	85	91	79	

Cálculo de proporción alélica.

Para el alelo C:

$$PA = \frac{91}{170} = 0.53$$

Para el alelo T:

$$PA = \frac{79}{170} = 0.47$$

PA: Proporción alélica

Cálculo de frecuencias esperadas con el binomio de Hardy Weinberg:

$$(p+q)^2 = p^2 + 2(p*q) + q^2$$

$$(p+q)^2 = (0.53)^2 + 2(0.53*0.47) + (0.47)^2$$

$$(p+q)^2 = 0.28 + 0.49 + 0.22$$

$$\text{Para AA: } 0.53*85 = 45.05$$

$$\text{Para AC: } 0.49*85 = 41.65$$

$$\text{Para CC: } 0.47*85 = 39.95$$

Se obtiene la χ^2 Calculada mediante la fórmula de χ^2 de Pearson.

Fórmula de χ^2 :

$$\chi^2 = \sum \frac{(\text{Frecuencias observadas} - \text{Frecuencias esperadas})^2}{\text{Frecuencias esperadas}}$$

$$\chi^2 = \sum \frac{(29 - 45.05)^2}{45.05} + \frac{(33 - 41.6)^2}{41.6} + \frac{(23 - 39.9)^2}{39.9} = 14.65$$

$$\chi^2 = 14.65$$

Contraste de hipótesis:

$$\chi^2 \text{ calculada } 14.65 > \chi^2 \text{ tabulada } 3.841$$

Se rechaza la hipótesis nula y se acepta la hipótesis alterna, concluyendo que la población no se encuentra en equilibrio de Hardy Weinberg.

11.3 Comparación entre de variables clínicas y bioquímicas en pacientes diabéticos agrupados por el tipo de tratamiento que reciben.

De la muestra total de 85 pacientes se eliminaron a aquellos pacientes que no contaban con el expediente clínico completo o que en los expedientes clínicos se evidenciara que el paciente tiene un régimen terapéutico distinto metformina, metformina + glibenclamida o glibenclamida como monoterapia por lo que la muestra se redujo a 41 pacientes que toman metformina y 27 pacientes que toman la terapia combinada, analizando a un total de 68 sujetos. La adherencia al tratamiento no fue evaluada por medio de cuestionarios, únicamente se tomó en cuenta a pacientes que cumplieran con sus citas periódicas a los distintos servicios de medicina interna o en su defecto, cuando en las notas el médico tratante mencionaba que no cumplieran adherencia.

Se encontró que la edad entre ambos grupos no difería entre ellos (53.51 ± 10.43 vs 54.10 ± 10.61 ; $p= 0.5740$). Respecto al tiempo de tratamiento, se encontró que el grupo que recibe la terapia combinada posee un tiempo mayor en años comparado con los pacientes que reciben la monoterapia con metformina $3.5 (1-7)$ vs. $6.5 (3-12)$; $p= 0.0196$. Al evaluar el IMC en los pacientes, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p= 0.1962$). Al evaluar la glucosa en ayuno se encontró que los individuos que toman la terapia combinada tienen niveles de glucosa en ayuno mayores que los que toman la monoterapia $127 (103-183)$ y $190 (141-239)$ respectivamente ($p= 0.0025$), lo mismo sucedió al evaluar los valores de HbA1c, encontrando $6.5 (6.2-8.6)$ para la monoterapia y $9.1 (7.5-10.5)$ para la terapia combinada ($p= 0.0033$). Al evaluar perfil lipídico (Colesterol total, Colesterol HDL, Colesterol LDL y triacilglicéridos) no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (Tabla 8).

Tabla 8. Comparación de variables clínicas y bioquímicas en pacientes diabéticos agrupados por tipo de tratamiento que reciben.

Parámetro	Metformina (n=41)	Metformina+Glibenclamida (n=27)	p valor
Edad (años)	53.51 ± 10.43	54 ± 10.61	0.5740 ^t
Tiempo de tratamiento (años)	3.5 (1-7)	6.5 (3-12)	0.0196 * ^U
IMC (Kg/m ²)	31.5 (26.18-35.4)	28.47 (26.56-31.61)	0.1962 ^U
Glucosa en ayuno (mg/dL)	127 (103-183)	190 (141-239)	0.0025 * ^U
HbA1c (%)	6.5 (6.2-8.6)	9.1 (7.5-10.5)	0.0033 * ^U
Colesterol total (mg/dL)	175 (154-206)	174 (141-235)	0.5267 ^U
C-HDL (mg/dL)	38.15 (34.3-44.8)	41.1 (36.5-46.8)	0.7817 ^U
C-LDL (mg/dL)	94.73 ± 33.29	98.10 ± 32.98	0.6286 ^t
TAG (mg/dL)	201 (125-299)	149 (126-214)	0.2313 ^U

Se presenta mediana y rango intercuartilar 25% y 75% para variables con libre distribución; Media y desviación estándar para variables con distribución normal; *Diferencia estadísticamente significativa (p< 0.05), ^tPrueba t de student; ^U Prueba de U de Mann-Whitney. IMC: Índice de Masa Corporal; HbA1c: Hemoglobina glicosilada; C-HDL: Colesterol de alta densidad; C-LDL: Colesterol de baja densidad; TAG: Triacilglicéridos.

11.4 Comparación de variables clínicas y bioquímicas en pacientes diabéticos agrupados por genotipo.

En un análisis posterior, se agrupó a los pacientes por genotipo de cada polimorfismo estudiado, para el gen *ABCC8*, rs1799854 (16 -3C/T), rs757110 (S1369A) y *KCNJ11*, rs5219(E23K), categorizados como homocigoto wild type, heterocigoto y homocigoto para el alelo menor.

11.4.1 Análisis en pacientes diabéticos que reciben metformina o metformina y glibenclamida agrupados por polimorfismo en el gen *ABCC8*, rs1799854 (16 -3C/T).

Para el polimorfismo del gen *ABCC8*, rs1799854 (16 -3C/T), se encontró en un total de 67 sujetos, 42 homocigotos wild type (C/C), 19 heterocigotos (C/T) y 6 homocigotos para el alelo menor (T/T).

Se evaluaron las variables clínicas y bioquímicas, en las cuales no se encontró diferencia estadísticamente significativa en ninguna de ellas. (Tabla 9).

Tabla 9. Comparación de biomarcadores antropométricos y bioquímicos por genotipo para el polimorfismo en el gen *ABCC8*, rs1799854 (16 -3C/T).

Parámetro	C/C (n= 42)	C/T (n= 19)	T/T (n=6)	p-valor
Edad (años)	54.5 ± 11.33	50.47 ± 8.34	52.16 ± 9.28	0.3717 ^A
Tiempo de tratamiento (años)	4.5 (1.25-8)	4 (2-6)	4 (3-4)	0.9886 ^{KW}
IMC (Kg/m ²)	30.34 ± 5.55	31.31 (28.38-35.25)	32.67 ± 6.4	0.5118 ^{KW}
Glucosa en ayuno (mg/dL)	132 (105-202)	169.44 ± 57.47	165.66 ± 64.32	0.6905 ^{KW}
HbA1c (%)	6.6 (6.2-8.8)	8.1 (6.9-9.5)	9.1 (5.9-10.5)	0.5757 ^{KW}
Colesterol total (mg/dL)	174.37 ± 41.48	182.16 ± 39.75	193.16 ± 60.98	0.5612 ^A
HDL (mg/dL)	39 (34.9-44.7)	41.05 (35.25-43.4)	44.6 (34-49.6)	0.8677 ^{KW}
LDL (mg/dL)	90.74 ± 32.57	106.35 ± 24.19	76.2 (66.2-136.8)	0.2795 ^{KW}
TAG (mg/dL)	198 (140-246)	142 (111-200)	209 (208-344)	0.1257 ^{KW}

Se presenta mediana y rango intercuartilar 25% y 75% para variables con libre distribución; Media y desviación estándar para variables con distribución normal; *Diferencia estadísticamente significativa (p< 0.05), ^A Prueba de ANOVA; ^{KW} Prueba de Kruskal-Wallis. IMC: Índice de Masa Corporal; HbA1c: Hemoglobina glicosilada; C-HDL: Colesterol de alta densidad; C-LDL: Colesterol de baja densidad; TAG: Triacilglicéridos.

11.4.2 Análisis de pacientes diabéticos que reciben metformina o metformina y glibenclamida agrupados por polimorfismo en el gen *ABCC8*, rs757110 (S1369A).

Se agrupó a los pacientes por genotipo, homocigoto wild type (AA), heterocigoto (AC) y homocigoto para el alelo menor, se determinó la cantidad de individuos en cada subgrupo de genotipos: AA (24), AC(27) y CC (16).

Se realizó el análisis estadístico para comparar las variables clínicas y bioquímicas en cada subgrupo, aplicando la prueba de ANOVA o Kruskal-Wallis según sea el caso, sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para ninguna variable analizada. (Tabla 10).

Tabla 10. Comparación de biomarcadores antropométricos y bioquímicos por genotipo en el gen *ABCC8*, rs757110 (S1369A).

Parámetro	A/A (n= 24)	A/C (n= 27)	C/C (n=16)	p-valor
Edad (años)	54.08 ± 12.26	53.25 ± 9.28	51.56 ± 9.69	0.7590 ^A
Tiempo de tratamiento (años)	4 (2-8)	4 (2-8)	4 (1-8)	0.7828 ^{KW}
IMC (Kg/m ²)	31.24 ± 5.80	31.23 (26.10-35.82)	29.92 ± 5.35	0.6752 ^{KW}
Glucosa en ayuno (mg/dL)	168 (116-190)	127 (102-202)	135 (115-263)	0.4197 ^{KW}
HbA1c (%)	7.65 (6.20-9.40)	6.8 (6.20-8.60)	8 (6.40-9.90)	0.5757 ^{KW}
Colesterol total (mg/dL)	187.63 ± 46.37	174.5 ± 44.75	171.6 ± 33.17	0.4551 ^A
HDL (mg/dL)	41.3 (34.30-58.80)	37.1 (34.95-43.20)	41 (34-42.60)	0.4503 ^{KW}
LDL (mg/dL)	95.40 (75.85-117.40)	90.70 (67.65-113)	103.5(77.05-119.70)	0.8321 ^{KW}
TAG (mg/dL)	175 (111-229)	161 (126-230)	195 (126-259)	0.8081 ^{KW}

Se presenta mediana y rango intercuartilar 25% y 75% para variables con libre distribución; Media y desviación estándar para variables con distribución normal; *Diferencia estadísticamente significativa (p< 0.05), ^A Prueba de ANOVA; ^{KW} Prueba de Kruskal-Wallis. IMC: Índice de Masa Corporal; HbA1c: Hemoglobina glicosilada; C-HDL: Colesterol de alta densidad; C-LDL: Colesterol de baja densidad; TAG: Triacilglicéridos.

11.4.3 Análisis de pacientes diabéticos que reciben metformina o metformina y glibenclamida agrupados por polimorfismo en el gen *KCNJ11*, rs5219 (E23K).

Se agrupó a los pacientes por genotipo, homocigo Wild type (CC), heterocigo (CT) y homocigo para el alelo menor (TT) y se determinó la cantidad de individuos en cada grupo 23 (CC), 28 (CT) y 16 (TT).

Se realizó el análisis estadístico para las variables clínicas y bioquímicas, realizando prueba de ANOVA o Kruskal-Wallis para variables con distribución normal y libre distribución respectivamente, en las cuales no hubo diferencias estadísticamente significativas (Tabla 11).

Tabla 11. Comparación de variables clínicas y bioquímicas para en pacientes diabéticos para el polimorfismo en el gen *KCNJ11*, rs5219 (E23K).

Parámetro	C/C (n= 23)	C/T (n= 28)	T/T (n=16)	p-valor
Edad (años)	53.04 ± 11.67	53.89 ± 9.55	52 ± 10.55	0.8480 ^A
Tiempo de tratamiento (años)	4 (2-8)	5 (2-10)	4 (1-7)	0.4094 ^{KW}
IMC (Kg/m ²)	31.21 ± 5.97	30.34 (25.9-35.82)	30.65 ± 5.23	0.9767 ^{KW}
Glucosa en ayuno (mg/dL)	153 (106-189)	156 (102-220)	132 (115-239)	0.9630 ^{KW}
HbA1c (%)	6.80 (5.80-9.10)	7.40 (6.40-9.30)	7.20 (6.40-9.90)	0.5145 ^{KW}
Colesterol total (mg/dL)	188.61 ± 45.66	173 ± 45.83	173.5 ± 32.93	0.4159 ^A
HDL (mg/dL)	41.50 (35-52.80)	37.10 (34.45-41.4)	41.35 (34-44.60)	0.2721 ^{KW}
LDL (mg/dL)	110.41 ± 37.70	87.30 ± 33.47	98.72 ± 28.21	0.1781 ^{KW}
TAG (mg/dL)	155 (109-208)	200.5 (129-313)	180 (126-249)	0.3775 ^{KW}

Se presenta mediana y rango intercuartilar 25% y 75% para variables con libre distribución; Media y desviación estándar para variables con distribución normal; *Diferencia estadísticamente significativa (p< 0.05), ^APrueba de ANOVA; ^{KW} Prueba de Kruskal-Wallis. IMC: Índice de Masa Corporal; HbA1c: Hemoglobina glicosilada; C-HDL: Colesterol de alta densidad; C-LDL: Colesterol de baja densidad; TAG: Triacilglicéridos.

11.5 Control glucémico de pacientes diabéticos agrupados por genotipo y por tipo de tratamiento

Se realizó otro análisis en el cual se incluyó a los pacientes categorizados por genotipo y agrupados por tipo de tratamiento recibido, se excluyeron a aquellos pacientes en los que no fue posible identificar en el expediente clínico el tipo de tratamiento recibido, quedando finalmente 63 pacientes diabéticos.

11.5.1 Análisis de control glucémico en pacientes diabéticos para el polimorfismo en el gen *ABCC8*, rs1799854 (exón 16 -3C/T).

Se realizó un primer análisis para el polimorfismo del gen *ABCC8*, rs1799854 (exón 16 -3C/T) incluyendo a todos los pacientes, de forma indistinta al tratamiento que recibían, de los cuales 39 pacientes fueron homocigotos (CC), 18 heterocigotos (CT) y 6 homocigotos (TT), se realizó la prueba estadística de Kruskal Wallis por la distribución de los datos para saber si existía diferencia en los niveles de glucosa en ayuno (mg/dL) y HbA1c entre los 3 diferentes genotipos. Para glucosa en ayuno y HbA1c no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0.691$) y ($p=0.576$) respectivamente entre los genotipos.

Tabla 12. Comparación de niveles de glucosa en ayuno y HbA1c en pacientes diabéticos tratados con metformina, glibenclamida o ambas agrupados por genotipo para el polimorfismo en el gen *ABCC8*, rs1799854 (exón 16 -3C/T).

Genotipo	Glucosa en ayuno (mg/dL)	HbA1c (%)
C/C (39)	132 (105-202)	6.6 (6.20-8.8)
C/T (18)	177 (115-218)	8.1 (6.7-9.7)
T/T (6)	159 (103-219)	9.1 (5.85-10.8)
p-valor	0.691 ^U	0.576 ^U

Mediana y rango intercuartilar 25% y 75%; ^U prueba de U de Mann Whitney

En una segunda parte del análisis por genotipo, se evalúan las mismas variables con pacientes categorizados por el tipo de tratamiento que reciben, para este apartado, se agruparon a los pacientes que recibían metformina como monoterapia comparado con los pacientes que reciben la terapia combinada (metformina + glibenclamida) (Tabla 13).

Al realizar el análisis estadístico, se encontraron diferencias en las concentraciones de glucosa en ayuno y HbA1c para aquellos pacientes con el genotipo C/C o wild type.

Al comparar a los niveles de glucosa plasmática entre pacientes que reciben metformina 124 mg/dL (102.5 – 172) contra los que reciben la terapia combinada 186 mg/dL (114-270), se encontró un valor de $p=0.038$, mostrando diferencia entre los grupos. De forma similar, al comparar el mismo grupo de pacientes wild type (C/C) mediante la HbA1c, se encontró que los pacientes que reciben metformina 6.4 % (6.2-7.2) comparados con los que reciben la terapia combinada 8.6 % (6.48-11.23) resultaron ser estadísticamente diferentes ($p=0.015$) (Tabla 13).

El resto de los valores respecto a los genotipos heterocigoto (C/T) y homocigoto (T/T) del alelo menor, no hubo diferencias al comparar por grupo de tratamiento tanto para la glucosa en ayuno como para HbA1c.

Al comparar la glucosa plasmática y HbA1c por genotipo en cada grupo de tratamiento, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas cuando se comparó glucosa plasmática en el grupo de pacientes que reciben metformina ($p=0.923$) ni en el grupo de pacientes de la terapia combinada ($p=0.782$), del mismo modo ocurrió cuando se comparó mediante la HbA1c, para el grupo de pacientes que recibe metformina ($p=0.364$) como para el grupo de la terapia combinada ($p=0.693$) (Tabla 13).

Tabla 13. Comparación de concentración plasmática de glucosa y HbA1c en pacientes con diabetes tipo 2 agrupados por genotipo para el polimorfismo en el gen *ABCC8* rs1799854 (exón 16 -3C/T) y tratamiento recibido.

Genotipo	Glucosa en ayuno (mg/dL)			HbA1c (%)		
	Metformina	Met + Glb	p-valor	Metformina	Met + Glb	p-valor
C/C	124 (102.5-172)	186 (114-270)	0.038* ^U	6.4 (6.2-7.2)	8.6 (6.48-11.23)	0.015* ^U
C/T	132.5 (99.75-202)	190 (152.2-219)	0.203 ^U	7.8 (6.3-9.85)	8.5 (7.5-9.9)	0.536 ^U
T/T	117 (103.2-185.5)	226.5 (189-264)	0.267 ^U	5.9 (5.85-8.5)	9.8 (9.1-10.5)	0.800 ^U
p valor	0.923^{KW}	0.782^{KW}		0.364^{KW}	0.693^{KW}	

Se muestra mediana y rango intercuartilar 25% y 75%; ^{KW} p valor para la prueba de Kruskal-Wallis; ^U p valor para la prueba de U de Mann Whitney; *Significancia estadística p< 0.05

11.5.2 Análisis de control glucémico en pacientes diabéticos para el polimorfismo en el gen *ABCC8*, rs757110 (S1369A).

En la primera parte de este análisis se incluyeron a los pacientes diabéticos de forma indistinta al tratamiento que recibían, agrupados por genotipo para el polimorfismo en el gen *ABCC8*, rs757110 (S1369A), de los cuales fueron 23 (A/A), 25 (A/G) y 15 (G/G).

Al realizar el análisis estadístico, no se encontraron diferencias entre los genotipos al evaluar glucosa en ayuno (p=0.420) y HbA1c (p=0.705).

Tabla 14. Comparación de niveles de glucosa en ayuno y HbA1c en pacientes diabéticos tratados con metformina, glibenclamida o ambas agrupados por genotipo para el polimorfismo en el gen *ABCC8*, rs757110 (S1369A).

Genotipo	Glucosa en ayuno (mg/dL)	HbA1c (%)
A/A (23)	168 (116-190)	7.65 (6.1-9.43)
A/G (25)	127 (101-211)	6.8 (6.2-8.95)
G/G (15)	135 (115-263)	8 (6.4-10)
p-valor	0.420	0.705

Mediana y rango intercuartilar 25% y 75%; ^U prueba de U de Mann Whitney

En la segunda parte del análisis estadístico, se encontraron diferencias entre los grupos heterocigotos, para glucosa en ayuno, en los pacientes que reciben metformina 107.5 mg/dL (98.5-134), comparado con los pacientes que reciben la terapia combinada 202 mg/dL (110-264) ($p= 0.025$), de igual modo para cuando se evaluó la HbA1c para los pacientes que reciben metformina 6.45 % (6.05-7.35) comparado con los que reciben la terapia combinada 8.9 % (6.73-11.23) ($p= 0.007$) no hubo diferencia para el resto de los genotipos, sin embargo, al realizar la prueba de Kruskal-Wallis para los pacientes que reciben metformina como monoterapia, se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de genotipos ($p= 0.050$).

Tabla 15. Comparación de concentración plasmática de glucosa y HbA1c en pacientes con diabetes tipo 2 agrupados por genotipo para el polimorfismo en el gen *ABCC8*, rs757110 (S1369A) y tratamiento recibido.

Genotipo	Glucosa en ayuno (mg/dL)			HbA1c (%)		
	Metformina	Met + Glb	p-valor	Metformina	Met + Glb	p-valor
A/A	161 (105.7-197.2)	168 (152-189.5)	0.638	7.15(6.1-9.68)	8.3 (6.23-9.33)	0.878
A/G	107.5 (98.5-134)	202 (110-264)	0.025*	6.45 (6.05-7.35)	8.9 (6.73-11.23)	0.007*
G/G	122.5 (97.2-168.2)	218 (128-273)	0.113	6.5 (6.3-8.05)	8.7 (6.95-10.6)	0.147
p-valor	0.050*	0.671		0.589	0.682	

Se muestra mediana y rango intercuartilar 25% y 75%; ^{KW} p valor para la prueba de Kruskal-Wallis; ^U p valor para la prueba de U de Mann Whitney; *Significancia estadística $p < 0.05$.

Al obtener diferencia estadística entre los grupos de genotipos para el grupo de pacientes que recibe metformina, se realizaron análisis bivariados mediante prueba de U de Mann Whitney, encontrando diferencia entre el grupo de homocigotos wild type (A/A) y el grupo de heterocigotos (A/G) ($p= 0.014$) y para el resto, no hubo diferencias estadísticamente significativas. (Tabla 16).

Tabla 16. Análisis bivariado por genotipo en el grupo de pacientes que recibe metformina agrupados por genotipo para el polimorfismo rs757110 (S1369A) en *ABCC8*.

	A/A	A/G	G/G
A/A	-	0.014* ^U	0.280 ^U
A/G	0.014* ^U	-	0.602 ^U
G/G	0.280 ^U	0.602 ^U	-

^U Prueba de U de Mann Whitney, * Significancia estadística $p < 0.05$

11.5.3 Análisis de control glucémico en pacientes diabéticos para el polimorfismo en el gen *KCNJ11*, rs5219 (E23K).

Se realizó un análisis para el polimorfismo en el gen *KCNJ11*, rs5219 (E23K), en pacientes diabéticos agrupados por genotipo, dentro de los cuales fueron 23 (C/C), 25 (C/T) y 15 (T/T). Una vez agrupados se analizaron dos variables cuantitativas: Glucosa en ayuno (mg/dL) y % HbA1c. Al realizar el análisis estadístico, no se encontraron diferencias significativas entre los niveles de glucosa en ayuno ($p=0.420$) y HbA1c ($p=0.705$) (Tabla 17).

En la segunda parte del análisis para este polimorfismo, se categorizaron a los pacientes diabéticos por tipo de tratamiento recibido: Metformina o metformina + glibenclamida y a su vez agrupados por genotipo, las variables a analizar fueron la glucosa en ayuno (mg/dL) y la HbA1c (%).

Tabla 17. Comparación de niveles de glucosa en ayuno y HbA1c en pacientes diabéticos tratados con metformina, glibenclamida o ambas agrupados por genotipo para el polimorfismo en el gen *KCNJ11*, rs5219 (E23K).

Genotipo	Glucosa en ayuno (mg/dL)	HbA1c (%)
C/C (23)	168 (116-190)	7.65 (6.1-9.43)
C/T (25)	127 (101-211)	6.8 (6.2-8.95)
T/T (15)	135 (115-263)	8 (6.4-10)
p-valor	0.420	0.705

Mediana y rango intercuartil 25% y 75%; ^U prueba de U de Mann Whitney

Al realizar los análisis estadísticos para comparar los genotipos, se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes que toman la monoterapia con metformina y la terapia combinada Metformina + Glibenclamida para el genotipo C/T del polimorfismo en el gen *KCNJ11*, rs5219 (E23K), al evaluar los biomarcadores glucosa en ayuno ($p=0.015$) y HbA1c (0.023) y al analizar la glucosa en ayuno, no hubo diferencia entre

los pacientes agrupados por genotipo que toman metformina (p=0.531) y la terapia combinada Metformina + Glibenclamida (p=0.261), mismo caso al evaluar la HbA1c, para los pacientes que toman Metformina (p=0.905) y para aquellos que toman la terapia combinada (p=0.452) (Tabla 18).

Tabla 18. Comparación de concentración plasmática de glucosa y HbA1c en pacientes diabéticos tipo 2 agrupados por genotipo el polimorfismo en el gen *KCNJ11*, rs5219 (E23K) y tratamiento recibido.

Genotipo	Glucosa en ayuno (mg/dL)			HbA1c (%)		
	Metformina	Met+ Glb	p-valor	Metformina	Met + Glb	p-valor
C/C	140 (103.50-193)	162.5 (137.70-189.20)	0.590	6.4 (5.73-9.15)	7.5 (6.30-9.25)	0.574
C/T	116 (100-166)	220 (186-270)	0.015*	6.6 (6.10-8.60)	8.9 (7.70-11.23)	0.023*
T/T	121 (100-135)	179.5 (126-257)	0.121	6.45 (6.20-7.48)	9.3 (6.68-10.50)	0.108
p-valor	0.531	0.261		0.905	0.452	

Se muestra mediana y rango intercuartil 25% y 75%; ^{KW} p valor para la prueba de Kruskal-Wallis; ^U p valor para la prueba de U de Mann Whitney; *Significancia estadística p < 0.05

11.6 Medidas de asociación

11.6.1 Prueba de independencia

Mediante el análisis de χ^2 se realiza la prueba de independencia contrastando el tipo de tratamiento recibido, la terapia combinada o la monoterapia y el control glucémico definido por la HbA1c.

Tabla 19. Comparación de frecuencias controlado vs no controlado de pacientes diabéticos agrupados por tipo de tratamiento

Tratamiento	Control por HbA1c		Total
	Control	No control	
Metformina	21	13	34
Met + Glb	6	19	25
Total	27	32	59

χ^2 de Pearson= 8.2781, p= 0.004

Se encuentra un valor de $p= 0.004$, indicando independencia entre ambos grupos, 21 pacientes controlados para el grupo de metformina vs 6 en el grupo de la terapia combinada, 13 no controlados en el grupo de la monoterapia y 19 no controlados en el grupo de la terapia combinada (Tabla 19).

11.6.2 Asociación genotipo vs. control

Mediante el contraste de tipo de genotipo para el polimorfismo del gen *ABCC8* rs1799854 (exón 16 -3C/T) (Homocigoto C/C o no homocigoto C/C) se encontró independencia entre los genotipos con un p valor= 0.030 al evaluar control vs. no control definido por %HbA1c.

Con 22 pacientes controlados que son homocigotos CC y 15 no controlados, comparado con 7 controlados y 14 no controlados para el grupo que no es C/C. (Tabla 20).

Tabla 20. Comparación de frecuencias controlado vs no controlado de pacientes diabéticos agrupados por genotipo homocigoto CC y otro no CC para el polimorfismo del gen rs1799854 (exón 16 -3C/T)

Genotipo	Control por HbA1c		Total
	Control	No control	
Otro (C/T o T/T)	7	15	22
Homocigoto (C/C)	22	14	36
Total	29	29	58

χ^2 de Pearson= 4.6869, $p= 0.030$

Los criterios de control fueron tomados de acuerdo a lo que dicta la ADA 2019 y la guía de práctica clínica en México, con una HbA1c menor a 6.5% como paciente controlado y mayor a 6.5% como no controlado (2,4).

No existió independencia al comparar los polimorfismos del gen *ABCC8*, rs757110 (S1369A) y para *KCNJ11*, rs5219 (E23K).

11.7 Construcción de modelos predictivos: análisis multivariado

Análisis de ecuación diferencial del algoritmo múltiple.

Mediante el análisis de la relación de cambio entre estar controlado y no controlado, se define la siguiente ecuación diferencial:

$$\frac{dy}{dx} = m$$

Donde:

- dy es la diferencial de y , indicando el cambio entre control vs. no control.
- dx es la diferencial de x , que indica el cambio en la variable x , es decir, si un paciente presenta un tratamiento u otro y si tiene un genotipo C/C o presenta el alelo menor T, ya sea C/T o T/T.
- m es el cociente de ambas diferenciales.

Resolviendo la ecuación

$$dy = m dx$$

Integración de ecuación.

$$\int dy = m \int dx = mx + c$$

Al resolver, se obtiene la ecuación de la recta, indicando que la pendiente, multiplicada por la variable, más una constante, dará como resultado el valor de y .

Aplicándolo en la función logit, se puede estimar el valor de la función, mediante la constante, los coeficientes y las variables de x, por lo que únicamente habrá que encontrar el valor de p como sigue:

Aplicación en regresión logística múltiple y estimación del cálculo de probabilidad:

$$\ln\left(\frac{p}{1-p}\right) = a + (\beta_1 X_1) + (\beta_2 X_2) + \dots (\beta_n X_n)$$

$$\frac{p}{1-p} = e^{a+(\beta_1 X_1) + (\beta_2 X_2) + \dots (\beta_n X_n)}$$

$$p = e^{a+(\beta_1 X_1) + (\beta_2 X_2) + \dots (\beta_n X_n)} (1-p)$$

$$p = e^{a+(\beta_1 X_1) + (\beta_2 X_2) + \dots (\beta_n X_n)} - p e^{a+(\beta_1 X_1) + (\beta_2 X_2) + \dots (\beta_n X_n)}$$

$$p + p e^{a+(\beta_1 X_1) + (\beta_2 X_2) + \dots (\beta_n X_n)} = e^{a+(\beta_1 X_1) + (\beta_2 X_2) + \dots (\beta_n X_n)}$$

$$p(1 + e^{a+(\beta_1 X_1) + (\beta_2 X_2) + \dots (\beta_n X_n)}) = e^{a+(\beta_1 X_1) + (\beta_2 X_2) + \dots (\beta_n X_n)}$$

$$p = \frac{e^{a+(\beta_1 X_1) + (\beta_2 X_2) + \dots (\beta_n X_n)}}{1 + e^{a+(\beta_1 X_1) + (\beta_2 X_2) + \dots (\beta_n X_n)}}$$

Donde p, es la proporción de sujetos que estará controlado, a diferencia de los que no están controlados (1-p).

11.7.1 Regresión logística múltiple y cálculo de OR.

Se realizó una regresión logística múltiple ingresando las variables que de acuerdo al análisis de independencia y el valor de χ^2 resultaron ser estadísticamente diferentes:

- Tipo de tratamiento
 - Monoterapia: Metformina
 - Terapia combinada: Metformina + Glibenclamida
- Genotipo para el polimorfismo rs1799854 (exón 16 -3C/T) de *ABCC8*
 - Si es homocigoto C/C o wild type.
 - Si no es homocigoto C/C; es decir, si presenta el alelo menor, ya sea C/T o T/T.

Tabla 21. Medidas de asociación de regresión logística múltiple, ajustados por genotipo C/C o wild type para el polimorfismo del gen *ABCC8*, rs1799854 (exón 16 -3C/T) y tipo de tratamiento recibido.

```
. logistic controlhbalc ctaa b0.tratamiento2
```

Logistic regression

Log likelihood = -31.940778

Number of obs	=	56
LR chi2(2)	=	13.68
Prob > chi2	=	0.0011
Pseudo R2	=	0.1764

controlhbalc	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
ctaa	.2237418	.1460456	-2.29	0.022	.062249 .8041958
tratamiento2					
Met+G1b	5.747132	3.691642	2.72	0.006	1.631872 20.24027
_cons	1.39813	.7468214	0.63	0.530	.4907629 3.983117

Donde: ctaa: es el genotipo C/C en el polimorfismo del gen *ABCC8*, rs1799854 (exón 16 -3C/T) y tratamiento2: Es el tipo de tratamiento recibido.

Prueba de Bondad de ajuste de Hosmer y Lemeshow

```
. estat gof
```

Logistic model for controlhbalc, goodness-of-fit test

```
number of observations =      56
number of covariate patterns =      4
Pearson chi2(1) =      0.00
Prob > chi2 =      0.9956
```

Con un valor de $p = 0.9956$ en la prueba de Bondad de Ajuste de Hosmer and Lemeshow, se determina un buen ajuste del modelo logístico múltiple propuesto.

11.7.2 Cálculo de coeficientes

Para obtener los coeficientes de la regresión logística, se ingresó en STATA el código correspondiente para obtenerlos (ANEXO 1), la importancia de calcular estos coeficientes radica en que son justamente los valores que serán sustituidos en la ecuación de la función logit.

Tabla 22. Coeficientes de regresión logística múltiple, Medidas de asociación de regresión logística múltiple, ajustados por genotipo C/C o wild type para el polimorfismo del gen *ABCC8*, rs1799854 (exón 16 -3C/T) y tipo de tratamiento recibido.

```
. logistic controlhbalc ctaa b0.tratamiento2, coef
```

Logistic regression	Number of obs	=	56
	LR chi2(2)	=	13.68
	Prob > chi2	=	0.0011
Log likelihood = -31.940778	Pseudo R2	=	0.1764

controlhbalc	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
ctaa	-1.497263	.6527417	-2.29	0.022	-2.776613 - .2179125
tratamiento2					
Met+Glb	1.748701	.6423451	2.72	0.006	.4897278 3.007674
_cons	.3351353	.5341575	0.63	0.530	-.7117942 1.382065

Donde: ctaa: es el genotipo C/C en el polimorfismo del gen *ABCC8*, rs1799854 (exón 16 -3C/T) y tratamiento2: Es el tipo de tratamiento recibido.

Sustitución de variables en la ecuación de la función logit:

$$p = \frac{e^{a+(\beta_1 X_1) + (\beta_2 X_2) + \dots (\beta_n X_n)}}{1 + e^{a+(\beta_1 X_1) + (\beta_2 X_2) + \dots (\beta_n X_n)}}$$

Por lo que el modelo que predice el control de pacientes con diabetes según su genotipo para el gen *ABCC8*, rs1799854 (exón 16 -3C/T) y el tipo de tratamiento recibido, es el siguiente:

$$p = \frac{e^{0.3351 + (-1.4972(\text{genotipo})) + (1.7487 \text{ Tratamiento})}}{1 + e^{0.3351 + (-1.4972(\text{genotipo})) + (1.7487 \text{ Tratamiento})}}$$

De acuerdo al modelo obtenido, se encontró que la probabilidad de no estar controlado si se toma la terapia combinada y si se es homocigoto C/C para 16 -3C/T, es del 64.25% y si se toma metformina, la probabilidad de estar no controlado es del 23.82%.

Al sustituir la codificación de las variables en el modelo logístico múltiple, se encuentra que, si se tiene un genotipo diferente al homocigoto (C/C), es decir si se es heterocigoto (C/T) u homocigoto (T/T) y se toma la terapia combinada, la probabilidad de estar no controlado es del 88.93% y cuando se toma metformina, la probabilidad estar no controlado es del 58.29%.

Los valores para la medida de asociación se encontraron para los homocigotos C/C (OR=0.2237 IC 95%: 0.6224-0.8041; p= 0.022) y para el tratamiento de la terapia combinada metformina+ glibenclamida (OR= 5.74 IC 95%: 1.63-20.24; p=0.006), (Tabla 21).

12. DISCUSIÓN

Este estudio se enfocó en estudiar los polimorfismos del gen *ABCC8*, rs757110 (S1369A), rs1799854 (exón 16 -3C/T) y del gen *KCNJ11*, rs5219 (E23K) y su asociación con la eficacia terapéutica en pacientes con diabetes tipo 2, tratados con metformina, glibenclamida o ambas, mediante la evaluación de glucosa en ayuno (mg/dL) y Hba1c (%).

En la primera parte del análisis de este trabajo, al evaluar las frecuencias alélicas y genotípicas mediante el análisis de Hardy-Weinberg, se encontró que la población está en desequilibrio para los genotipos de los genes analizados (*ABCC8* y *KCNJ11*), lo cual podría indicar que la población estudiada no está sometida a migración, mutación o selección, sin embargo, también es posible que la muestra es lo suficientemente pequeña para demostrar diferencias mínimas entre los individuos, lo cual puede haber ocurrido con el tamaño de muestra utilizado para el análisis de este estudio (48).

En la primera parte de análisis estadístico, se encontraron diferencias estadísticas entre el grupo de pacientes que recibe metformina como monoterapia y el grupo de pacientes que recibe la terapia combinada metformina + glibenclamida, en tres parámetros.

El primer parámetro es el tiempo de tratamiento medido en años, la prueba de diferencia de medianas indica que los pacientes que toman la terapia combinada tienen menos tiempo de tratamiento que los que reciben la terapia combinada, esto como evidencia de lo que indican las guías de tratamiento tanto en Estados Unidos la ADA y en México la Guía de práctica clínica del CENETEC (2,5) en el que la primera intervención farmacológica ante el diagnóstico de diabetes es la metformina como monoterapia y ante la ausencia de metas terapéuticas con metformina en dosis límite, adicionar un segundo fármaco, en la ADA

existen varias alternativas incluso de acuerdo al estado socioeconómico del paciente, en la guía de práctica clínica del CENETEC, se recomienda usar sulfonilureas.

La glucosa en ayuno y los niveles de HbA1c que resultaron diferentes entre los grupos cuando se comparó la monoterapia con metformina y la terapia combinada metformina + glibenclamida, en las cuales, la diferencia de mayor magnitud se encontró en los pacientes que reciben la terapia combinada. Una explicación probable a esto, puede estar correlacionada con el tiempo de diagnóstico de la diabetes, a mayor tiempo, disminuye la población de células beta del páncreas, debido a un aumento inflamatorio de la fracción beta de la interleucina 1 y otras citocinas proinflamatorias que llevan a la apoptosis de la célula beta y la consecuente disminución de secreción de insulina (49). Sin embargo, al realizar un análisis lineal simple y después de construir una matriz de correlación entre el tiempo y los valores de HbA1c y glucosa en ayuno, no se encontró correlación entre estos biomarcadores y el tiempo de tratamiento de la diabetes, lo cual no concuerda con los aspectos teóricos de la base inflamatoria e inmunológica que explica la pérdida de células beta, aunque observar dicha correlación no sería estrictamente causal, debido a que existen múltiples factores que pudieran estar interviniendo para obtener esta diferencia clínica y estadística, ya que más del 75% de los pacientes que reciben la terapia combinada no están en control glucémico al medir los parámetros de glucosa en ayuno y HbA1c, comparando con los que reciben la terapia combinada en los que el 50% se encuentra bajo control glucémico de acuerdo a los criterios de control de las guías de la ADA y la GPC (2, 5).

Este estudio no es el primero en ser realizado para analizar variantes alélicas en sujetos diabéticos mexicanos para rs757110 (S1369A) y rs1799854 (16 -3C/T) para el gen *ABCC8* y rs5219 (E23K) para el gen *KCNJ11*. En un estudio realizado por Castelán et al (50) donde fueron analizados 454 pacientes, no se encontró asociación estadística entre los valores de HbA1c y glucosa en ayuno al evaluar por genotipo a los polimorfismos rs757110 (S1369A) de *ABCC8* y rs5219 (E23K) de *KCNJ11*, sugiriendo que no hay asociación entre un buen control o mal control glucémico en pacientes diabéticos tipo 2 tratados con sulfonilureas y el genotipo analizado, de manera similar, en los resultados obtenidos en el presente estudio, no se encontró asociación estadística al comparar valores de glucosa en ayuno y

HbA1c tomadas como variables cuantitativas continuas, en la población (Tabla 10 y 11) con los genotipos para el polimorfismo rs757110 (S1369A) de *ABCC8* y rs5219 (E23K) de *KCNJ11*, aunque los valores más bajos de estos biomarcadores fueron los encontrados para los pacientes que tenían el genotipo heterocigoto con el alelo menor (A/C) y para el homocigo (C/C) para rs757110 (S1369A) y para glucosa en ayuno en los genotipos (C/T) y (T/T) de rs5219 (E23K), (Tabla 11). Hallazgos similares son los que se encontraron en el trabajo de Sánchez-Ibarra et al (38), donde se argumenta que la presencia del alelo menor para rs757110 (S1369A) y rs5219 (E23K), conllevan a una sustancial reducción de la HbA1c en pacientes diabéticos que reciben sulfonilureas. De manera similar, otros estudios han encontrado resultados que muestran asociación estadística con los valores de HbA1c y glucosa en ayuno en pacientes diabéticos tratados con sulfonilureas.

Las frecuencias encontradas en este estudio respecto al polimorfismo rs757110 (S1369A) y rs5219 (E23K), de *ABCC8* y *KCNJ11* respectivamente, no resultan diferentes al compararlas con las frecuencias encontradas en otros estudios realizados en población mexicana; para el caso de rs757110 (S1369), los datos encontrados para los alelos A y C, no difieren con gran variación con los encontrados por Castelán y cols (50) con frecuencias reportadas para los pacientes diabéticos con buen control y tampoco para el caso de diabéticos en mal control, las cuales no encontraron asociación estadística con un mal control o un buen control glucémico medido por HbA1c en pacientes tratados con sulfonilureas, mientras que en el estudio realizado por Sánchez Ibarra et al (51) la frecuencia tampoco fue diferente para el polimorfismo rs757110 (S1369A) de *ABCC8* y rs5219 (E23K) de *KCNJ11*.

Para el polimorfismo del gen *ABCC8*, rs1799854 (exón 16 -3C/T), ha sido estudiada su distribución de frecuencia en pacientes diabéticos mexicanos (46), aunque no ha sido estudiada su asociación con la eficacia terapéutica en pacientes diabéticos bajo tratamiento con sulfonilureas, pero si en otras poblaciones del mundo, en las que ha sido demostrado que existe una reducción de la secreción de insulina en los pacientes que son portadores del alelo menor (34) y de igual forma, existe asociación con diabetes tipo 2 y pacientes que son genotipo (T/T) para el polimorfismo del gen *ABCC8*, rs1799854 (exón 16 -3C/T) en población caucásica (34, 37) al igual que con la susceptibilidad a diabetes tipo 2 (39).

Los resultados obtenidos en este estudio, al comparar por genotipo (C/C, C/T y T/T) mediante la prueba de Kruskal-Wallis (tabla 9), no mostró diferencia al evaluar biomarcadores como glucosa, HbA1c y perfil lipídico. Aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas al evaluar la glucosa en ayuno y HbA1c, se observa que los valores para la mediana de glucosa en ayuno y HbA1c más altos, se encuentran en los individuos que son portadores del alelo menor (CT y TT), resultados con los que es posible inferir que la presencia del alelo T es un factor de riesgo para el no control glucémico de los pacientes diabéticos tipo 2 tratados con sulfonilureas.

Es posible que la falta de significancia estadística en nuestro estudio de asociación para los polimorfismos del gen *ABCC8*, (rs1799854 y rs757110) y *KCNJ11*, rs5219 (E23K) haya sido resultado de un error tipo II de la investigación, debido al limitado tamaño de la muestra analizado de manera preliminar de este trabajo.

En una segunda parte del análisis estadístico en la que se agrupó a los pacientes por tipo de tratamiento (monoterapia y terapia combinada) para cada genotipo, se encontró diferencia estadísticamente significativa para los valores de glucosa en ayuno en aquellos pacientes que reciben metformina como monoterapia agrupados por genotipo para el polimorfismo del gen *ABCC8*, rs757110 (S1369A) y en el análisis post hoc (Tabla 16), se encontró que el grupo diferente es el heterocigoto (A/G), determinando que los valores más bajos de glucosa en ayuno se presentan en aquellos pacientes que presentan dicho genotipo, estos resultados no están del todo en contradicción con los encontrados por Xu et al. (34), ya que la presencia del alelo menor, conlleva a una mayor susceptibilidad a padecer diabetes, los resultados aquí mostrados indicaron que la mediana más alta de glucosa en ayuno (mg/dL) y HbA1c (%) son mayores para el genotipo A/A, sin embargo este grupo de pacientes es el que tenía la monoterapia con metformina como tratamiento y al comparar los pacientes con el genotipo (A/G) que reciben la terapia combinada, se encontró que los pacientes que reciben la monoterapia tienen niveles significativamente más bajos de glucosa en ayuno; aún así, al analizar los 3 diferentes genotipos (A/A, A/G y G/G) en el grupo de terapia combinada para el polimorfismo rs757110 (S1369A), no se encontró diferencia estadística entre los niveles de glucosa en ayuno y HbA1c, además se observa que los pacientes de este

grupo (terapia combinada), en los portadores del genotipo wild type (A/A), presentan la mediana de valores más bajos para glucosa en ayuno y HbA1c respecto a los genotipos con el alelo menor (G), (Tabla 15), este análisis corresponde con lo encontrado por Xu et al (34), pero no con lo reportado por Sakamoto et al y Barroso et al.(35, 36) en los que el alelo A es de riesgo para desarrollar diabetes tipo 2; sin embargo, los resultados de este estudio y los reportados por Xu et al. indican que la presencia del alelo menor (G), conlleva a una reducción de la respuesta de glibenclamida y glicazida respectivamente.

Los resultados aquí mostrados se encuentran en total contradicción a lo encontrado previamente, ya que no se encontró significancia estadística en la asociación con la eficacia terapéutica para el polimorfismo rs757110 (S1369A) de *ABCC8* y (rs5219) de *KCNJ11* lo cual puede ser explicado por el tamaño de la muestra, ya que son aún menos pacientes los que reciben la terapia combinada, aproximadamente el 30% de la muestra estudiada y esto conlleva a que estadísticamente la distribución de los valores, medianas y rangos, sean determinadas por pocos individuos, llevando así a obtener un rango muy amplio de distribución en el que la diferencia estadística no será posible mostrar hasta que el tamaño de la muestra sea el calculado y los intervalos sean los suficientemente estrechos para determinar si hay diferencia o no, lo cual puede ser logrado con el análisis del cálculo del tamaño de la muestra inicial.

Para el caso de los pacientes con el polimorfismo rs1799854 (exón 16 -3C/T) de *ABCC8*, aunque no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los valores de los biomarcadores analizados como variables cuantitativas continuas, se observa que para el grupo de la terapia combinada, los valores de la mediana de la glucosa en ayuno y HbA1c más altos, los tienen aquellos pacientes con el alelo menor (C/T y T/T), lo cual no ocurre con los pacientes que reciben la monoterapia con metformina, en la que los valores de HbA1c y glucosa en ayuno, no son tan distintos entre los pacientes al ser agrupados por genotipo. Aunque previamente se ha comentado el problema del tamaño de la muestra para la significancia estadística, es posible inferir con los datos obtenidos y los reportados en otras poblaciones como en un estudio en población cacuásica realizado por Nikolac et al (38), en las que en pacientes diabéticos tipo 2, para el polimorfismo rs1799854 (16 -3C/T) de *ABCC8*,

la presencia del alelo T, está asociado con un mal control medido por HbA1c y en otros reportes como en los de Xu et al, Yokoi et al y Gonen et al. se ha evidenciado que la presencia del alelo menor (T) puede conllevar a un riesgo de tener diabetes tipo 2 en mal control glucémico, específicamente en pacientes que reciben sulfonilureas como tratamiento (34, 37, 39).

Finalmente y como un esfuerzo y propuesta para hacer que el tamaño de nuestra muestra no sea una limitante en este trabajo, se realizó un análisis múltiple con una regresión logística, encontrando diferencia en la frecuencia de pacientes controlados por HbA1c, al ser agrupados por tipo de tratamiento, si recibían monoterapia o la terapia combinada, siendo más frecuentes y estadísticamente diferentes los casos de no control en el grupo de la terapia combinada (tabla 19) y de igual manera, al realizar los análisis de frecuencias mediante χ^2 , se encontró diferencia solo para el polimorfismo rs1799854 (exón 16 -3C/T) de *ABCC8*, en el que la frecuencia de pacientes controlados de acuerdo a HbA1c fue con los que presentaban el genotipo C/C a diferencia de los que presentaban el alelo menor (C/T o T/T), lo cual se comprobó al realizar el análisis agrupando a los pacientes por homocigotos (C/C) y no homocigotos (C/C) que incluía a los genotipos (C/T y T/T), en el cual, la frecuencia de los pacientes no controlados mediante el criterio de HbA1c, era mayor en el grupo homocigoto (C/C) comparado con los que eran heterocigotos (C/T) y homocigotos (T/T) (Tabla 21). Realizado el análisis bivariado, se ingresaron las variables al modelo logístico ajustado por genotipo y tipo de tratamiento como variables independientes y como predicha la variable control o no control de acuerdo a HbA1c, encontrando significancia estadística en el modelo ajustado por dichas variables, con lo que fue posible construir un algoritmo basado en la función logit que puede predecir la probabilidad que tiene un paciente de este estudio de estar controlado o no controlado, de acuerdo al tipo de tratamiento que recibe y al genotipo que tiene, por lo menos para el polimorfismo rs1799854 (exón 16 -3C/T) del gen *ABCC8*, encontrando que la probabilidad de estar no controlado si se es portador del alelo mutado (T) para rs1799854 (exón 16-3C/T) y se toma la terapia combinada, es hasta 30% mayor que si se tiene el mismo genotipo pero se toma metformina y de forma matemática, la probabilidad de no estar controlado aunque se tome la terapia combinada

pero se tiene el genotipo wild type para rs1799854 (exón 16 -3C/T) es hasta 24% menor que si se tiene el alelo menor, sin mencionar que si se toma metformina, dicha probabilidad es hasta 65% menor, comparado con los pacientes que toman la terapia combinada y son portadores del alelo menor (T) para rs1799854 (exón 16 -3C/T) del gen *ABCC8*, que concuerdan con los resultados de Nikolac et al (38), ya que en este estudio, también se encontró al alelo menor (T) como factor de riesgo para tener un mal control glucémico medido por HbA1c (%) en pacientes con diabetes tipo 2.

12.1 Limitaciones del estudio.

A continuación, se enumeran las limitaciones de la primera parte de este estudio:

1. El tamaño de la muestra es pequeño (85) comparado con la muestra calculada, además, únicamente hay 7 individuos que tienen el genotipo TT para el polimorfismo 16 -3C/T y no fue posible realizar análisis bivariados o multivariados para ese genotipo específicamente.
2. Los genes no explican al 100% la eficacia terapéutica en tratamiento para diabetes mellitus debido a que es una enfermedad de etiología multifactorial y dichas variables como alimentación, ejercicio, nivel socioeconómico etc. No están siendo evaluadas en este estudio, las cuales podrían repercutir importantemente en los niveles de glucosa en ayuno y HbA1c.
3. El número de pacientes del grupo que toman Glibenclamida, que es el ideal para el análisis de los polimorfismos estudiados es hasta ahora nulo, ninguno de los pacientes capturados hasta el momento recibe glibenclamida como monoterapia y los análisis fueron realizados con los pacientes que toman glibenclamida en forma combinada con metformina, esto pudiera ocasionar un sesgo, debido a que no es posible determinar si el efecto es debido a un fármaco u otro.

4. El número de pacientes que toman metformina + glibenclamida es menor comparado con el grupo que recibe la terapia combinada. Esto limita los análisis de variables forma cuantitativa, ya que la muestra es pequeña, los rangos de distribución de las variables son anchos de manera inversamente proporcional.

13. CONCLUSIÓN

Este estudio representa un hallazgo importante y es el primero en su clase en proponer un análisis multivariado con fines predictivos y con hallazgos estadísticamente significativos, para estimar la probabilidad de control definida por niveles de HbA1c y el tratamiento con metformina o metformina + glibenclamida y el polimorfismo del gen *ABCC8*, rs1799854 (exón 16 -3C/T), dicho análisis pudiera ser completado con una muestra más grande e incluso mejorado con la adición del análisis de otros polimorfismos de genes para otros fármacos, como la metformina y sus transportadores, los citocromos hepáticos que metabolizan sulfonilureas etc. haciendo uso del perfilado de pacientes con variables clínicas y genéticas con fines predictivos, pudiendo representar un avance grande para la terapéutica de la diabetes en pacientes mexicanos e incluso, a nivel mundial.

Aún es necesario estudiar un mayor número de población para determinar si existe diferencia estadística entre las variables agrupando a los pacientes por polimorfismo, aunque existen polimorfismos como es el caso del polimorfismo del gen *ABCC8*, rs1799854 (exón 16 -3C/T), en el que ya existe evidencia publicada en otros trabajos y que en este estudio hemos encontrado resultados similares, mostrando que de los polimorfismos analizados, específicamente rs1799854 (exón 16 -3C/T), puede conllevar a un riesgo importante de padecer diabetes y de igual manera, tener la enfermedad no controlada desde el punto de vista glucémico, medido por glucosa en ayuno y HbA1c.

14. REFERENCIAS

1. https://www.who.int/topics/diabetes_mellitus/es/
2. American Diabetes Association Standards of medical care in diabetes-2019. Diabetes Care Volume 42, Supplement 1, January 2019.
3. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. Eight edition 2017.
4. Secretaría de Salud; Instituto Nacional de Salud Pública (2019). Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016. Informe final de resultados.
5. Diagnóstico, metas de control ambulatorio y referencia oportuna de prediabetes y diabetes mellitus tipo 2 en adultos en el primer nivel de atención. Guía de Referencia Rápida. Ciudad de México: CENETEC; 2012 [13/03/2019]. Disponible en:<http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/SS-093-08/RR.pdf>
6. Tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2 en el primer nivel de Atención. México: Instituto Mexicano del Seguro Social, 08/07/2014.
7. Rodríguez-Rivera NS y cols. (2017) Hipoglucemiantes orales para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2. *Rev Hosp Jua Mex*, 84(4): 203-211
8. Anexo estadístico 2010-2016. CONEVAL. Cuadro 1: Medición de pobreza 2010-2016 en México.
9. Drug details Micromedex. Metformin. (2019). Disponible en: <https://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch/ssl/true>. Consultado:10 octubre 2019
10. Ramos-Peñañiel CO, Santoyo-Sánchez A, Olarte- Carrillo I, Queipo-García GE y col. (2015). Metformina: un arma noble para tiempos más civilizados. *Med Int Méx*;31:719-732.
11. Drug details Micromedex. Glyburide. (2019) Disponible en: <https://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch/ssl/true> Consultado:10 octubre 2019.
12. Flores-Leal NH, Rubio-Guerra AF, Huerta-Ramírez S. (2011). Comparación del efecto de glibenclamida y repaglinida en el índice tobillo-brazo en pacientes diabéticos tipo 2 normotensos. *Med Int Méx*;27(6):546-551.
13. Drug details Micromedex. Pioglitazone. (2019) Disponible en: <https://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch/ssl/true> Consultado:11 octubre 2019.
14. Drug details Micromedex. Linagliptin. (2019) Disponible en: <https://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch/ssl/true> Consultado:15 octubre 2019.

15. Eriksson J, Bodegard J, Nathanson D, Thuresson M, Nystrom T, Norhammar A. (2016). Sulphonylurea compared to DPP-4 inhibitors in combination with metformin carries increased risk of severe hypoglycemia, cardiovascular events, and all-cause mortality. *Diabetes research and clinical practice* 117. 39-47.
16. Drug details Micromedex. Dapaglifozine. (2019) Disponible en: <https://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch/ssl/true> Consultado:15 octubre 2019.
17. Drug details Micromedex. Liraglutide. (2019) Disponible en: <https://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch/ssl/true> Consultado:15 octubre 2019.
18. Schlender L, Martóinez Y, Adenji C et al. (2017). Efficacy and safety of metformin in the management of type 2 diabetes mellitus in older adults: a systematic review for the development of recommendations to reduce potentially inappropriate prescribing. *BMC Geriatrics*, 17(Suppl 1):227.
19. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. (2006). Glycemic Durability of Rosiglitazone, Metformin, or Glyburide Monotherapy. *N Engl J Med*; 355(23):2427-2443.
20. Garber AJ, Donovan DS Jr, Dandona P, et al. (2003). Efficacy of glyburide/metformin tablets compared with initial monotherapy in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*; 88(8):3598-3604.
21. Tosi F, Muggeo M, Brun E, et al. (2003). Combination treatment with metformin and glibenclamide versus single-drug therapies in type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, comparative study. *Metabolism*; 52(7):862-867.
22. Hambroek et al. (2002). Glibenclamide binding to sulphonylurea receptor subtypes: Dependence on adenine nucleotides. *British Journal of Pharmacology*, 136, 995-1004.
23. Ningning Li et al. (2017). Structure of a Pancreatic ATP-Sensitive Potassium Channel. *Cell*, 168, 101-110.
24. Mohammad Fatehi et al. (2017). The mechano-sensitivity of cardiac ATP-sensitive potassium channels is mediated by intrinsic MgATPase activity. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 108 34–41.
25. Anna L. Gloyn. (2006). Et al. Mutations in the Genes Encoding the Pancreatic Beta-Cell K_{ATP} Channel Subunits Kir6.2 (KCNJ11) and SUR1 (ABCC8) in Diabetes Mellitus and Hyperinsulinism. *Human Mutation* 27 (3), 220-231.

26. Michael Dabrowski. (2004). Mapping the architecture of the ATP-binding site of the KATP channel subunit Kir6.2. *J Physiol* 557.2 pp 347–354.
27. Dimitry A. Chistiakov et. Al. (2010). Replication of association between polymorphisms of the pancreatic ATP-sensitive potassium channel and susceptibility to type 2 diabetes in two Russian urban populations *Cent. Eur. J. Biol.* 5(1). Pp 67–77.
28. Christina L Aquilante. (2010). Sulfonylurea pharmacogenomics in Type 2 diabetes: the influence of drug target and diabetes risk polymorphisms. *Expert Rev Cardiovasc Ther* ; 8(3): 359–372.
29. Sarah E. Flanagan. (2009) Update of Mutations in the Genes Encoding the Pancreatic Beta-Cell KATP Channel Subunits Kir6.2 (KCNJ11) and Sulfonylurea Receptor 1 (ABCC8) in Diabetes Mellitus and Hyperinsulinism. *HUMAN MUTATION*, Vol. 30, No. 2, 170–180.
30. Fatehi M and cols. (2012) The ATP-Sensitive K⁺ Channel ABCC8 S1369A Type 2 Diabetes Risk Variant Increases MgATPase Activity. *DIABETES*, VOL. 61, JANUARY
31. Song et al. (2017) KCNJ11, ABCC8 and TCF7L2 polymorphisms and the response to sulfonylurea treatment in patients with type 2 diabetes: a bioinformatics assessment. *BMC Medical Genetics* 18:64 DOI 10.1186/s12881-017-0422-7.
32. Sato, Watanabe, Genma, Takeuchi, Maekawa & Nakamura. (2010) ABCC8 polymorphism (Ser1369Ala): influence on severe hypoglycemia due to sulfonylureas. *Pharmacogenomics* 11(12), 1743–1750.
33. G. Sesti and M.L Hribal. (2006) Pharmacogenetics in Type 2 Diabetes: Polymorphisms in Candidate Genes Affecting Responses to Antidiabetic Oral Treatment. *Current Pharmacogenomics*, 4, 69-78 69.
34. Xu H, Murray M, McLachlan AJ. (2009) Influence of Genetic Polymorphisms on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Sulfonylurea Drugs. *Current Drug Metabolism*, 10, 643-658.

35. Barroso, I., Luan, J.A., Middelberg, R.P., Harding, A.H., Franks, P.W., Jakes, R.W., Wareham, N.J., (2003). Candidate gene association study in type 2 diabetes indicates a role for genes involved in β -cell function as well as insulin action. *PLoS Biology* 1 (1), e20.
36. Sakamoto Y et al. (2007). SNPs in the KCNJ11-ABCC8 gene locus are associated with type 2 diabetes and blood pressure levels in the Japanese population. *J Hum Genet* 52:781–793.
37. Yokoi N et al. (2006) Association Studies of Variants in the Genes Involved in Pancreatic β -Cell Function in Type 2 Diabetes in Japanese Subjects. *DIABETES*, VOL. 55.
38. Nikolac N. (2009) Metabolic Control in Type 2 Diabetes Is Associated with Sulfonylurea Receptor-1 (SUR-1) but Not with KCNJ11 Polymorphisms. *Archives of Medical Research* 40 387-392
39. Gonen M et al (2012) Effects of Single Nucleotide Polymorphisms in KATP Channel Genes on Type 2 Diabetes in a Turkish Population. *Archives of Medical Research* 43 317-323.
40. Maatharoo K, Arora P, Bhanwer A.J.S. (2013) Association of adiponectin (AdipoQ) and sulphonylurea receptor (ABCC8) gene polymorphisms with Type 2 Diabetes in North Indian population of Punjab. *Gene* 527 228–234.
41. Odgerel Z et al (2012) Genetic variants in potassium channels are associated with type 2 diabetes in a Mongolian population. *Journal of Diabetes* 4 238–242.
42. Florez JC. Et al (2004) Haplotype Structure and Genotype-Phenotype Correlations of the Sulfonylurea Receptor and the Islet ATP-Sensitive Potassium Channel Gene Region. *DIABETES*, VOL. 53.
43. Van Dam R.M, Hoebee B, Seidell J.C et al (2005) Common variants in the ATP-sensitive K⁺ channel genes *KCNJ11* (*Kir6.2*) and *ABCC8* (*SUR1*) in relation to glucose intolerance: population-based studies and meta-analyses. *Diabetes UK. Diabetic Medicine* 22, 590–598.

44. Rodríguez Rivera N y cols. (2019). Frecuencia de los polimorfismos E23K (*KCNJ11*) y R1273R (*ABCC8*) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: asociación del control glucémico en pacientes tratados con hipoglucemiantes orales. *Rev Hosp Jua Mex* ; 86(1): 17-25.
45. Mónica Carmen Gómez Alonso (2017). Estudio de asociación de polimorfismos de los genes HHEX, HNF4a, KCNJ11, PPARg, CDKN2A/CDKN2B, SLC30A8, CDC123/CAMKID, ABCA1, TCF7L2 y SLC16A11 al desarrollo de diabetes tipo 2 en población adulta del municipio de Chimalhuacan. UNAM. Maestría y doctorado en ciencias bioquímicas.
46. Rodríguez Rivera N. et al (2017) Identification of genetic variants in pharmacogenetic genes associated with type 2 diabetes in a Mexican-Mestizo population. *BIOMEDICAL REPORTS* 7: 21-28.
47. An Introduction to Medical Statistics (Oxford Medical Publications) J. Martin Bland OUP Oxford; Edición: 3
48. <http://atlasgeneticsoncology.org/Educ/HardySp.html>
49. Miriam Cnop et al (2005). Mechanisms of Pancreatic-Cell Death in Type 1 and Type 2 Diabetes Many Differences, Few Similarities. *DIABETES*, VOL. 54, SUPPLEMENT.
50. Castelán Martínez et al (2018). CYP2C9*3 gene variant contributes independently to glycaemic control in patients with type 2 diabetes treated with glibenclamide. *J Clin Pharm T* © John Wiley & Sons Ltd her.;43:768–774.
51. Sanchez-Ibarra HE, Reyes-Cortes LM, Jiang X-L, Luna-Aguirre CM, Aguirre-Trevino D, Morales-Alvarado IA, Leon- Cachon RB, Lavalle-Gonzalez F, Morcos F and Barrera-Saldaña HA (2018) Genotypic and Phenotypic Factors Influencing Drug Response in Mexican Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Front. Pharmacol.* 9:320. doi: 10.3389/fphar.2018.00320.

15. ANEXOS

15.1 ANEXO 1. CÓDIGO PARA ANÁLISIS ESTADÍSTICO EN STATA

- **** ANÁLISIS DE DATOS ****
- Programación en STATA.
- **Cambio a minusculas**
- rename*,lower

- *****Definir variables de agrupación**
- Sexo*
- label define sexo 1"Mujer" 2"Hombre"
- label value sexo sexo

- Edad *

- label define edaddicotómica 0"<55años" 1">55 años"
- label value edaddicotómica edaddicotómica

- Obesidad y sobrepeso *
- label define oms 0"Infra peso" 1"Normopeso" 2"Sobrepeso" 3"Obesidad I" 4"Obesidad II" 5"O morbida"
- label value oms oms

- **** Control TA ****
- label define controlta 0"Control" 1"No control"
- label value controlta controlta

- *** TRATAMIENTO ***
- label define tratamiento 0"Met" 1"Met+Glb" 2"Glb"
- label value tratamiento tratamiento

- ** Monoterapia vs Terapia combinada **
- label define tratamiento2 0"Met" 1"Met+Glb"
- label value tratamiento2 tratamiento2

- ** Complicaciones **
- label define complicaciones 0"Sin comp" 1"Con comp"
- label value complicaciones complicaciones

- ** CONTROL VARIABLES BIOQUÍMICAS **

- *Glucosa*
- label define controlglucosa 0"Control" 1"No control"
- label value controlglucosa controlglucosa

- *Colesterol*
- label define controlcoltot 0"Control" 1"No control"
- label value controlcoltot controlcoltot

- *TAG*
- label define controltag 0"Control" 1"No control"
- label value controltag controltag

- *HbA1c*
- label define controlhba1c 0"Control" 1"No control"
- label value controlhba1c controlhba1c

- *Hipoglucemia*
- label define hipoglucemia 0"No" 1"Si"
- label value hipoglucemia hipoglucemia

- ***** ANÁLISIS ESTADÍSTICO *****
- *** CARÁCTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN*****

- *** Definición de normalidad ***
- swilk sexo edad imc tasistólica tadiastólica tiempodetratamiento glucosa colesteroltotal hdl tag hba1c
- sum sexo edad imc tasistólica tadiastólica tiempodetratamiento glucosa colesteroltotal hdl tag hba1c

- *** DEFINICIÓN DE POLIMORFISMOS HOMÓCIGOS Y HETERÓCIGOS ***
- *Genotipos*

- *****E23K*****
- ***Homócigo CC***
- label define e23kcc 0"Otro" 1"HOM CC"
- label value e23kcc e23kcc

- ***Heterócigo CT***
- label define e23kct 0"HOM" 1"HET CT"
- label value e23kct e23kct

- ***Homócigo TT***
- label define e23ktt 0"Otro" 1"HOM TT"
- label value e23ktt e23ktt

- ***** Exón 33 S1369A *****
- **Homócigo AA**
- label define s1369aaa 0"Otro" 1"HOM AA"
- label value s1369aaa s1369aaa

- ** Heterócigo AC **
- label define s1369aac 0"Otro" 1"HET AC"
- label value s1369aac s1369aac

- ** Homócigo CC **
- label define a1369acc 0"Otro" 1"HOM CC"
- label value a1369acc a1369acc

- *** 16 (-3C/T)
- **Homócigo CC**
- label define ctaa 0"Otro" 1"HOM CC"
- label value ctaa ctaa

- ** Heterócigo CT **
- label define ctag 0"Otro" 1"HET CT"
- label value ctag ctag

- ** Homócigo TT **
- label define ctgg 0"Otro" 1"HOM TT"
- label value ctgg ctgg

- swilk glucosa if 1==tratamiento
- ttest glucosa, by(tratamiento2)
- ranksum glucosa, by(tratamiento2)

- *** Equilibrio de Hardy-Weinberg ***
- ***Cálculo manual***

- ***** Comparación de variables por grupo de tratamiento*****
- ***EDAD***
- sum edad if tratamiento2==0, d
- sum edad if tratamiento2==1, d

- prueba de normalidad*
 - swilk edad if tratamiento2==0
 - swilk edad if tratamiento2==1
-
- **Contraste de hipótesis edad**
 - ttest edad, by(tratamiento2)
-
- **** Tiempo de tratamiento ****
-
- sum tiempodetratamiento if tratamiento2==0, d
 - sum tiempodetratamiento if tratamiento2==1, d
-
- prueba de normalidad*
 - swilk tiempodetratamiento if tratamiento2==0
 - swilk tiempodetratamiento if tratamiento2==1
-
- ** Prueba de hipótesis U de Mann Whitney**
 - ranksum tiempodetratamiento, by(tratamiento2)
-
- *** IMC ****
 - sum imc if tratamiento2==0, d
 - sum imc if tratamiento2==1, d
-
- *** Prueba de normalidad ***
 - swilk imc if tratamiento2==0
 - swilk imc if tratamiento2==1
-
- ** Prueba de hipótesis U de Mann Whitney**
 - ranksum imc, by(tratamiento2)
-
- **** GLUCOSA ****
 - sum glucosa if tratamiento2==0, d
 - sum glucosa if tratamiento2==1, d
-
- *** Prueba de normalidad ***
 - swilk glucosa if tratamiento2==0
 - swilk glucosa if tratamiento2==1

- ** Prueba de hipótesis U de Mann Whitney***
- ranksum glucosa, by(tratamiento2)

- **** Hba1c ****
- sum hba1c if tratamiento2==0, d
- sum hba1c if tratamiento2==1, d

- *** Prueba de normalidad ***
- swilk hba1c if tratamiento2==0
- swilk hba1c if tratamiento2==1

- ** Prueba de hipótesis U de Mann Whitney***
- ranksum hba1c, by(tratamiento2)

- ***** COLESTEROL TOTAL *****
- sum colesteroltotal if tratamiento2==0, d
- sum colesteroltotal if tratamiento2==1, d

- *** Prueba de normalidad ***
- swilk colesteroltotal if tratamiento2==0
- swilk colesteroltotal if tratamiento2==1

- ** Prueba de hipótesis U de Mann Whitney***
- ranksum colesteroltotal, by(tratamiento2)

- ***** HDL *****
- sum hdl if tratamiento2==0, d
- sum hdl if tratamiento2==1, d

- *** Prueba de normalidad ***
- swilk hdl if tratamiento2==0
- swilk hdl if tratamiento2==1

- ** Prueba de hipótesis U de Mann Whitney***
- ranksum hdl, by(tratamiento2)

- *** LDL ****

- sum ldl if tratamiento2==0, d
 - sum ldl if tratamiento2==1, d
-
- *** Prueba de normalidad ***
 - swilk ldl if tratamiento2==0
 - swilk ldl if tratamiento2==1
-
- ** Prueba de hipótesis T de Student***
 - ttest ldl, by(tratamiento2)
-
- **** TAG ****
 - sum tag if tratamiento2==0, d
 - sum tag if tratamiento2==1, d
-
- *** Prueba de normalidad ***
 - swilk tag if tratamiento2==0
 - swilk tag if tratamiento2==1
-
- ** Prueba de hipótesis U de Mann Whitney***
 - ranksum tag, by(tratamiento2)
-
- **** Influencia de genotipos en control de glucosa y HbA1c*****
-
- Ddefinición de grupos***
 - ** E23K ***
 - label define e23kg 1"CC" 2"CT" 3"CT"
 - label value e23kg e23kg
-
- ** S1369A ****
 - label define s1369ag 1"AA" 2"AC" 3"CC"
 - label value s1369ag s1369ag
-
- *** 16 -3C/T ***
 - label define ctg 1"AA" 2"AG" 3"GG"
 - label value ctg ctg
-
- **** Genotipos y variables clínicas ****
 - *** 16 -3C/T ***

- *** EDAD *****
 - sum edad if ctg==1, d
 - sum edad if ctg==2, d
 - sum edad if ctg==3, d
 - prueba de normalidad*
 - swilk edad if ctg==1
 - swilk edad if ctg==2
 - swilk edad if ctg==3
-
- **Contraste de hipótesis edad ANOVA**
 - oneway edad ctg, tab bon
-
- *** Tiempo de tratamiento *****
 - sum tiempodetratamiento if ctg==1, d
 - sum tiempodetratamiento if ctg==2, d
 - sum tiempodetratamiento if ctg==3, d
-
- prueba de normalidad*
 - swilk tiempodetratamiento if ctg==1
 - swilk tiempodetratamiento if ctg==2
 - swilk tiempodetratamiento if ctg==3
-
- **Contraste de hipótesis edad Kruskal-Wallis**
 - kwallis tiempodetratamiento, by(ctg)
-
- ***** IMC *****
 - sum imc if ctg==1, d
 - sum imc if ctg==2, d
 - sum imc if ctg==3, d
-
- prueba de normalidad*
 - swilk imc if ctg==1
 - swilk imc if ctg==2
 - swilk imc if ctg==3
-
- **Contraste de hipótesis edad Kruskal-Wallis**
 - kwallis imc, by(ctg)

- **** Glucosa ****
- sum glucosa if ctg==1, d
- sum glucosa if ctg==2, d
- sum glucosa if ctg==3, d
-
- prueba de normalidad*
- swilk glucosa if ctg==1
- swilk glucosa if ctg==2
- swilk glucosa if ctg==3

- **Contraste de hipótesis edad Kruskal-Wallis**
- kwallis glucosa, by(ctg)

- ***** HbA1c *****
- sum hba1c if ctg==1, d
- sum hba1c if ctg==2, d
- sum hba1c if ctg==3, d

- prueba de normalidad*
- swilk hba1c if ctg==1
- swilk hba1c if ctg==2
- swilk hba1c if ctg==3

- **Contraste de hipótesis edad Kruskal-Wallis**
- kwallis hba1c, by(ctg)

- **** Colesterol LDL ****
- sum colesteroltotal if ctg==1, d
- sum colesteroltotal if ctg==2, d
- sum colesteroltotal if ctg==3, d

- prueba de normalidad*
- swilk colesteroltotal if ctg==1
- swilk colesteroltotal if ctg==2
- swilk colesteroltotal if ctg==3

- **Contraste de hipótesis edad ANOVA**
- oneway colesteroltotal ctg, tab bon

- **** Colesterol HDL ***
 - sum hdl if ctg==1, d
 - sum hdl if ctg==2, d
 - sum hdl if ctg==3, d
-
- prueba de normalidad*
 - swilk hdl if ctg==1
 - swilk hdl if ctg==2
 - swilk hdl if ctg==3
-
- **Contraste de hipótesis edad Kruskal-Wallis**
 - kwallis hdl, by(ctg)
-
- ***** Colesterol LDL *****
-
- sum ldl if ctg==1, d
 - sum ldl if ctg==2, d
 - sum ldl if ctg==3, d
 - prueba de normalidad*
 - swilk ldl if ctg==1
 - swilk ldl if ctg==2
 - swilk ldl if ctg==3
-
- **Contraste de hipótesis edad Kruskal-Wallis**
 - kwallis ldl, by(ctg)
-
- *** TAG ****
-
- sum tag if ctg==1, d
 - sum tag if ctg==2, d
 - sum tag if ctg==3, d
 - prueba de normalidad*
 - swilk tag if ctg==1
 - swilk tag if ctg==2
 - swilk tag if ctg==3
-
- **Contraste de hipótesis edad Kruskal-Wallis**
 - kwallis tag, by(ctg)

- **** S1369A ****

- *** EDAD *****
- sum edad if s1369ag==1, d
- sum edad if s1369ag==2, d
- sum edad if s1369ag==3, d

- prueba de normalidad*
- swilk edad if s1369ag==1
- swilk edad if s1369ag==2
- swilk edad if s1369ag==3

- **Contraste de hipótesis edad ANOVA**
- oneway edad s1369ag, tab bon

- *** Tiempo de tratamiento *****

- sum tiempodetratamiento if s1369ag==1, d
- sum tiempodetratamiento if s1369ag==2, d
- sum tiempodetratamiento if s1369ag==3, d

- prueba de normalidad*
- swilk tiempodetratamiento if s1369ag==1
- swilk tiempodetratamiento if s1369ag==2
- swilk tiempodetratamiento if s1369ag==3

- **Contraste de hipótesis edad Kruskal-Wallis**
- kwallis tiempodetratamiento, by(s1369ag)

- ***** IMC *****
- sum imc if s1369ag==1, d
- sum imc if s1369ag==2, d
- sum imc if s1369ag==3, d

- prueba de normalidad*
- swilk imc if s1369ag==1
- swilk imc if s1369ag==2
- swilk imc if s1369ag==3

- ****Contraste te hipótesis edad Kruskall-Wallis****
- kwallis imc, by(s1369ag)

- ****** Glucosa ******
- sum glucosa if s1369ag==1, d
- sum glucosa if s1369ag==2, d
- sum glucosa if s1369ag==3, d

- prueba de normalidad*
- swilk glucosa if s1369ag==1
- swilk glucosa if s1369ag==2
- swilk glucosa if s1369ag==3

- ****Contraste te hipótesis edad Kruskall-Wallis****
- kwallis glucosa, by(s1369ag)

- ******* HbA1c *******
- sum hba1c if s1369ag==1, d
- sum hba1c if s1369ag==2, d
- sum hba1c if s1369ag==3, d

- prueba de normalidad*
- swilk hba1c if s1369ag==1
- swilk hba1c if s1369ag==2
- swilk hba1c if s1369ag==3

- ****Contraste te hipótesis edad Kruskall-Wallis****
- kwallis hba1c, by(s1369ag)

- ****** Colesterol LDL ******

- sum colesteroltotal if s1369ag==1, d
- sum colesteroltotal if s1369ag==2, d
- sum colesteroltotal if s1369ag==3, d

- prueba de normalidad*
 - swilk colesteroltotal if s1369ag==1
 - swilk colesteroltotal if s1369ag==2
 - swilk colesteroltotal if s1369ag==3
-
- ****Contraste te hipótesis edad ANOVA****
 - oneway colesteroltotal s1369ag, tab bon
-
- ****** Colesterol HDL *****
 - sum hdl if s1369ag==1, d
 - sum hdl if s1369ag==2, d
 - sum hdl if s1369ag==3, d
 - prueba de normalidad*
 - swilk hdl if s1369ag==1
 - swilk hdl if s1369ag==2
 - swilk hdl if s1369ag==3
-
- ***Contraste te hipótesis edad Kruskall-Wallis****
 - kwallis hdl, by(s1369ag)
-
- ******* Colesterol LDL *****
 - sum ldl if s1369ag==1, d
 - sum ldl if s1369ag==2, d
 - sum ldl if s1369ag==3, d
-
- prueba de normalidad*
 - swilk ldl if s1369ag==1
 - swilk ldl if s1369ag==2
 - swilk ldl if s1369ag==3
-
- ****Contraste te hipótesis edad Kruskall-Wallis****
 - kwallis ldl, by(s1369ag)
-
- ***** TAG ******
 - sum tag if s1369ag==1, d
 - sum tag if s1369ag==2, d
 - sum tag if s1369ag==3, d
-
- prueba de normalidad*

- swilk tag if s1369ag==1
 - swilk tag if s1369ag==2
 - swilk tag if s1369ag==3
-
- ****Contraste de hipótesis edad Kruskal-Wallis****
 - kwallis tag, by(s1369ag)
-
- ****** E23K ******
 - ***** EDAD ******
 - sum edad if e23kg==1, d
 - sum edad if e23kg==2, d
 - sum edad if e23kg==3, d
-
- prueba de normalidad*
 - swilk edad if e23kg==1
 - swilk edad if e23kg==2
 - swilk edad if e23kg==3
-
- ****Contraste de hipótesis edad ANOVA****
 - oneway edad e23kg, tab bon
-
- ***** Tiempo de tratamiento ******
-
- sum tiempodetratamiento if e23kg==1, d
 - sum tiempodetratamiento if e23kg==2, d
 - sum tiempodetratamiento if e23kg==3, d
-
- prueba de normalidad*
 - swilk tiempodetratamiento if e23kg==1
 - swilk tiempodetratamiento if e23kg==2
 - swilk tiempodetratamiento if e23kg==3
-
- ****Contraste de hipótesis edad Kruskal-Wallis****
 - kwallis tiempodetratamiento, by(e23kg)

- ***** IMC *****

- sum imc if e23kg==1, d
- sum imc if e23kg==2, d
- sum imc if e23kg==3, d

- prueba de normalidad*
- swilk imc if e23kg==1
- swilk imc if e23kg==2
- swilk imc if e23kg==3

- **Contraste de hipótesis edad Kruskal-Wallis**
- kwallis imc, by(e23kg)

- ***** Glucosa *****
- sum glucosa if e23kg==1, d
- sum glucosa if e23kg==2, d
- sum glucosa if e23kg==3, d

- prueba de normalidad*
- swilk glucosa if e23kg==1
- swilk glucosa if e23kg==2
- swilk glucosa if e23kg==3

- **Contraste de hipótesis edad Kruskal-Wallis**
- kwallis glucosa, by(e23kg)

- ***** HbA1c *****

- sum hba1c if e23kg==1, d
- sum hba1c if e23kg==2, d
- sum hba1c if e23kg==3, d

- prueba de normalidad*
- swilk hba1c if e23kg==1
- swilk hba1c if e23kg==2
- swilk hba1c if e23kg==3

- ****Contraste de hipótesis edad Kruskal-Wallis****
- `kwallis hba1c, by(e23kg)`

- ****** Colesterol LDL ******

- `sum colesteroltotal if e23kg==1, d`
- `sum colesteroltotal if e23kg==2, d`
- `sum colesteroltotal if e23kg==3, d`

- `prueba de normalidad*`
- `swilk colesteroltotal if e23kg==1`
- `swilk colesteroltotal if e23kg==2`
- `swilk colesteroltotal if e23kg==3`

- ****Contraste de hipótesis edad ANOVA****
- `oneway colesteroltotal e23kg, tab bon`

- ****** Colesterol HDL ******

- `sum hdl if e23kg==1, d`
- `sum hdl if e23kg==2, d`
- `sum hdl if e23kg==3, d`

- `prueba de normalidad*`
- `swilk hdl if e23kg==1`
- `swilk hdl if e23kg==2`
- `swilk hdl if e23kg==3`

- ****Contraste de hipótesis edad Kruskal-Wallis****
- `kwallis hdl, by(e23kg)`

- ******* Colesterol LDL *******

- `sum ldl if e23kg==1, d`
- `sum ldl if e23kg==2, d`
- `sum ldl if e23kg==3, d`
- `prueba de normalidad*`

- swilk ldl if e23kg==1
 - swilk ldl if e23kg==2
 - swilk ldl if e23kg==3
-
- ****Contraste de hipótesis edad ANOVA****
 - oneway ldl e23kg, tab bon
-
- ***** TAG ******
 - sum tag if e23kg==1, d
 - sum tag if e23kg==2, d
 - sum tag if e23kg==3, d
-
- prueba de normalidad*
 - swilk tag if e23kg==1
 - swilk tag if e23kg==2
 - swilk tag if e23kg==3
-
- ****Contraste de hipótesis edad Kruskal-Wallis****
 - kwallis tag, by(e23kg)
-
- ***** Análisis de asociación ******
 - ***** Prueba de independencia******
-
- tabulate tratamiento2 controlhba1c, chi2 exact
 - ***** Asociación genotipo vs control Hba1c *****
 - tabulate ctaa controlhba1c, chi2 exact
 - tabulate ctag controlhba1c, chi2 exact
 - tabulate ctgg controlhba1c, chi2 exact
-
- ****** Regresión logística HbA1c 16 -3C/T ******
 - *****AA*****
 - logistic controlhba1c ctaa b1.tratamiento2
 - estat gof
 - logistic controlhba1c ctaa b0.tratamiento2, coef
 - estat gof
-
- ****** AG ******
 - logistic controlhba1c ctag b1.tratamiento2
 - estat gof
 - logistic controlhba1c ctag b0.tratamiento2, coef
 - estat gof

15.2. Anexo 2. Consentimiento informado

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA

ESTUDIO DE POLIMORFISMOS DEL CYP2C9 EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 QUE RECIBEN TRATAMIENTO CON GLIBENCLAMIDA, METFORMINA O AMBAS Y SU ASOCIACIÓN CON LA EFICACIA TERAPÉUTICA.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Dr. Eliseo Pérez Silva

SEDE DONDE SE REALIZARA EL ESTUDIO. Hospital Regional de Alta especialidad Ixtapaluca, Secretaría de Salud.

NOMBRE DEL PACIENTE:

Se le ha pedido que participe en este estudio porque hemos considerado que puede ser representativo de la población mexicana diabética tipo 2. El propósito de este documento es explicarle en qué consiste el estudio para que le ayude a tomar una decisión sobre la invitación para participar en el mismo. Antes de decidirse a participar, por favor, tome todo el tiempo que necesite para hacer todas las preguntas necesarias. Asimismo, siéntase con la libertad de hablar con cualquier persona, su familia, amigos, médico de atención primaria o cualquier otro profesional de la salud.

Propósito del estudio

La herencia genética puede hacer que una persona responda de una forma distinta a los medicamentos. El estudio de la variabilidad individual de la respuesta a un medicamento debido a factores hereditarios tiene gran importancia médica. Mediante estos estudios, se intenta averiguar por qué algunas personas responden mejor que otras cuando reciben el mismo medicamento. En la población mexicana no se conoce la composición de los tipos de unidades de información hereditaria que determinan la respuesta a varios grupos de medicamentos empleados para el control de la diabetes del adulto (administrados únicamente por vía oral). Tampoco si esta composición influye de manera determinante en el control de esta enfermedad. Esta composición puede influir para que se presente un efecto menor o mayor de los medicamentos utilizados para el control de la diabetes del adulto, inclusive para provocar toxicidad. Por lo que conocer la composición y la frecuencia de su presencia en la población mexicana tiene gran importancia para determinar si un individuo debe recibir las dosis recomendadas de los medicamentos administrados por vía oral para el control de la diabetes del adulto, ó modificarlas para lograr el efecto terapéutico buscado.

Por lo que en una muestra de su sangre se estudiarán aquellas partes (material genético y otros componentes) que puedan afectar a su enfermedad y a la respuesta al medicamento que emplea para controlar la diabetes del adulto, para lo que se solicitarán datos de sus antecedentes Clínicos.

Este tipo de investigación no tiene como finalidad determinar si otros miembros de su familia corren el riesgo de sufrir alguna enfermedad, ni obtener información relevante que le ayude a tomar la decisión sobre tener hijos o no.

Procedimientos

Si decide participar en el estudio, una persona con experiencia le extraerá una muestra de 20 ml de sangre. Es posible que se le pida una nueva muestra de sangre si durante el procesamiento de la primera hubiera algún problema que le impidiera su utilización. El término "muestra" en este documento, hace referencia tanto a la muestra de su sangre como a sus componentes, incluido el material genético a partir de ella.

Beneficios, riesgos y molestias

Usted no obtendrá ningún beneficio directo por participar en este estudio. Sin embargo, su participación en esta investigación puede ayudar al conocimiento de su capacidad de transformar medicamentos, para mejorar el tratamiento de otras personas con varios tipos de padecimientos.

Los riesgos y molestias físicas de la extracción de sangre para este estudio son los de cualquier extracción de una muestra de sangre de una vena. Puede sufrir un ligero dolor, enrojecimiento, irritación o raramente, infección.

La administración de cualquier fármaco puede causar una reacción alérgica grave, sin embargo es poco probable que esto ocurra. Debido a la baja dosis del medicamento administrada, No se espera que se produzcan efectos del fármaco administrado en esta investigación.

En el caso de que se encuentre algún tipo de enfermedad importante durante el examen clínico, ésta se hará del conocimiento del paciente.

Alternativas

Usted tiene como alternativas participar o no en este estudio.

Revisión de documentos originales, confidencialidad y protección de los datos personales

Información y muestras codificadas

Para proteger su confidencialidad, sus datos médicos, su muestra y sus resultados estarán identificados con una etiqueta en la que sólo aparecerá un código, pero no su nombre ni sus iniciales. A esto se le denomina “información codificada”. El médico del estudio (y sus colaboradores) guardará un archivo confidencial con la vinculación de este código con su nombre.

Almacenamiento y análisis posteriores de las muestras

El laboratorio de inmunofarmacología almacenará su muestra junto a otras procedentes de éste estudio y sus colaboradores utilizarán su muestra sólo para el propósito establecido en este documento. En todo momento las muestras se almacenarán en un lugar seguro. El laboratorio exigirá que las personas que trabajan con su muestra respeten la confidencialidad de toda su información y resultados. Realizados los análisis, la muestra será almacenada anonimizada, de tal manera que no podrá relacionarse con usted ni identificarse. En estas condiciones podría ser analizada en otros estudios o por otros investigadores con un Proyecto aprobado por un Comité de Ética e Investigación Clínica correspondiente, y siempre que se respeten los objetivos y principios establecidos en este documento.

Información personal y resultados

El mantenimiento de la confidencialidad es importante para su médico y por ello no incluirá en su historia clínica ninguna referencia a su participación en esta investigación. Sólo se accederá a la parte de la historia clínica cuyos datos sean relevantes para el estudio, y en cualquier caso, se guardará la más estricta confidencialidad de los mismos.

El consentimiento informado que firma para participar en esta investigación, se conservará en un archivo especial y seguro, separado de su historia clínica y que no forma parte de ella. Así, en su historia clínica no aparecerá ningún resultado derivado de esta investigación. Su nombre no aparecerá en ninguna publicación o informe acerca de esta investigación. Su médico controlará el acceso a los archivos que contengan su información médica y los resultados de esta investigación.

Su información médica y resultados de la investigación formarán parte de los medios que permitirá a su médico comprender la respuesta al medicamento, y servirá para desarrollar nuevos medicamentos o pruebas diagnósticas para predecir su respuesta. Su información y sus resultados se almacenarán en una base de datos electrónica de una computadora. Se seguirá la normativa internacional que regula la información almacenada en estas computadoras. Todas las previsiones legales sobre la confidencialidad y acceso a sus datos de carácter personal serán respetadas en este estudio y en los que de él se deriven.

Si su muestra es estudiada, su médico y colaboradores podrán tener acceso a sus resultados. De acuerdo con la legislación vigente, usted tiene derecho a solicitar los resultados de este estudio. Para ello deberá comunicarlo a su médico. El laboratorio no entregará sus resultados individuales a nadie más a no ser que se le obligue por ley.

Sus resultados son únicamente para investigación y no deben ser utilizados para realizar diagnósticos clínicos o establecer un tratamiento.

Si decide participar en esta investigación, usted autoriza a que su información médica y sus resultados puedan ser revisados por determinadas personas para comprobar que la investigación se realizó correctamente. Estas personas incluyen el personal del laboratorio de inmunofarmacología, a los miembros del equipo investigador, y eventualmente al Comité Ético de Investigación Clínica y a representantes de las autoridades sanitarias.

Aspectos comerciales

Usted no recibirá ninguna ni tampoco se le pedirá una compensación económica por su participación en este estudio o derivada de sus resultados, registros o desarrollos de la investigación.

Participación voluntaria

La participación en este estudio es voluntaria. Usted tiene las siguientes opciones: participar en este estudio, no participar en él desde el principio, y participar pero luego cambiar de opinión y retirarse en cualquier momento. Tanto si opta por no participar desde el principio como retirarse más adelante, no tiene que dar ninguna explicación al respecto.

Su negativa a participar desde el principio o su abandono una vez iniciado no será motivo de ningún cambio en el tratamiento médico que usted recibe ni en la relación con los investigadores del proyecto.

Si inicialmente decide participar en este estudio pero luego opta por retirarse del mismo, su muestra codificada será destruida y solo se guardará la información ya obtenida hasta ese momento. Sin embargo, una vez anonimizada no será posible identificar su muestra y por tanto destruirla.

Persona de contacto para el estudio

Si tiene preguntas acerca de esta investigación, sobre cualquier daño relacionado con la extracción de sangre o sobre su retirada del estudio, debe contactar en cualquier momento con el Investigador Principal del Proyecto Dr. Eliseo Pérez Silva al número de teléfono 04455 14 734275.

CONSENTIMIENTO PARA PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Yo, (nombre y apellidos).....

He leído las hojas de información (3 páginas) que se me han entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio, y las realizadas han sido contestadas satisfactoriamente.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con el Dr. Eliseo Pérez Silva.

He tenido tiempo suficiente para considerar de manera adecuada mi participación en el estudio.

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1. Cuando quiera
2. Sin tener que dar explicaciones
3. Sin que esto no repercuta en mis cuidados médicos.

Al firmar este documento doy libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Fecha: .../...../.....

Fecha: .../...../.....

Testigo:

Testigo:

.....

.....

Firma del participante:

Firma del Investigador:

(Manuscrita del participante)

.....

.....

Dr. Eliseo Pérez Silva

15.3 Anexo 3.



COMISIONES DE INVESTIGACIÓN Y DE ÉTICA

OFICIO NO. FMED/CI/RGG/017/2017

ASUNTO: Dictamen de Proyecto 002/SR/2016

Dr. Juan Arcadio Molina Guarneros
Profesor Titular "B" T.C.
Departamento de Farmacología
Presente

Estimado Dr. Molina Guarneros:

Me complace informarle que su proyecto 002/SR/2016 de título "**Estudio de variantes alélicas en los genes KCNJ11 y ABCC8 del canal de potasio dependiente de ATP, en pacientes diabéticos que reciben tratamiento con sulfonilureas de segunda generación, biguanidas o ambas**" ha sido revisado y **REGISTRADO** por las Comisiones de Investigación y de Ética en sesión ordinaria de fecha 17 de enero de 2017, con una vigencia de registro de 3 años a partir de la fecha de la sesión.

Para conocer el seguimiento de esta investigación, es necesario que entregue un informe anual, en la División de Investigación de esta Facultad, tomando en cuenta esta fecha de elaboración del dictamen.

Asimismo, le solicitamos atentamente nos envíe una copia del o los artículos y/o copia de la carátula y resumen de las tesis que pudieran generarse relacionadas con el proyecto.

Sin otro particular, aprovecho la oportunidad para enviarle un cordial saludo.

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
Ciudad Universitaria, Cd. Mx., a 17 de enero de 2017

LA SECRETARIA TÉCNICA

DRA. ROSALINDA GUEVARA GUZMÁN

*RGG/ETF/dmcp.

Comité de Ética en Investigación de la Facultad de Medicina-UNAM, Dictamen Favorable 12 Febrero, 2014.
Número: CONBIOÉTICA 09CEI066201403212

Comité de Investigación de la Facultad de Medicina-UNAM, con fecha 01 de Junio de 2015, se expide Registro COFEPRIS Número: 15 CI 09 003 021