



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**



**HOSPITAL GENERAL
“DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ”**

TESIS TITULADA

*Niveles de HbA_{1c} como factor de riesgo para muerte en
pacientes con diabetes mellitus tipo 2 del Hospital General “Dr.
Manuel Gea González.”*

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

PRESENTA

DR. JUAN ANDRÉS MÉNDEZ GARCÍA

TUTOR

DR. ROGELIO ZACARÍAS CASTILLO

México, D.F.

Julio 2011



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.

Este trabajo fue realizado en el Hospital General “Dr. Manuel Gea González” y en la División de Medicina Interna, Subdirección de Medicina bajo la dirección del Dr. Rogelio Zacarías Castillo.

Este trabajo de Tesis con No. 14-35-2011, presentado por el alumno Juan Andrés Méndez García se presenta en forma con visto bueno por el Investigador Responsable de la Tesis Dr. Rogelio Zacarías Castillo con fecha del 31 de Julio de 2011 para su impresión final.

Investigador Responsable

Dr. Rogelio Zacarías Castillo

AUTORIZACIONES

Dr. Octavio Sierra Martínez
Director de Enseñanza e Investigación
Hospital General “Dr. Manuel Gea González”

Dra. María Elisa Vega Memije
Subdirectora de Enseñanza e Investigación
Hospital General “Dr. Manuel Gea González”

Dr. Rogelio Zacarías Castillo
Jefe de la División de Medicina Interna
Hospital General “Dr. Manuel Gea González”

“Niveles de HbA_{1c} como factor de riesgo para muerte en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 del Hospital General “Dr. Manuel Gea González.”

COLABORADORES:

Investigador responsable: **Dr. Rogelio Zacarías Castillo**

Investigador Principal: **Dr. Juan Andrés Méndez García**

Investigador asociado: **Dra. Norma Mateos Santa Cruz.**

Investigador asociado: **Dra. Erika Karina Tenorio Aguirre.**

Investigador asociado: **Dra. Margarita Torres Tamayo.**

Investigador asociado: **Dr. Luis Alfonso Romero Robles.**

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios por la vida, por todas sus bendiciones, por estar siempre conmigo en los momentos difíciles y por darme todos los días la oportunidad de ser una mejor persona.

Gracias a mis padres, María de la Luz y Alfredo, por darme una familia unida, por amarme incondicionalmente, por apoyarme en todas mis decisiones y proyectos... nunca lo hubiera logrado sin ustedes.

Gracias a mi hermano, René Alfredo, por cuidar siempre de mí y sonsacarme en todas mis locuras y caprichos... te quiero hermano.

Gracias a mi hermano de la vida, Luis Alfonso-Sama, por mostrarme la luz y darme su apoyo cuando solo veía oscuridad a mí alrededor... tienes mi más alto respeto y cariño.

Gracias a mis amigos de la vida y la carrera por su cariño y por todos los buenos momentos que hemos pasado.

Gracias a mis maestros de la carrera y la especialidad por todas sus enseñanzas y retos... no sería la mitad del médico que soy sin ustedes.

Gracias a los pacientes porque la sabiduría de los libros nunca igualará los conocimientos aprendidos al escuchar y atenderlos.

“Si quieres cambiar al mundo, cámbiate a ti mismo.”

Mahatma Gandhi

INDICE

Glosario	10
Relación de figuras, tablas y gráficas	12
Resumen	13
Abstract.....	14
1. Introducción.....	15
2. Antecedentes	17
2.1. Epidemiología	17
2.2. Fisiopatología.....	18
2.3. Diagnóstico	23
2.4. Complicaciones Crónicas de la Diabetes Mellitus.....	24
2.5. Hemoglobina Glucosilada.....	25
2.6. Morbilidad y Mortalidad	26
3. Justificación.....	30
4. Pregunta de Investigación.....	32
5. Objetivos	32
5.1. Objetivo General	32
5.2. Objetivos Particulares	32
6. Material y Métodos	32
6.1. Tipo de estudio.....	32
6.2. Ubicación temporal y espacial	32
6.3. Criterios de selección de la muestra	33
6.4. Variables.....	34
6.5. Universo de estudio	35
6.6. Métodos de laboratorio	35
6.7. Análisis estadístico	35
6.8. Descripción operativa del estudio.....	36
7. Resultados.....	37
8. Discusión	45
9. Conclusiones	48
10. Perspectivas	49
11. Bibliografía	50
12. Anexo. Hoja de recolección de datos.....	52

GLOSARIO

ACCORD= Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes

ADVANCE= Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release
Controlled Evaluation

AFR= Africa

AGE= Productos avanzados de la glucosilación

AGI= Autonómica genito-urinaria

CT= Colesterol total

DCCT= Diabetes Control and Complications Trial

Dep. Cr= Depuración de creatinina

DM= Diabetes Mellitus.

EAC= Enfermedad arterial coronaria

EAP= Enfermedad arterial periférica

ENSANUT= Encuesta Nacional y Nutrición

EUR= Europa

EVC= Enfermedad vascular cerebral

Glut= Transportador de glucosa

HAS= Hipertensión arterial sistémica

HbA_{1c} = Hemoglobina glucosilada

HDL-C= Colesterol de alta densidad

HV= Hemorragia vítrea

IDF= International Diabetes Federation

IFCC= International Federation of Clinical Chemistry

IMC= Índice de masa corporal

LDL-C= Colesterol de baja densidad

MENA= Medio Oriente y Norte de África

NAC= Norte América y el Caribe

ND= Neuropatía diabética

NEFA= Ácidos grasos no esterificados

NefD= Nefropatía diabética

GLOSARIO

NGSP= National Glycohemoglobin Standardization Program

NPL= No proliferativa leve

NPM= No proliferativa moderada

NPS= No proliferativa severa

NS= Nivel socio-económico

PAD= Presión arterial diastólica

PAS= Presión arterial sistólica

PDS= Periférica distal simétrica

PFC= Proliferativa fotocoagulada

PNFC= Proliferativa no fotocoagulada

PPAR- γ = Proliferadores peroxisomales γ

RD= Retinopatía diabética

SACA= América Central y del Sur

SEA= Asia

TG= Triglicéridos

UKPDS= United Kingdom Prospective Diabetes Study

VADT= Veterans Affairs Diabetes Trial

WP= Región del Pacífico

RELACIÓN DE TABLAS Y FIGURAS

TABLAS

Tabla 1. Criterios diagnósticos para diabetes.....	23
Tabla 2. Muertes atribuibles a diabetes en el 2010, población Mexicana.....	29
Tabla 3. Mortalidad asociada al control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en diferentes estudios.....	31
Tabla 4. Variables Independientes.....	34
Tabla 5. Variables Dependientes.....	35
Tabla 6. Características clínicas de pacientes diabéticos, según mortalidad.....	37
Tabla 7. Características clínicas de pacientes diabéticos, según mortalidad.....	38
Tabla 8. Características de laboratorio de pacientes diabéticos, según mortalidad.....	39
Tabla 9. Complicaciones microvasculares de pacientes diabéticos, según mortalidad.....	40
Tabla 10. Complicaciones macrovasculares, episodios de hipoglucemia y neuroglucopenia de pacientes diabéticos, según mortalidad.....	42
Tabla 11. Niveles de HbA _{1c} de pacientes diabéticos, según mortalidad.....	43
Tabla 12. Frecuencia de las diferentes causas de muerte.....	44

FIGURAS

Figura 1. Prevalencia (%) de complicaciones de la diabetes (todas) que fueron encontradas en diferentes poblaciones.....	27
Figura 2. Porcentaje de mortalidad atribuible por todas las causas de diabetes (20-79 años), por región, 2010	28

RESUMEN

Introducción: Se ha sugerido que el control glucémico intensivo es un tratamiento efectivo para reducir las complicaciones cardiovasculares en pacientes con diabetes. Las guías actuales recomiendan un nivel de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) de 7% o menos. Sin embargo, los resultados de algunos estudios clínicos mayores aleatorizados, ponen en controversia los beneficios de este tratamiento. Existen reportes de un potencial aumento en la mortalidad en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y un control glucémico estricto, especialmente el asociado con una meta óptima de HbA_{1c}.

Objetivo: Describir si los niveles de HbA_{1c} bajo (<6.5%) y altos (>8.0%) se asocian con un mayor porcentaje de mortalidad en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 del Hospital General “Dr. Manuel Gea González”.

Materiales y métodos: Se trata de un estudio descriptivo, abierto, observacional, retrospectivo, transversal. Se revisaron 428 expedientes de pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 atendidos en el Hospital General “Dr. Manuel Gea González” en el periodo del 1° de enero del 2006 al 31 de marzo del 2011.

Resultados: Del total de expedientes revisados, 88 (20.4%) correspondieron a pacientes que fallecieron, por lo que se dividieron a los pacientes en dos grupos, un grupo de sobrevivida (n=340) y un grupo de mortalidad (n=88). En la población estudiada la frecuencia de mortalidad no fue mayor cuando las cifras de HbA_{1c} eran < 6.5% o mayor > 8.0%, con respecto a aquellos con niveles entre 6.6 y 7.9%. Sin embargo, el 56.8% de aquellos que fallecieron tenían un descontrol glucémico $\geq 8.0\%$, en el subanálisis que compara la mortalidad de acuerdo a HbA_{1c} < 8.0% y $\geq 8.0\%$ se encontraron diferencias significativas (43.2% vs 56.8%, p= 0.026).

Conclusiones: Los niveles de HbA_{1c} que se asocian con un mayor porcentaje de mortalidad en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 del Hospital General “Dr. Manuel Gea González” son aquellos mayores a 8.0%.

ABSTRACT

Introduction: Intensive glycaemic control has been suggested as an effective treatment to reduce cardiovascular complications in people with diabetes. Current guidelines recommend a target glycosylated haemoglobin level (HbA_{1c}) of 7% or less. The results of major randomised clinical trials on the benefits of such treatment are controversial. Reports of potentially raised mortality rates associated with intensive glycaemic control in type 2 diabetes, specifically does relating to the optimum target for HbA_{1c}.

Objective: To describe if lower (<6.5%) or higher (>8.0%) levels of HbA_{1c} were associated with an increased mortality in type 2 diabetic patients in “Dr. Manuel Gea González” General Hospital.

Materials and methods: We retrospectively analyzed the clinical data of 428 patients with type 2 diabetes during the periods between January 1st 2006 to March 31st 2011.

Results: Of the total of files reviewed, 88 (20.4%) corresponded to patients who had died; therefore the patients were divided into two groups, a group of survival (n= 340) and a non-survival group (n= 88). In the population that was studied, the frequency of mortality was not greater when the amounts of HbA_{1c} were < 6.5% or > 8.0% with regards to those patients who had levels between 6.6 and 7.9%. Nonetheless, 56.8 % of those who died had a HbA_{1c} ≥ 8.0%, in the subanalysis that compares mortality according to HbA_{1c} < 8.0% y ≥8.0% there were significant differences.

Conclusions: The levels of HbA_{1c} that were associated with an increased mortality in type 2 diabetic patients in “Dr. Manuel Gea González” General Hospital were those ≥ 8.0%.

1. INTRODUCCIÓN

La diabetes es un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia que resulta de los defectos de la secreción de insulina, la acción de la insulina o ambos. La hiperglucemia crónica de la diabetes se asocia con daño, disfunción y falla en diferentes órganos, especialmente ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos. Varios procesos patológicos se encuentran involucrados en el desarrollo de la diabetes. Estos van desde la destrucción autoinmune de las células β del páncreas con la consecuente deficiencia de insulina, hasta anomalías que resultan en resistencia a la acción de la insulina.¹

Los síntomas de hiperglucemia marcada incluyen poliuria, polidipsia, pérdida de peso y en algunas ocasiones polifagia y visión borrosa. Alteraciones en el crecimiento y la susceptibilidad a ciertas infecciones también pueden acompañar la hiperglucemia crónica. Las consecuencias agudas de la hiperglucemia no controlada son la cetoacidosis diabética y los síndromes no cetósicos hiperosmolares. Las complicaciones a largo plazo de la diabetes incluyen retinopatía con la posible pérdida de la visión, nefropatía que puede evolucionar a insuficiencia renal, neuropatía periférica con el riesgo de desarrollo de pie diabético, articulaciones de Charcot y amputaciones y neuropatía autonómica con disfunción gastrointestinal, genitourinaria, cardiovascular y sexual. Los pacientes con diabetes tienen una incidencia aumentada de aterosclerosis y enfermedad cardiovascular, arterial periférica y cerebrovascular. También las personas con diabetes pueden presentar alteración en el metabolismo de las lipoproteínas e hipertensión arterial.¹

El mayor porcentaje de las causas de diabetes caen en dos categorías etiopatogénicas mayores. La primera categoría, está conformada por la diabetes mellitus tipo 1, la cual es causada por la deficiencia absoluta de secreción de insulina. Los individuos en riesgo de desarrollar diabetes tipo 1 en ocasiones pueden ser identificados al evidenciar los procesos patológicos autoinmunes en suero que ocurren en los islotes pancreáticos o por marcadores genéticos. La segunda categoría (la cual es más prevalente), está conformada por la diabetes mellitus tipo 2, en la que la causa es una combinación de la resistencia a la acción de la insulina y una respuesta inadecuada a la secreción de insulina.¹

La diabetes es conocida desde la antigüedad, la primera descripción que se asemeja a la enfermedad se encontró en el *papiro de Ebers* (1550 A.C.). *Aretaeus* (81-138 D.C.), fue el primero en utilizar el término diabetes que significa “sifón” o “lo que corre a través” y dio una descripción

detallada de la enfermedad. El la describió como “una terrible afección, no muy frecuente entre los hombres, que se caracterizaba por un derretimiento de la carne y las extremidades hacia la orina”. *Galeno* (131-201 D.C.), discutió en varias de sus obras a la diabetes como “*Diarrhoea Urinosa* o diarrea de la orina” y como “*dipsakos* o la enfermedad de la sed”. Aunque no fue hasta el sexto siglo D.C., que la asociación de poliuria con un “sabor dulce” fue hecha en textos hindús, en esta época se describían a los pacientes poliúricos con una orina “sabor a miel”, pegajosa y que fuertemente atraía a la hormigas. En el siglo dieciséis D.C. *Paracelso* reportó que la diabetes era consecuencia “de depósitos de sal” en los riñones. Después de *Paracelso* muchos científicos contribuyeron al conocimiento de esta enfermedad, pero no fue hasta los avances científicos del siglo diecinueve y veinte que llevaron a entendimiento fisiopatológico de la enfermedad.²⁻⁵

En 1869, *Paul Langerhans* notó en preparados pancreáticos un grupo de células sin ductos, las cuales simplemente describió (sin especular su posible función). Fue hasta 1893 que *Edouard Laguesse*, sugirió que estos grupos celulares podían constituir el sistema endocrino del páncreas y las nombro “islotos de langerhans” en honor a su descubridor. En 1901, *Eugene Undsay Opie* estableció que la diabetes era causada por una lesión en el páncreas, en la que los islotos de langerhans eran destruidos o lesionados. En 1909, *Jean De Meyer* dio el nombre “insulina” (del latín isla) a la hormona que disminuía la glucosa. Poco después *Moisés Barron* concluyó la relación de los islotos de langerhans con la diabetes, el publicó que “los islotos secretan una hormona directamente a la sangre o linfáticos, la cual tiene el poder de controlar el metabolismo de los carbohidratos”. Estos descubrimientos fueron los que llevaron a *Banting y Best* en 1921 al aislamiento exitoso de la insulina y con lo que demostraron la regresión de los cambios metabólicos de la diabetes al inyectar el “potente extracto de las islas del páncreas”. Esto llevo en las próximas décadas a una explosión multidireccional de investigación en torno a la diabetes, la insulina, la regulación del metabolismo y la sobrevida.²⁻⁵

En la actualidad la diabetes y sus complicaciones crónicas son la primera causa de morbilidad y mortalidad en la mayoría de los países, de ahí la importancia de conocer y tratar esta enfermedad.

2. ANTECEDENTES

La diabetes mellitus tipo 2, representa el 90-95% de todas las causas de diabetes, previamente referida como diabetes no insulino dependiente o del adulto, es una enfermedad que agrupa a aquellos individuos con resistencia a la insulina y deficiencia de insulina usualmente relativa (más que absoluta), al menos inicialmente.¹

La mayoría de estos pacientes son obesos y la obesidad por si misma causa un cierto nivel de resistencia a la insulina. La cetoacidosis diabética ocurre espontáneamente en este tipo de diabetes y usualmente está asociada a un proceso de estrés como infecciones u otras enfermedades. La mayoría de los paciente con diabetes tipo 2 pasan varios años sin diagnostico, ya que la hiperglucemia se desarrolla de manera gradual y en los estadios tempranos usualmente no es tan severa para que el individuo note los síntomas clásicos de la diabetes. Sin embargo, estos pacientes están en riesgo de desarrollar complicaciones macro y microvasculares. El riesgo de desarrollar esta enfermedad aumenta con la edad, obesidad y sedentarismo. Ocurre de manera más frecuente en mujeres con diabetes gestacional previa e individuos con hipertensión o dislipidemia y su frecuencia varia en las diferentes razas y grupos étnicos. Muy frecuentemente se asocia con una fuerte predisposición genética; sin embargo la genética de este tipo de diabetes es más compleja y no está definida claramente.¹

2.1 Epidemiología

En 1985, la mejor información disponible sugería que 30 millones de personas alrededor del mundo padecían diabetes mellitus. En el 2006, la Federación Internacional de Diabetes (IDF) reportó que 246 millones de personas en el mundo padecían diabetes.⁶ En su último reporte la FID informó que en el año 2010, 285 millones de personas entre los 20 y 79 años de edad tenían el diagnostico de diabetes mellitus, con una prevalencia global del 6.4%; siendo la mayoría de los casos (85-95%) diabetes mellitus tipo 2. Se espera que para el año 2030, 438 millones de personas padezcan diabetes mellitus a nivel mundial, con una prevalencia global del 7.8%.⁷

En México, la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006 (ENSANUT 2006) reportó que la prevalencia de diabetes por diagnóstico médico previo en los adultos a nivel nacional fue de 7.34% y la prevalencia de diabetes en paciente recién diagnosticados (“hallazgos de la encuesta”) fue de 7.07%, sumando un total de 14.42% (7.3 millones de diabéticos).⁸

2.2 Fisiopatología

Homeostasis de la glucosa

La homeostasis de la glucosa se mantiene por la interacción altamente coordinada de tres mecanismos fisiológicos: la secreción de insulina, la utilización de glucosa por los tejidos y la producción hepática de glucosa. Por este medio el cuerpo intenta mantener un aporte constante de glucosa a las células, al mantener las concentraciones de glucosa en la sangre.⁹ Los principales combustibles metabólicos son la glucosa y los ácidos grasos, la glucosa es preferentemente utilizado por el cerebro y por el músculo. Para asegurarse de la provisión constante de glucosa para el cerebro y otros tejidos, el cuerpo crea reservas de glucosa y ácidos grasos.⁹

1) Rol de la insulina y el glucagón

La insulina es una hormona que consta de 51 amino ácidos, secretada por las células β del páncreas en respuesta al incremento de glucosa en el plasma después de una comida. Disminuye las concentraciones plasmáticas de glucosa al promover: 1) la utilización de glucosa en los tejidos, 2) el metabolismo intracelular de glucosa y 3) al sintetizar glucógeno. La insulina actúa principalmente en los siguientes tejidos: hepático, músculo esquelético y adiposo. Su acción ocurre a través de receptores de membrana tipo tirosincinasa. La unión de insulina a estos receptores de membrana dispara una serie de reacciones que afectan la síntesis de glucógeno y el transporte de glucosa.⁹

El glucagón (la principal hormona contrareguladora de la insulina) es un péptido de 29 amino ácidos, secretado por las células α del páncreas. El glucagón se encarga de la producción endógena de glucosa, su principal efecto es la movilización de las reservas para mantener los niveles de glucosa. En el hígado estimula la glucogenólisis e inhibe la síntesis de glucógeno, glicolisis y lipogenesis.⁹

2) Utilización de glucosa por los tejidos

La glucosa no es capaz de cruzar la membrana celular por sí misma, necesita de la presencia de transportadores proteicos integrales de membrana conocidos como Transportadores de glucosa (Glut). Se conocen diferentes isoformas de los Glut, aunque las isoformas del 1 al 4 son las que están fuertemente involucradas en la homeostasis de la glucosa. Cada uno de los Glut se expresa de manera específica en ciertos tejidos. Los Glut 1 se expresan predominantemente en las células

endoteliales y en los eritrocitos, su rol principal es permitir el paso de glucosa a través de la barrera hemato encefálica. Los Glut 2 se expresan en las células β de páncreas e hígado, estos permiten la entrada de glucosa a las células β del páncreas lo cual resulta en la secreción de insulina. Los Glut 3 son los principales transportadores de glucosa a nivel cerebral, estos son altamente afines a la glucosa (e independientes de insulina), lo que asegura el aporte continuo de glucosa a las neuronas. Los Glut 4 se presentan principalmente en los tejidos dependientes de insulina para el transporte de la glucosa como: músculo esquelético, cardíaco y adiposo. En estos tejidos la insulina induce la translocación de los Glut 4 para la captación de glucosa.⁹

Aproximadamente el 50% de la captación de glucosa, ocurre en el cerebro, el cual es insulino-independiente y se satura con unas concentraciones plasmáticas de glucosa de 40 mg/dl. Otro 25% de la captación de glucosa ocurre a nivel esplácnico (hígado y tejido gastrointestinal), el cual también es insulino-independiente. El restante 25% de la glucosa es utilizada por tejidos insulino-dependientes, principalmente el músculo y en un menor grado por el tejido adiposo. La utilización basal de glucosa es aproximadamente 2.0 mg/kg/min, la cual se compara con la producción endógena de glucosa. Aproximadamente el 85% de la producción endógena de glucosa ocurre en el hígado, el 15% restante es producida en el riñón. Tanto la gluconeogénesis, como la glucogenólisis contribuyen de manera igual a la producción hepática de glucosa basal.¹⁰

Después de la ingesta de glucosa, el aumento de las concentraciones plasmáticas de glucosa, estimula la liberación de insulina y la combinación de hiperinsulinemia e hiperglucemia; estimula la captación de glucosa por el tejido esplácnico y periférico (principalmente músculo) y suprime la producción endógena de glucosa (principalmente hepática).¹⁰

La mayor parte (80-85%) de la captación periférica de glucosa ocurre en el músculo, con una pequeña cantidad (4-5%) por el tejido adiposo. El tejido adiposo solo es responsable por una pequeña cantidad del depósito total de glucosa, su principal rol en la homeostasis de la glucosa es regular la liberación de ácidos grasos libres de los triglicéridos almacenados y a través de la producción de adipocitocinas que influyen la sensibilidad de la insulina a nivel de músculo e hígado.¹⁰

3) Producción hepática de glucosa

El hígado es el principal órgano de producción endógena de glucosa, esto es a través de la acción de la insulina, la cual estimula glucólisis y síntesis de glucógeno. Por otra parte después de una comida la insulina estimula al hígado para sintetizar glucógeno. También es capaz de transformar otros compuestos diferentes a los carbohidratos (piruvato, lactato, glicerol y amino ácidos) a través de la gluconeogénesis en glucosa. La insulina también suprime la lipólisis y promueve la lipogénesis en el hígado a través de la síntesis de ácidos grasos de cadena larga. Estos lípidos son empaquetados en lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y son secretados a la sangre.⁹

Genética

Aunque el estilo de vida parece ser el factor precipitante más importante en el desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2, factores genéticos también han sido involucrados en la patogénesis de esta enfermedad. Una historia familiar positiva de diabetes mellitus tipo 2, confiere un incremento en el riesgo de desarrollar esta enfermedad en 2.4 veces. 15-25% de los parientes en primer grado de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 desarrollan intolerancia a los carbohidratos o diabetes. El riesgo de por vida de un individuo para desarrollar diabetes mellitus tipo 2 si un padre está afectado es del 38% y del 60% si los dos padres están afectados. En gemelos mayores de 60 años, la concordancia para desarrollar diabetes es del 25-58% si son monocigotos y del 17-20% si son dicigotos.¹¹

Durante las dos últimas décadas varios genes han sido estudiados de manera extensa para identificar un factor causal que explique la resistencia a la insulina. En la mayoría de estos casos, los resultados han sido decepcionantes al no poder replicarse los hallazgos en estudios subsecuentes. En la actualidad el polimorfismo Pro12A1a de los receptores γ activados por los proliferadores peroxisomales (PPAR- γ), han demostrado en varios estudios ser un factor de riesgo para intolerancia a los carbohidratos y resistencia a la insulina.¹¹

Resistencia a la insulina

Se dice que la resistencia a la insulina está presente cuando los efectos biológicos de la insulina son menores a los esperados tanto para la captación de glucosa por el tejido músculo esquelético, como en la supresión de la producción endógena de glucosa por el hígado. En ayuno, la concentración plasmática de glucosa depende de la producción endógena de glucosa y esta se

encuentra incrementada en pacientes con resistencia a la insulina o diabetes mellitus tipo 2. Como estos cambios se dan en la presencia de hiperinsulinismo, al menos en los estadios iniciales de la enfermedad, la resistencia a la insulina hepática es la causa principal de la hiperglucemia en la diabetes mellitus tipo 2.¹¹

La resistencia a la insulina está asociada fuertemente a la obesidad y la inactividad física; varios mecanismos que explican estas interacciones han sido identificados. Varias hormonas circulantes, citocinas y sustratos energéticos como los ácidos grasos no esterificados (NEFA), se originan en el adipocito y modulan la acción de la insulina. Un aumento en la concentración de triglicéridos, especialmente en los depósitos adiposos subcutáneos profundos o viscerales, lleva a la formación de grandes adipocitos; que a su vez son resistentes a la capacidad de la insulina para suprimir la lipólisis. Esto resulta en un incremento en la liberación y en los niveles circulantes de NEFA y glicerol, los cuales agravan la resistencia a la insulina a nivel músculo-esquelético e hígado. El exceso de depósitos grasos, no solamente en los adipocitos, sino también en células no adiposas se ha asociado también a resistencia a la insulina.¹¹

Aumento en las concentraciones de NEFA y citocinas inflamatorias (Factor de necrosis tumoral α e interleucina 6) liberadas por los adipocitos viscerales expandidos, afecta adversamente la cascada de señalización de la insulina a nivel intracelular. Los NEFA en el sistema músculo esquelético, inhiben el metabolismo de la glucosa estimulado por insulina y a nivel hepático estimulan la gluconeogénesis. En el caso del factor de necrosis tumoral α , este aumenta la lipólisis en los adipocitos, lo cual aumenta aun más las concentraciones de NEFA en la sangre. Por otro lado el factor de necrosis tumoral α , por si mismo, tiene un efecto negativo en la cascada de señalización de la insulina a nivel intracelular.¹¹

Mientras que los NEFA y varias citocinas inflamatorias están aumentadas en la obesidad visceral, las concentraciones de la proteína adiposa específica adiponectina están disminuidas, reduciendo sus efectos sensibilizantes a la insulina en hígado y músculo. La adiponectina a través de la vía del AMP cinasa, suprime la gluconeogénesis hepática y aumenta la captación de glucosa por el tejido músculo esquelético, así como la oxidación de ácidos grasos e inhibe la lipólisis.¹¹

Disfunción de la célula β

Varias anormalidades en la secreción de insulina están presentes en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. La secreción basal de insulina, puede estar elevada al doble, especialmente en pacientes hiperglucémicos obesos por los niveles incrementados de glucosa en plasma. Después de una comida, las concentraciones plasmáticas de insulina pueden estar elevadas más de lo normal, por la elevación de la glucosa plasmática.¹¹

1) Glucotoxicidad

La noción que la hiperglucemia por si mismo pueda disminuir la secreción de insulina, ha llevado al concepto de glucotoxicidad, la cual implica el desarrollo de daño irreversible a componentes celulares encargados de la producción de insulina. El deterioro de la secreción de insulina, es el curso natural en la mayoría de los pacientes y la mayoría de estos terminara con una deficiencia severa de insulina, después de 10 años de haber iniciado la enfermedad.^{9,11,12}

En las células β , el metabolismo oxidativo de la glucosa lleva a la producción de especies reactivas de oxígeno, normalmente eliminadas por la dismutasa de peróxido y la catalasa. Las células β están equipadas con pequeñas cantidades de estas enzimas, así como de la enzima glutatión peroxidasa la cual es redox reguladora. La hiperglucemia se ha propuesto que lleva a grandes cantidades de especies reactivas de oxígeno dentro de la célula β , con el daño de los componentes celulares subsecuentes. Pérdida del PDX-1, un regulador crítico de la actividad promotora de insulina, ha sido propuesto también como mecanismo que lleva a una disfunción de la célula β . Además, estas especies reactivas de oxígeno aumentan la actividad del NF κ B, el cual induce apoptosis de la célula β .^{9,11,12}

2) Lipotoxicidad

El concepto de lipotoxicidad involucrando la célula β , es un concepto más reciente. Generalmente, tanto en pacientes obesos no diabéticos como en diabéticos, las concentraciones de NEFA aumentan como resultado de la lipólisis de los adipocitos. Esta liberación de ácidos grasos después de 24 hrs, inhibe la secreción de insulina. En presencia de glucosa, la oxidación de ácidos grasos en la célula β , esta inhibida y ocurre una acumulación de cadenas largas de acil coenzima A. Este mecanismo se ha propuesto como parte del proceso normal de secreción de insulina. Sin

embargo, la acumulación de las cadenas largas de acil coenzima A por sí mismas pueden disminuir el proceso secretor de insulina al abrir los canales de K en la célula β . Un segundo mecanismo propuesto, es el no acoplamiento de la proteína-2, el cual lleva a la reducción de formación de ATP y por lo tanto a la disminución en la secreción de insulina. Un tercer mecanismo involucra apoptosis de la célula β , a través de la síntesis de ceramida o generaciones de óxido nítrico, inducido por los ácidos grasos y triglicéridos.¹¹⁻¹²

2.3 Diagnóstico

Durante varias décadas, el diagnóstico de diabetes mellitus se ha basado en la glucosa, ya sea por glucosa en ayuno o por una curva de tolerancia a la glucosa oral con una carga de glucosa oral de 75 grs. En 1997, el Comité de Clasificación y Diagnóstico de Diabetes Mellitus revisó los criterios diagnósticos de diabetes mellitus, usando la asociación que había entre los niveles de glucosa en ayuno y la presencia de retinopatía, como el factor clave principal para dar el corte diagnóstico de glucosa. Con este análisis se informaron los nuevos criterios diagnósticos, los cuales son utilizados hasta la actualidad. Los cortes de glucosa para diagnosticar diabetes fueron para la glucosa en ayuno ≥ 126 mg/dl (7.0 mmol/l) y para la curva de tolerancia a la glucosa oral ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/l) después de 2 horas de la carga de glucosa oral.¹ La tabla 1 muestra los criterios actuales para el diagnóstico de diabetes.

Tabla 1. Criterios diagnósticos para diabetes¹

A1C $\geq 6.5\%$. El estudio deberá ser realizado en un laboratorio usando el método estandarizado y certificado de la NGSP para el estudio DCCT.

o

Glucosa en ayuno ≥ 126 mg/dl (7.0 mmol/l). Ayuno se define como la no ingesta calórica de por lo menos de 8 horas.

o

Glucosa plasmática ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/l) después de 2 horas, durante una prueba de tolerancia a la glucosa oral. La prueba debe ser realizada como la ha descrito la Organización Mundial de la Salud, utilizando una carga de glucosa oral equivalente a 75 grs glucosa disuelta en agua.

o

En los pacientes con los síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis hiperglucémica y una glucosa plasmática al azar ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/l).

Los criterios del 1 al 3 en ausencia de síntomas de hiperglucemia, deben ser confirmados repitiendo la prueba. A1C= Hemoglobina glucosilada.

La HbA_{1c} es un marcador de hiperglucemia crónica, el cual se usa ampliamente para reflejar el promedio de glucosas en sangre durante los últimos 2 a 3 meses. Este marcador, juega un papel muy importante en el manejo del paciente con diabetes, ya que hace una excelente correlación con las complicaciones micro y en una menor medida con las complicaciones macrovasculares. Es el biomarcador estándar para el manejo de un adecuado control glucémico. Después de una extensa revisión, un Comité Internacional de Expertos, recomendó el uso de HbA_{1c} para el diagnóstico de diabetes; utilizando el corte de $\geq 6.5\%$. Este corte se asocia con el inicio de la prevalencia de retinopatía, al igual que la de los otros criterios diagnósticos. La tabla 1 muestra los criterios diagnósticos para diabetes mellitus utilizados en la actualidad.¹

2.4 Complicaciones Crónicas de la Diabetes Mellitus

Las complicaciones crónicas de la diabetes, afectan varios sistemas y órganos y son responsables de la mayoría de la morbilidad y mortalidad de la enfermedad. Las complicaciones crónicas se pueden dividir en vasculares y no vasculares. Las complicaciones vasculares por sí mismas se dividen en microvasculares (retinopatía, neuropatía y nefropatía) y macrovasculares (enfermedad arterial coronaria, enfermedad arterial periférica y enfermedad cerebrovascular). Las complicaciones no vasculares incluyen gastroparesia, infecciones y afecciones dermatológicas.¹³

Cuatro teorías prominentes, las cuales no son mutuamente exclusivas, se han propuesto para explicar cómo la hiperglucemia lleva a las complicaciones crónicas de la diabetes.¹³

La primera teoría habla de la formación de productos avanzados de la glucosilación (AGEs), estos son modificaciones de proteínas o lípidos que se glucosilan de manera no enzimática al estar en contacto con azúcares aldosa. El proceso de glucosilación y oxidación temprana resulta en la formación de bases de Schiff y productos de Amadori. Si la glucosilación de proteínas y lípidos persiste, esto causa rearrreglos moleculares que llevan a la generación de AGEs. Estos productos contribuyen a la fisiopatología de las complicaciones vasculares en la diabetes. Se ha demostrado que los AGEs conectan de manera cruzada a las proteínas, lo que resulta en aceleración de la aterosclerosis, promueve disfunción glomerular, síntesis de óxido nítrico, induce disfunción endotelial y altera composiciones y estructuras de la matriz extracelular.^{13, 14}

Un segundo mecanismo está basado en la observación que la hiperglucemia aumenta el metabolismo de la glucosa a través de la vía de sorbitol. Normalmente la glucosa intracelular es

predominantemente metabolizada por fosforilación y subsecuentemente glucolisis, pero cuando la glucosa intracelular esta aumentada, parte de la glucosa es convertida en sorbitol por la enzima aldosa reductasa. Concentraciones aumentadas de sorbitol, altera los potenciales redox, incrementa la osmolaridad celular, genera especies reactivas de oxigeno y lleva a disfunción celular.¹³

La tercera hipótesis propone la formación de diacilglicerol, el cual lleva a la activación de la proteína C cinasa, la cual altera la transcripción de genes para fibronectina, colágeno tipo IV, proteínas contráctiles y proteínas de la matriz extracelular de neuronas y células endoteliales.¹³

El último mecanismo propuesto es que la hiperglucemia incrementa el flujo a través de la vía de la hexosamina, la cual genera fructuosa 6 fosfato, un substrato para la glucosilación y producción de proteoglicanos. La vía de la hexosamina puede alterar la función al glucosilar proteínas tales como: la sintetasa de oxido nítrico o por cambios en la expresión de genes del factor de crecimiento transformante β o del PAI-1.¹³

2.4 Hemoglobina Glucosilada

La hemoglobina glucosilada se deriva de la unión no enzimática de la glucosa a los grupos amino de la hemoglobina. La HbA_{1c} es una forma específica de hemoglobina glucosilada que resulta de la unión de la glucosa a la valina N-terminal de la cadena β de la hemoglobina. La hemoglobina glucosilada total incluye todas las fracciones glucosiladas, principalmente la HbA_{1c}, así como hemoglobina glucosilada en otros sitios aparte de la fracción N-terminal de la cadena β . Las concentraciones de HbA_{1c} dependen tanto de la concentración de la glucosa en sangre como de la vida media de los eritrocitos. Como los eritrocitos se encuentran en la circulación por aproximadamente 120 días, la HbA_{1c} representa la concentración integrada de glucosa en las 8-12 semanas previas. Entonces la HbA_{1c} está libre de las grandes fluctuaciones de la glucosa que ocurren diariamente en sangre.¹⁵

En la actualidad el principal método para medir la HbA_{1c} es separar las formas glucosiladas de las no glucosiladas de la hemoglobina. Esto se puede lograr basado en la diferencia de cargas o estructuras (usualmente por inmuno ensayo o cromatografía). En el pasado estos métodos estaban poco estandarizados, pero hoy en día, se utiliza el sistema de la National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP), el cual estandariza los resultados de la HbA_{1c} para que los valores

reportados por los laboratorios clínicos; sean equiparables a aquellos reportados en los dos estudios clínicos más grandes de los efectos del tratamiento intensivo de la glucosa, el Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) and United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS).¹⁵ La International Federation for Clinical Chemistry (IFCC), desarrollo un método de referencia para medir la HbA_{1c}. El hexapéptido N-terminal es separado de la cadena β de la hemoglobina por la enzima endoproteinasa Glu-C. Los hexapéptidos glucosilados y no glucosilados son separados unos de los otros por cromatografía líquida de alto desempeño y ya separados son cuantificados ya sea por espectrometría de masas o electroforesis capilar. Este método es caro y no fue diseñado para realizar análisis de rutina en los pacientes, aunque si es usado por los fabricantes para calibrar los equipos que miden HbA_{1c}.¹⁵

La HbA_{1c} usualmente se reporta como un porcentaje de la hemoglobina total. Los valores de la NGSP, son equivalentes a aquellos reportados por los estudios DCCT y UKPDS, esto permite que los resultados de los pacientes sean comparados directamente con los desenlaces clínicos de estos dos estudios.¹⁵⁻¹⁷

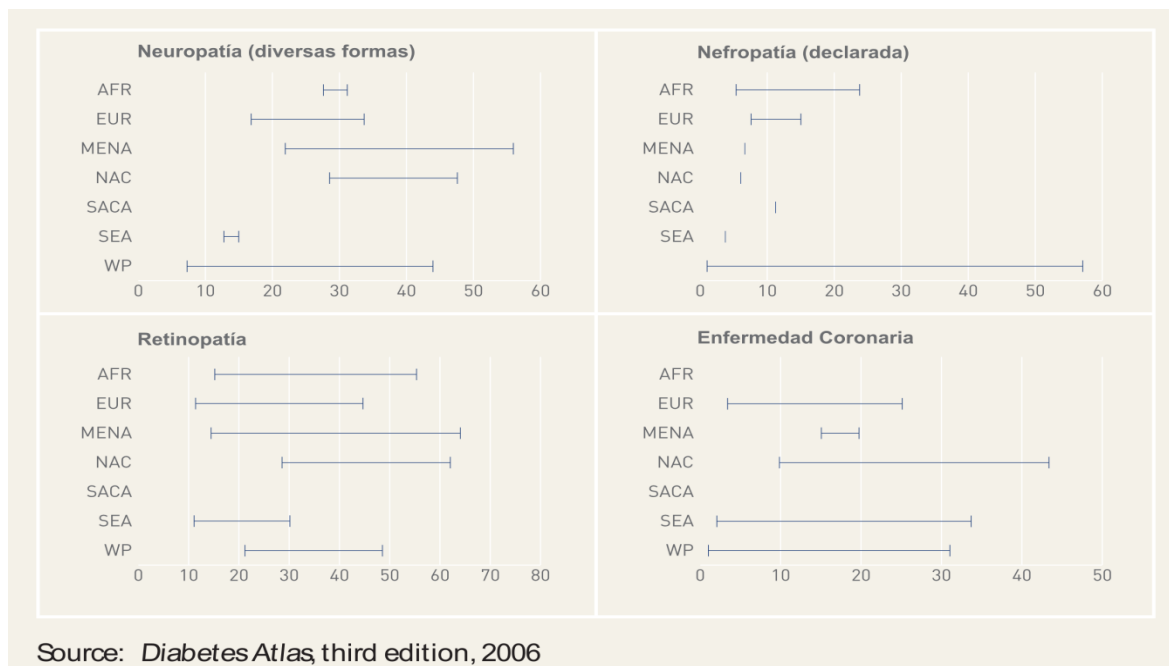
La HbA_{1c} en la mayoría de los pacientes con diabetes, nos proporciona una excelente medida del control glucémico de estos individuos. Sin embargo, hay situaciones clínicas que pueden hacer que los resultados de la HbA_{1c} no sean confiables. Estas situaciones incluyen: cualquier condición que disminuya la vida media de los eritrocitos (ej. Anemia hemolítica), deficiencia severa de hierro, anemia y transfusiones de paquetes globulares. Otros factores como la edad y la raza también han sido reportados como factores que pueden influir en la HbA_{1c}.¹⁵⁻¹⁷

2.5 Morbilidad y Mortalidad de la Diabetes

La diabetes es una de las principales causas de enfermedad y muerte prematuras en la mayoría de los países. La enfermedad cardiovascular (enfermedad macrovascular), resultado de las lesiones de los grandes vasos sanguíneos, causa la muerte del 50% o más de las personas con diabetes, dependiendo de la población. Las lesiones de los pequeños vasos sanguíneos (enfermedad microvascular) pueden afectar a muchas partes del organismo. Debido a que existen distintos métodos de evaluar la presencia de estas complicaciones, es difícil realizar comparaciones entre distintas poblaciones. Sin embargo, está claro que son muy frecuentes, con al menos una

complicación presente en una gran proporción de población (50% o más en algunos estudios) en el momento del diagnóstico.⁷ (Figura.1).

Figura 1. Prevalencia (%) de complicaciones de la diabetes (todas) que fueron encontradas en diferentes poblaciones.



AFR= África, EUR= Europa, MENA= Medio Oriente y Norte de África, NAC= Norte América y el Caribe, SACA= América Central y del Sur, SEA= Asia, WP= Región del Pacífico.

A nivel mundial, casi cuatro millones de muertes dentro del grupo de edad de 20 a 79 años podrían atribuirse a la diabetes en 2010, representando el 6,8% de la mortalidad mundial por cualquier causa dentro de este grupo de edad. Esta cifra estimada de muertes prematuras es similar en magnitud a las muertes dentro de este grupo de edad por varias enfermedades infecciosas. El mayor número de muertes por diabetes se calcula que tendrá lugar en países con grandes poblaciones, ya que ellos tienen las mayores cantidades de personas con diabetes: India, China, Estados Unidos de América y la Federación Rusa. Se calcula que más mujeres que hombres morirán por causas relacionadas con la diabetes y la diabetes representa una proporción de muertes superior en mujeres que en varones, llegando a alcanzar hasta una cuarta parte del total de muertes en mujeres de mediana edad en algunas regiones. En la mayoría de los grupos de edad las mujeres con diabetes, al compararlas con quienes no la tienen, corren un mayor riesgo relativo

de muerte que los varones con diabetes. Esto es lo que hace que la diabetes haga una aportación proporcionalmente superior a la mortalidad femenina.⁷

El número de muertes atribuible a la diabetes en 2010 muestra un aumento del 5,5% por encima de los cálculos del año 2007. Este aumento se puede explicar mediante un aumento de la prevalencia de diabetes en algunos países altamente poblados en cada región, especialmente entre las mujeres.⁷

Aunque que se ha producido un descenso documentado de la morbilidad y la mortalidad por algunas enfermedades crónicas no contagiosas en algunos países, no se ha documentado un declive similar en el caso de la diabetes. Aunque algunos países de altos ingresos han registrado un aumento de la supervivencia de las personas con diabetes, el aumento de la prevalencia se debe muy probablemente a un aumento de la incidencia y no a una mejora de la supervivencia.⁷ (Figura. 2).

Figura 2. Porcentaje de mortalidad atribuible por todas las causas de diabetes (20-79 años), por región, 2010.



AFR= África, EUR= Europa, MENA= Medio Oriente y Norte de África, NAC= Norte América y el Caribe, SACA= América Central y del Sur, SEA= Asia, WP= Región del Pacífico.

La mortalidad de la diabetes tipo 2 en México aumento de 43.3 a 53.2 muertes por 100, 000 habitantes desde 1998 al 2002, representando el 30% de toda la mortalidad en adultos.⁸ La International Diabetes Federation (IDF) reportó que en México, 54,892 muertes eran atribuibles a diabetes en el 2010.⁷ (Tabla 2).

Tabla 2. Muertes atribuibles a diabetes en el 2010, población Mexicana

Genero	<u>Número de muertes entre los 20-79 años de edad</u>						Total
	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	
Hombres	339	2,350	3,476	5,698	6,722	6,409	24,994
Mujeres	149	877	2,841	7,633	9,637	8,762	29,898
Total	488	3,226	6,316	13,331	16,359	15,171	54,892

IDF Diabetes Atlas, 4th Edition, International Diabetes Federation, 2009.

3. JUSTIFICACIÓN

El principal objetivo del tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus es prevenir y/o retrasar las complicaciones micro y macrovasculares a lo mínimo, esto al revertir los valores de glucemia, tensión arterial y lípidos a la normalidad.¹ La principal meta del control glucémico es regresar los valores de hemoglobina glucosilada a la normalidad.^{1,18-20} Se conoce que un buen control glucémico, tanto en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 como tipo 2, se ha asociado a una reducción a largo plazo de las complicaciones microvasculares como las observadas en los estudios DCCT y UKPDS.¹⁸⁻²⁰ En la actualidad la ADA considera que los pacientes con diabetes mellitus tienen un buen control glucémico si su HbA_{1c} es <7.0%.¹

Autores de los estudios ADVANCE y ACCORD, investigaron la asociación de los efectos de un control glucémico estricto sobre las complicaciones macrovasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con un mal control glucémico previo y enfermedades micro y macrovasculares previa.²¹⁻²² Los dos estudios fallaron en demostrar que un control glucémico estricto se asocia con una disminución del riesgo cardiovascular.²¹⁻²² En el caso del estudio ACCORD el uso de terapia intensiva para conseguir una HbA_{1c} de 6.0%, se asocio con un incremento en la mortalidad y no redujo los eventos cardiovasculares mayores, el estudio se discontinuó después de 3.5 años de seguimiento por esta asociación.²³

Existen reportes de un potencial aumento en la mortalidad en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y un control glucémico estricto, especialmente el asociado con una meta optima de HbA_{1c}. Investigadores han sugerido que un control estricto de glucosa contribuye a un aumento de hipoglucemias, las cuales aumentan el riesgo de mortalidad en pacientes con diabetes.²³

Currie y colaboradores, demostraron en una cohorte retrospectiva que los niveles bajos y altos de HbA_{1c} se asociaron con un aumento en la mortalidad para cualquier causa en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Concluyeron la necesidad de realizar estudios prospectivos para confirmar esta asociación y en caso de ser encontrada, revisar las guías actuales del tratamiento de la diabetes para incluir un mínimo de HbA_{1c}.²³

La asociación de aumento en la mortalidad en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y niveles bajos o altos de HbA_{1c}, ha llevado a varios investigadores a cuestionarse las recomendaciones actuales para el control glucémico.

Por lo anterior, es necesario saber si los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 atendidos en el Hospital General “Dr. Manuel Gea González”, presentan un aumento en la mortalidad con los niveles bajos y altos de HbA_{1c}.

Tabla 3. Mortalidad asociada al control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en diferentes estudios.^{19-22, 24}

Estudio	n	Nivel de control glucémico (HbA_{1c})	Mortalidad
UKPDS	3867 H/M (2359/1508)	Intensivo (<6.5%) vs Estándar (7.3%)	Disminución 6% (10 a 20%, p=0.44)
ADVANCE	11,140 H/M (6407/4733)	Intensivo (<6.5%) vs Estándar (7.3%)	8.9% vs 9.6% (HR, 0.93; 95% IC, 0.83 a 1.06; p = 0.28)
ACCORD	10,251 H/M (6300/3951)	Intensivo (<6.0%) vs Estándar (7.0-7.9%)	5.0% vs 4.0% (HR, 1.22; 95% IC, 1.01 a 1.46; p = 0.04)
VADT	1,791 H (1,791)	Intensivo vs Estándar	102 muertes vs 95 muertes (HR, 1.07; 95% IC, 0.81 a 1.42; P = 0.62)

4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

4.1 Hipótesis

Los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 del “Hospital General Dr. Manuel Gea González” con $HbA_{1c} \leq 6.5$ o $\geq 8.0\%$ tendrán un mayor porcentaje de mortalidad comparado con aquellos pacientes que tienen HbA_{1c} entre 6.6 y 7.9%.

5. OBJETIVO.

5.1 Objetivo Principal

Describir si los niveles de HbA_{1c} bajo ($<6.5\%$) y altos ($>8.0\%$) se asocian con un mayor porcentaje de mortalidad en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 del Hospital General “Dr. Manuel Gea González”.

5.2 Objetivos Secundarios

1. Describir las complicaciones vasculares (retinopatía, nefropatía, neuropatía, enfermedad arterial coronaria, enfermedad arterial periférica y enfermedad cerebrovascular) en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 del Hospital General “Dr. Manuel Gea González”.
2. Describir el número de episodios de hipoglucemia que presentan los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 del Hospital General “Dr. Manuel Gea González”.
3. Conocer las características demográficas (edad, género, tabaquismo, comorbilidades y tratamiento) de los pacientes estudiados.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1. Tipo de Estudio

Estudio descriptivo, abierto, observacional, retrospectivo, transversal.

6.2. Ubicación Temporal y Espacial

Este estudio se realizó en la División de Medicina Interna del Hospital General “Dr. Manuel Gea González” el cual es un organismo descentralizado, cuya función primordial es la atención de la salud a la población no asegurada de escasos recursos en las especialidades básicas de la medicina y en aquellos padecimientos que por su frecuencia se requieren. El hospital está certificado por el Consejo de Salubridad General y presta servicios de salud en aspectos preventivos, curativos y de rehabilitación. Para esto cuenta con 63 consultorios, que constan de 55 especialidades y tiene 155

camas censables y 110 no censables, 13 quirófanos, unidades de urgencias, de terapia intensiva, tococirugía, planificación familiar, endoscopia diagnóstica y terapéutica y los auxiliares de diagnóstico y tratamiento, patología clínica, radiología e imagen, medicina nuclear, anatomía patológica, citología, medicina transfusional y genética con área clínica y de laboratorio, rehabilitación con áreas de foniatría y terapia física. El estudio se realizó durante el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2006 al 31 de marzo de 2011.

6.3. Criterios de Selección de la Muestra

Criterios de Inclusión.

- Expedientes clínicos de pacientes mayores de 18 años de cualquier sexo con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 que acudieron al servicio de Medicina Interna del Hospital General “Dr. Manuel Gea González” durante el periodo del 1 de enero de 2006 al 31 de marzo de 2011.

- Pacientes con nivel de HbA_{1c} en el expediente clínico.

- El diagnóstico de Diabetes Mellitus Tipo 2 se basara en:

1. Si el diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 está consignado en el expediente.
2. Si el paciente se encontraba en un tratamiento con hipoglucemiantes orales.
3. Si la HbA_{1c} consignada en el expediente $\geq 6.5\%$ o si los niveles de glucosa consignados en el expediente son: 1) En ayuno ≥ 126 mg/dl, 2) ≥ 200 mgs/dl después de 2 horas, durante una prueba de tolerancia a la glucosa oral o 3) al azar ≥ 200 mgs/dl.

Criterios de Eliminación.

- Expedientes clínicos en los que no se identifique el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2.

- Expedientes clínicos con datos de intereses para el estudio incompletos o no valorables.

6.4. Variables

Tabla 4. Variables Independientes

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	VARIABLE	TIPO DE VARIABLE
Edad	Cuantitativa (Años)	TG séricos	Cuantitativa continua (mg/dl)
Sexo	Nominal (Hombre, Mujer)	HDL-C sérico	Cuantitativa continua (mg/dl)
Peso	Cuantitativa continua (Kg)	LDL-C sérico	Cuantitativa continua (mg/dl)
IMC	Cuantitativa continua (Kg/m ²)	Niveles de HbA_{1c}	Cuantitativa continua (%)
Tabaquismo	Nominal (Si, No) Historia de tabaquismo presente o pasada	Cr sérica	Cuantitativa continua (mg/dl)
HAS	Nominal (Presente o ausente) Presente: Si TA ≥ 140/90 mmHg ó si toma medicamentos antihipertensivos (IECA, ARA II, β bloqueadores, α bloqueadores, Calcio antagonistas o Tiazidas)	Dep. Cr	Cuantitativa continua (ml/min/1.73m ²)
Dislipidemia	Nominal (Presente o ausente) Presente: Si CT > 200 mg/dl, LDL > 100 mg/dl, TAG > 150 mg/dl o HDL < 40 mg/dl ó si toma medicamentos hipolipemiantes (Estatinas, Fibratos, Inhibidores selectivos de la absorción del colesterol, niacina)	Albuminuria	Cuantitativa continua (mg/24 hrs)
CT séricos	Cuantitativa continua (mg/dl)	Tratamiento DM	Nominal (Si, No) Tratamiento (Inhibidores de la α-glucosidasa Sulfonilureas, Biguanidas, Glinidas, Tiazolidinedionas, Análogos de GLP1, Inhibidores de DPP4, Insulina)

IMC= Índice de masa corporal; HAS= Hipertensión arterial sistémica; CT= Colesterol total; TG= Triglicéridos; HDL-C= Colesterol de alta densidad; LDL-C= Colesterol de baja densidad; HbA_{1c} = Hemoglobina glucosilada; Cr = creatinina; Dep. Cr= Depuración de creatinina; DM= Diabetes Mellitus.

Tabla 5. Variables Dependientes

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE
Complicaciones Microvasculares	Nominal (Presente o ausente) Presente: Documentación en los expedientes de retinopatía (no proliferativa, proliferativa o edema macular), neuropatía (periférica o autonómica) nefropatía (Insuficiencia renal crónica [según los estadios de KDOQI], microalbuminuria [30-300 mg/24 hrs] o macrolabuminuria [>300 mgs/24 hrs]).
Complicaciones Macrovasculares	Nominal (Presente o ausente) Presente: Documentación en los expedientes de infarto al miocardio, angina de origen cardiaco, revascularización coronaria, enfermedad arterial periférica o evento vascular cerebral).
Episodios de hipoglucemias	Cuantitativa discreta Se define hipoglucemia como glucosa <70 mg/dl
Episodios de Neurogluopenia	Cuantitativa discreta Episodio de hipoglucemia con deterioro del estado de alerta o necesidad de administración de glucosa por vía parenteral.
Muerte	Nominal (Presente o ausente)

6.5. Tamaño de la Muestra

250 expedientes clínicos de pacientes mayores de 18 años de cualquier sexo con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 que acudieron al servicio de Medicina Interna del Hospital General “Dr. Manuel Gea González” durante el periodo del 1 de enero de 2006 al 31 de marzo de 2011.

6.6 Métodos de Laboratorio

Los resultados de los estudios que integran el expediente correspondían a glucosa, BUN, creatinina, HbA_{1c}, colesterol total, triglicéridos, HDL-C, LDL-C, depuración de creatinina en orina de 24 hrs y albuminuria en orina de 24 hrs, los cuales son procesados en el laboratorio del Hospital General “Dr. Manuel Gea González”.

6.7 Análisis estadístico

Se obtuvieron para estadística descriptiva las medias de tendencia central y dispersión: media, desviación estándar, proporciones o porcentajes. Para evaluación del desenlace primario se utilizó prueba de T para variables independientes y tablas de contingencia. Se utilizó el programa estadístico SPSS versión 19.0.

6.8 Descripción Operativa del Estudio.

Los investigadores revisaron la base de datos del servicio de Medicina Interna del Hospital General “Dr. Manuel Gea González” para identificar los expedientes de pacientes mayores de 18 años, de cualquier sexo con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 durante el periodo del 1 de enero de 2006 al 31 de marzo de 2011. Se solicitaron los expedientes de los casos al archivo clínico. Se revisaron los expedientes para obtener la información previamente estipulada para analizar en el estudio. Se realizó la captura de datos en el formato prediseñado para esta función. Al contar con la información se elaboró una base de datos y se realizó el análisis estadístico en el programa SPSS versión 19.0, así como el informe final de los resultados.

7. RESULTADOS

Se revisaron 428 expedientes de pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 atendidos en el Hospital General "Dr. Manuel Gea González" en el periodo del 1° de enero del 2006 al 31 de marzo del 2011. Del total de pacientes 235 (54.9%) eran mujeres y 193 (45.1%) hombres, la edad media fue de 57.9 ± 15.7 años. El 91.3% de los pacientes tenían un nivel socioeconómico bajo, mientras que el 8.7% correspondieron a un nivel socioeconómico medio o alto.

Del total de expedientes revisados, 88 (20.4%) correspondieron a pacientes que fallecieron, por lo que se dividieron a los pacientes en dos grupos, un grupo de sobrevivida (n=340) y un grupo de mortalidad (n=88).

Tabla 6. Características clínicas de pacientes diabéticos, según mortalidad.

Variable	Sobrevida (n=340)	Muerte (n=88)	p
Edad (años)	57.25 \pm 15.02	60.80 \pm 18.13	0.058
IMC (kg/m²)	28.35 \pm 5.33	26.93 \pm 5.05	0.456
Presión arterial (mmHg)			
- Sistólica	119.82 \pm 19.89	120.11 \pm 19.68	0.846
- Diastólica	71.05 \pm 10.47	72.27 \pm 11.31	0.055
Tiempo de diagnostico (años)			
- Diabetes	9.97 \pm 7.43	12.76 \pm 8.56	0.006
- Hipertensión	4.98 \pm 7.34	4.15 \pm 6.34	0.290
- Dislipidemia	1.89 \pm 0.12	0.82 \pm 1.45	0.0001
- RD	0.49 \pm 1.48	0.18 \pm 1.11	0.033
- ND	0.34 \pm 1.22	0.63 \pm 1.65	0.127
- NefD	0.98 \pm 151	0.87 \pm 1.65	0.559
- EAC	0.14 \pm 0.95	0.23 \pm 0.96	0.440
- EAP	0.24 \pm 1.09	0.44 \pm 1.08	0.123
- PD	0.19 \pm 1.03	0.45 \pm 1.09	0.051
- EVC	0.13 \pm 1.33	0.08 \pm 0.57	0.560

Los resultados se expresan como medias \pm Desviaciones Estándar. El valor de p se calculó con t de Student para muestras independientes. IMC= Índice de masa corporal; RD= Retinopatía diabética; ND= Neuropatía diabética; NefD= Nefropatía diabética; EAC= Enfermedad arterial coronaria; EAP= Enfermedad arterial periférica; EVC= Enfermedad vascular cerebral.

Tabla 7. Características clínicas de pacientes diabéticos, según mortalidad.

Variable	Sobrevida	Muerte	
n (%)	(n=340)	(n=88)	p
Mujeres	192 (56.5)	43 (48.9)	0.124
Grupo etario (años)			
- <40	39 (11.5)	10 (11.4)	0.099
- 40-64	196 (57.6)	42 (47.7)	
- 65-85	99 (29.1)	31 (35.2)	
- >85	6 (1.8)	5 (5.7)	
Nivel SE			0.504
- Bajo	310 (91.2)	81 (92.1)	
- Medio	28 (8.2)	7 (7.9)	
- Alto	2 (0.6)	0 (0)	
Categoría de IMC (kg/m²)			0.032
- <18.4	1 (0.3)	2 (2.3)	
- 18.5-24.99	102 (30.0)	36 (40.9)	
- 25-29.99	119 (35.0)	30 (34.1)	
- 30-34.99	80 (23.5)	11 (12.5)	
- >35	38 (11.2)	9 (10.2)	
Tabaquismo	117 (34.4)	41 (46.6)	0.024
Hipertensión	192 (56.5)	53 (60.2)	0.305
Dislipidemia	285 (83.8)	70 (79.5)	0.212

Los resultados se expresan como frecuencias simples y porcentajes. SE= Socio-económico; IMC= Índice de masa corporal.

Al comparar los grupos no se encontraron diferencias significativas en edad (57.2 ± 15.0 vs 60.8 ± 18.1 , $p= 0.058$), IMC (28.3 ± 5.3 vs 26.9 ± 5.05 , $p= 0.45$), PAS (119.8 ± 19.8 vs 120.1 ± 19.6 , $p= 0.84$) y PAD (71.0 ± 10.4 vs 72.2 ± 11.3 , $p= 0.055$). El tiempo de diagnóstico de diabetes, fue mayor en el grupo de mortalidad 12.7 ± 8.56 años vs 9.97 ± 7.43 años del grupo de supervivencia, mostrando una diferencia estadísticamente significativa ($p= 0.006$). El tiempo de diagnóstico de hipertensión arterial sistémica, retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética, enfermedad arterial coronaria, enfermedad arterial periférica y enfermedad vascular cerebral, no mostraron diferencias. Por otra parte, el tiempo de diagnóstico de dislipidemia, fue mayor para el grupo de supervivencia que para el grupo de mortalidad (1.89 ± 0.12 vs 0.82 ± 1.45 , $p=0.0001$). En un análisis complementario, los pacientes fueron divididos por grupos etarios y categoría de IMC. El 56.8% de

los pacientes que fallecieron tenían sobrepeso u obesidad. La mayor mortalidad se encontró en el grupo de 40-64 años. Las principales comorbilidades reportadas fueron tabaquismo (34.4% vs 46.6%, $p= 0.02$), hipertensión (56.5% vs 60.2%, $p= 0.30$) y dislipidemia (83.8% vs 79.5 %, $p= 0.21$) en los grupos de sobrevida y mortalidad respectivamente (Tabla 6 y 7).

Los niveles de glucosa y HbA_{1c} no mostraron diferencias significativas al comparar ambos grupos, sin embargo ambas variables se encontraban discretamente más elevadas (glucosa 137.1 ± 59.8 mg/dl vs 158 ± 105.3 mg/dl, $p= 0.072$; HbA_{1c} $8.8 \pm 7.2\%$ vs $9.1 \pm 3.0\%$, $p= 0.557$) en los pacientes que fallecieron. Los niveles de CT (141.7 ± 52.5 vs 181.9 ± 50.7 , $p= 0.0001$), TG (140.5 ± 69.1 vs 185.0 ± 147.2 , $p= 0.0001$), HDL-C (34.04 ± 18.14 vs 40.59 ± 14.33 , $p= 0.002$) y LDL-C (79.31 ± 36.04 vs 105.72 ± 38.54 , $p= 0.0001$) fueron significativamente menores en los que fallecieron al compararlos con aquellos que sobrevivieron. Por otro lado en el grupo de mortalidad los niveles de creatinina fueron mayores (1.56 ± 1.36 vs 0.95 ± 1.04 , $p= 0.001$) y la depuración de creatinina fue menor (75.1 ± 56.4 vs 100.3 ± 47.6 , $p= 0.0001$), al compararlos con el grupo de sobrevida. Los valores de albuminuria fueron similares entre ambos grupos (Tabla 8).

Tabla 8. Características de laboratorio de pacientes diabéticos, según mortalidad.

Variable	Sobrevida (n=340)	Muerte (n=88)	p
Glucosa (mg/dl)	137.17 ± 59.89	158.43 ± 105.32	0.072
HbA _{1c} (%)	8.81 ± 7.24	9.11 ± 3.07	0.557
CT (mg/dl)	181.98 ± 50.71	141.72 ± 52.52	0.0001
TG (mg/dl)	185.06 ± 147.24	140.58 ± 69.18	0.0001
HDL-C (mg/dl)	40.59 ± 14.33	34.04 ± 18.14	0.002
LDL-C (mg/dl)	105.72 ± 38.54	79.31 ± 36,04	0.0001
Creatinina (mg/dl)	0.95 ± 1.04	1.56 ± 1.36	0.001
Dep. Cr (ml/min)	100.31 ± 47.65	75.12 ± 56.46	0.0001
Albuminuria (mg/24 hrs)	279.69 ± 1172.99	563.59 ± 1405.30	0.084

Los resultados se expresan como medias ± Desviaciones Estándar. El valor de p se calculó con t de Student para muestras independientes. HbA_{1c} = Hemoglobina glucosilada; CT= Colesterol total; TG= Triglicéridos; HDL-C=Colesterol de alta densidad; LDL-C= Colesterol de baja densidad; Dep. Cr= Depuración de creatinina.

La complicación microvascular (Tabla 9) más reportada en los expedientes revisados, fue la nefropatía diabética 190 (55.9%) en el grupo de sobrevida y 61 (69.3%) en el grupo de mortalidad.

Tabla 9. Complicaciones microvasculares de pacientes diabéticos, según mortalidad.

Variable	Sobrevida	Muerte	
n (%)	(n=340)	(n=88)	p
Retinopatía Diabética			0.090
- Con RD	69 (20.3)	8 (6.7)	
- NPL	20 (5.9)	4 (4.5)	
- NPM	16 (4.7)	0	
- NPS	7 (2.1)	1(1.1)	
- PNFC	1 (0.3)	0	
- PFC	22 (6.5)	1 (1.1)	
- HV	3 (0.9)	0	
Neuropatía Diabética			0.0001
- Con ND	57 (16.8)	31(35.2)	
- PDS	57 (16.8)	30 (34.1)	
- AGI	0	1 (1.1)	
Nefropatía Diabética	190 (55.9)	61 (69.3)	0.069
Clasificación de KDOQI			0.0001
- I	47 (13.8)	6 (6.8)	
- II	78 (22.9)	14 (15.9)	
- III	50 (14.7)	20 (22.7)	
- IV	8 (2.4)	12 (2.8)	
-V	7 (2.1)	10 (11.4)	
Albuminuria			0.029
- Microalbuminuria	63 (18.5)	15 (17.0)	
- Macroalbuminuria	37 (10.9)	19 (20.6)	

Los resultados se expresan como frecuencias simples y porcentajes. RD= Retinopatía diabética; NPL= No proliferativa leve; NPM= No proliferativa moderada; NPS= No proliferativa severa; PNFC= Proliferativa no fotocoagulada, PFC= Proliferativa fotocoagulada; HV= Hemorragia vítrea; ND= Neuropatía diabética; PDS= Periférica distal simétrica; AGI= Autonómica genito-urinaria.

De la clasificación de KDOQI para insuficiencia renal crónica, el 36.9% de los pacientes que fallecieron tenían una clasificación \geq III que traduce una depuración de creatinina de 60 ml/min o menos, condición que estuvo presente en el 19.2% de los pacientes que sobrevivieron. Con

respecto a la albuminuria, 63 (18.5%) del grupo de sobrevida y 15 (17.0%) del grupo de mortalidad presentaron microalbuminuria (30-300 mg/24 hrs) y 37 (10.9%) del grupo de sobrevida y 19 (20.6%) del grupo de mortalidad presentaron macroalbuminuria (>300 mg/24 hrs).

La retinopatía diabética había sido valorada mediante fundoscopia directa o indirecta en prácticamente todos los pacientes que sobrevivieron y estuvo presente en 69 (20.3%); sin embargo solo fue valorado en 6 (6.7%) de los pacientes que fallecieron, con una frecuencia del 100%. La RD NPL tuvo una frecuencia de 20 (5.9%) en el grupo de sobrevida y 4 (4.5%) en el grupo de mortalidad y la PFC estaba presente en 22 (6.5%) y 1 (1.1%), respectivamente.

Por otra parte la neuropatía diabética, evaluada clínicamente, estuvo consignada en 57 (16.8%) del grupo de sobrevida y en 31 (35.2%) del grupo de mortalidad ($p = 0.0001$). En el grupo de sobrevida 57 (16.8%) y 30 (34.1%) del grupo de mortalidad presentaron ND PDS y solo 1 (1.1%) paciente perteneciente al grupo de mortalidad tenía reportado el diagnóstico de neuropatía autonómica (genito-urinaria).

Complicaciones macrovasculares y eventos de hipoglucemia. Al comparar los grupos, el grupo de mortalidad mostró mayor frecuencia en EAP (53.4% vs 30.7%, $p = 0.0001$), EAC (5.3% vs 19.3%, $p = 0.0001$) y EVC (2.4% vs 6.85, $p = 0.0001$). El pie diabético tuvo una menor frecuencia en el grupo de sobrevida que en el grupo de mortalidad (7.4% vs 34.1%, $p = 0.0001$). Según la clasificación de la Universidad de Texas para pie diabético, casi la tercera parte 26 (29.5%) de los pacientes que fallecieron tenían las mayores calificaciones (IIIB y IIID) de la escala, la cuarta parte de ellos estaban amputados y el pie derecho fue el más frecuentemente afectado en ambos grupos. Las frecuencias de hipoglucemia y neuroglucopenia fueron documentadas más frecuentemente en el grupo de mortalidad, con significado estadístico (Tabla 10).

Tabla 10. Complicaciones macrovasculares, episodios de hipoglucemia y neuroglucopenia de pacientes diabéticos, según mortalidad.

Variable	Sobrevida	Muerte	p
n (%)	(n=340)	(n=88)	
EAC	18 (5.3)	17(19.3)	0.0001
EAP	31 (53.4)	27 (30.7)	0.0001
EVC	8 (2.4)	6 (6.8)	0.047
PD	25 (7.4)	30 (34.1)	0.0001
Clasificación de Texas			0.0001
- IA	2 (0.6)	0	
- IB	1 (0.3)	0	
- IC	1 (0.3)	2 (2.3)	
- IIB	4 (1.2)	2 (2.3)	
- IIIA	1 (0.3)	0	
- IIIB	1 (0.3)	1 (1.1)	
- IIID	15 (4.4)	25 (28.4)	
Lado afectado			0.645
- Derecho	13 (52.0)	19 (63.3)	
- Izquierdo	9 (36.0)	9 (30.0)	
- Bilateral	3 (12.0)	2 (6.7)	
Amputaciones	16 (4.7)	23 (26.1)	0.0001
No. Amputaciones			0.0001
- 1	14 (4.1)	22 (23.9)	
- 2 o mas	2 (0.6)	1 (1.1)	
Hipoglucemia	74 (21.8)	28 (31.8)	0.036
Neuroglucopenia	5 (1.5)	8 (9.1)	0.001

Los resultados se expresan como frecuencias simples y porcentajes. EAC= Enfermedad arterial coronaria; EAP= Enfermedad arterial periférica; PD= Pie diabético; EVC= Enfermedad vascular cerebral.

Ya que el objetivo de este estudio era demostrar mayor mortalidad en aquellos diabéticos con niveles de $HbA_{1c} \leq 6.5\%$ que revelan un estricto control y en los que tuvieron cifras de $HbA_{1c} \geq 8.0\%$ que traducen mal control, la variable fue dividida según estos puntos de corte. No se encontraron diferencias significativas en el grupo de mortalidad al comprar los diferentes estratos de HbA_{1c} . Otro análisis adicional fue realizado al comparar la mortalidad dividiendo a los grupos por cuartiles

de HbA_{1c}, en donde tampoco se observaron diferencias significativas (Tabla 11). Sin embargo se observó que el 56.8% de aquellos que fallecieron tenían descontrol de la glucosa con HbA_{1c} ≥ 8.0% y al dividir al grupo de mortalidad en aquellos con HbA_{1c} < 8.0% y ≥8.0% se encontraron diferencias significativas (43.2% vs 56.8%, p= 0.026).

Tabla 11. Niveles de HbA_{1c} de pacientes diabéticos, según mortalidad.

VARIABLE	SOBREVIDA (n=340)	MUERTE (n=88)	p
Niveles HbA_{1c} (%)			0.097
- ≤ 6.5	92 (27.1)	21 (23.9)	
- 6.51-7.99	96 (28.3)	17 (19.3)	
- ≥ 8.01	151 (44.5)	50 (56.8)	
Cuartiles HbA_{1c} (%)			0.223
- < 6.5	92 (27.1)	21 (23.9)	
- 6.51-7.70	89 (26.3)	16 (18.2)	
- 7.71-10.10	82 (24.2)	24 (27.3)	
- >10.11	76 (22.4)	27 (30.7)	

Los resultados se expresan como frecuencias simples y porcentajes. HbA_{1c}= Hemoglobina glucosilada.

El tratamiento más frecuente como monoterapia o terapia combinada para hipertensión fue con IECA 145 (42.6%) en el grupo de sobrevida y 40 (45.5%) en el grupo de mortalidad, seguido de los calcio antagonistas y los β bloqueadores. Los hipolipemiente más utilizado ya sea en monoterapia o en terapia combinada fueron las estatinas 156 (45.9%) en el grupo de sobrevida y 14 (15.9) en el grupo de mortalidad, seguido de los fibratos. Con respecto a la diabetes el tratamiento farmacológico más utilizado ya sea en monoterapia o combinación fue la metformina 204 (60.0%) en el grupo de sobrevida y 36 (40.9%) en el grupo de mortalidad, seguido por insulina 180 (52.9%) en el grupo de sobrevida y 47 (53.4%) en el grupo de mortalidad.

Las principales causas de muerte en nuestra población fueron por enfermedades infecciosas (35.2%), enfermedad arterial periférica (22.7%) y enfermedad arterial coronaria (14.8%). (Tabla 12).

Tabla 12. Frecuencia de las diferentes causas de Muerte.

VARIABLE	n=88 (%)
Infección	31 (35.2)
EAP	20 (22.7)
EAC	13 (14.8)
IRC	7 (8.0)
EVC	6 (6.8)
Hipoglucemia	5 (5.7)
Causa desconocida	4 (4.5)
Cáncer	1 (1.1)
Otras causas	1 (1.1)

Los resultados se expresan como frecuencias simples y porcentajes. EAP= Enfermedad arterial periférica; EAC= Enfermedad arterial coronaria; IRC= Insuficiencia renal crónica; EVC= Enfermedad vascular cerebral.

8. DISCUSIÓN

Se ha sugerido que el control glucémico intensivo es un tratamiento efectivo para reducir las complicaciones cardiovasculares en pacientes con diabetes. Las guías actuales recomiendan un nivel de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) de 7% o menos. Sin embargo, los resultados de algunos estudios clínicos mayores aleatorizados, ponen en controversia los beneficios de este tratamiento.²⁵ Uno de ellos es el estudio ACCORD en donde un régimen intensivo de disminución de la glucosa fue asociado con un incremento de la mortalidad (HR 1.22, IC 95% 1.01 A 1.46, $p=0.04$).²² Cabe mencionar que este estudio fue realizado en una población con 2 o más factores de riesgo. Un meta-análisis reciente de 13 ensayos clínicos controlados aleatorizados, mostró que no hay beneficio de un tratamiento intensivo de reducción de la glucosa en la mortalidad por todas las causas (RR 1.04, IC 95% 0.91 a 1.19) o muerte por causas cardiovasculares (RR 1.11, IC 95% 0.86 a 1.43) en adultos con DM2.²⁵ Más aún, un incremento del 19% en todas las causas de mortalidad y un 43% en muerte por causas cardiovasculares, no puede ser descartado.²⁵ Un estudio de cohorte retrospectiva reciente reportó un aumento significativo en la mortalidad por todas las causas, en diabéticos con la menor decila de nivel de HbA_{1c} (6.4%, HR 1,52. IC 95% 1.32 a 1.76) y en la más alta (10.5%, HR 1.79, IC 95% 1.56 A 2.06).²³

En este estudio no se encontró un mayor porcentaje de mortalidad en aquellos diabéticos con niveles de $HbA_{1c} \leq 6.5\%$ y $\geq 8.0\%$, con respecto a aquellos diabéticos con niveles de HbA_{1c} entre 6.6 y 7.9%. Sin embargo, es importante señalar que el 56.8% de aquellos que fallecieron tenían un significativo mayor descontrol glucémico ($HbA_{1c} \geq 8.0\%$).

Estos hallazgos concuerdan con los reportados por el estudio UKPDS que reportó una disminución de la mortalidad del 10% (-11 a 27, $p=0.34$) para muerte relacionada con diabetes y del 6% (-10 a 20, $p=0.44$) para cualquier causa de muerte, en pacientes diabéticos tipo 2 que tuvieron un tratamiento intensificado para el control de la glucosa. Cabe mencionar que el diseño de este estudio fue un ensayo clínico controlado aleatorizado.¹⁹

Los resultados de este estudio difieren de aquellos reportados por Currie y colaboradores. En los que los autores demostraron en una cohorte retrospectiva de 27, 965 pacientes que los niveles bajos o altos de HbA_{1c} se asociaban con un incremento en todas las causas de mortalidad y

eventos cardiovasculares.²³ Estas diferencias se pueden deber al tipo de diseño empleado en este estudio, al tipo de población o a la potencia estadística, determinado por el gran número de sujetos estudiados por *Currie* y colaboradores.

El estudio ADVANCE, que se realizó para valorar el efecto del control tensional y glucémico intensivos ($HbA_{1c} < 7.5\%$) sobre las complicaciones microvasculares y macrovasculares en pacientes con regímenes de hipoglucemiantes orales, se reportó que el control glucémico estricto no se asoció con un incremento en la mortalidad.²¹

En el estudio ACCORD, los resultados mostraron que los pacientes con enfermedad cardiovascular o con al menos 2 factores de riesgo para enfermedad cardiovascular o aterosclerosis severa y una HbA_{1c} de 7.5% que fueron sometidos a un control glucémico intensivo ($HbA_{1c} < 6.0\%$ vs 7.0-7.9%) tenían una mortalidad aumentada (HR 1.22, 95% CI 1.01–1.46).²²

El tiempo promedio de diagnóstico de diabetes en nuestra población fue de 10.5 años, con esta información uno esperaría encontrar un mayor porcentaje de complicaciones micro y macrovasculares. Esto puede deberse en parte a la metodología aquí utilizada, ya que este estudio no fue diseñado para encontrar complicaciones micro y macrovasculares y podría haber un sesgo en falta de documentación de las complicaciones cardiovasculares en los expedientes. Los pacientes estudiados eran diabéticos que requirieron hospitalización y no todos eran conocidos por el servicio de Medicina Interna, por lo que su control se realizaba en unidades de primer nivel. Lo anterior explicaría el hecho de que la mayor parte de los sujetos que fallecieron no contaban con valoración oftalmológica ni con búsqueda intencionada de otras complicaciones cardiovasculares, por lo que algunos de estos se encontraban en estadios avanzados de las mismas.

La disminución de la sobrevida en pacientes con niveles bajos de HbA_{1c} puede estar relacionada a episodios de hipoglucemia, la cual es una complicación común del control intensivo de glucosa. En el estudio ACCORD la mortalidad fue tres veces mayor en los pacientes de ambos grupos que tenían episodios de hipoglucemia severa vs aquellos que no los presentaban.²² Asimismo en el

estudio VADT, más de un episodio de hipoglucemia severa se asociaba con un aumento del 88% en el riesgo relativo de muerte súbita.²⁴ La hipoglucemia se asocia con varias secuelas que pueden aumentar la mortalidad. Existe una asociación entre hipoglucemia y manifestaciones adrenérgicas e hipokálemicas y el inicio de arritmias cardíacas en pacientes con diabetes y enfermedad cardiovascular establecida. La hipoglucemia también puede contribuir a variabilidades de la glucosa y aumentar el estrés oxidativo y la inflamación vascular, lo que predispone a disfunción vascular e inestabilidad de la placa en pacientes con aterosclerosis.²³ Aunque en el estudio aquí realizado no se demostró mayor mortalidad entre los pacientes con HbA_{1c} <6.5%, los episodios de hipoglucemia y neurogluopenia si fueron más frecuentes en el grupo de mortalidad.

9. CONCLUSIONES

Los niveles de HbA_{1c} que se asociaron con un mayor porcentaje de mortalidad en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 del Hospital General “Dr. Manuel Gea González” fueron aquellos iguales o mayores a 8.0%.

Un gran porcentaje de los pacientes en el grupo de mortalidad llevaba el control de su enfermedad en unidades de primer nivel antes de ser hospitalizados, lo cual explica el hecho de que la mayor parte de los pacientes que fallecieron no contaban con valoración oftalmológica ni con búsqueda intencionada de otras complicaciones micro o macrovasculares de la diabetes. Al no tener cuidados preventivos de las complicaciones micro o macrovasculares, la mayor parte de los pacientes en el grupo de mortalidad se encontraban en estadios avanzados de las mismas.

Los episodios de hipoglucemia y neuroglucopenia fueron más frecuentes en el grupo de mortalidad.

Las principales causas de muerte en nuestra población fueron por enfermedades infecciosas, enfermedad arterial periférica y enfermedad arterial coronaria.

Este estudio sugiere que el control estricto de la glucosa no se asociaba a una mayor mortalidad, sin embargo, los niveles de HbA_{1c} \geq 8.0% si se asociaban con mayor mortalidad.

10. PERSPECTIVA

El estudio realizado permite sugerir que debe realizarse la búsqueda intencionada de complicaciones microvasculares. Todos los pacientes deberían contar con valoración oftalmológica de fondo de ojo, de microalbuminuria y de neuropatía.

Los pacientes con diabetes deberían tener más información sobre las posibles implicaciones de la hipoglucemia y recibir educación para identificarla y dar el tratamiento oportuno y adecuado.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2011. *Diabetes Care* 2011; 34(Suppl 1):S11-61.
2. King KM, Rubin G. A history of diabetes: from antiquity to discovering insulin. *Br J Nurs* 2003; 12(18):1091-5.
3. Ali H, Anwar M, Ahmad T, Chand N. Diabetes mellitus from antiquity to present scenario and contribution of Greco-Arab physicians. *JISHIM* 2006; 5:46-50.
4. Ahmed AM. History of diabetes mellitus. *Saudi Med J* 2002; 23(4):373-8.
5. Eknayan G, Nagy J. A history of diabetes mellitus or how a disease of the kidneys evolved into a kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2005; 12(2):233-9.
6. IDF Diabetes Atlas, 3rd Edition, International Diabetes Federation, 2006.
7. IDF Diabetes Atlas, 4th Edition, International Diabetes Federation, 2009.
8. Villalpando S, Rojas R, Shamah-Levy T, Ávila MA, Gaona B, De la Cruz V, Rebollar R, Hernández L. Prevalence and distribution of type 2 Diabetes mellitus in Mexican adult population. A probabilistic survey. *Salud Publica Mex* 2010; 52 suppl 1:S19-S26.
9. Brunner Y, Schvartz D, Priego-Capote F, Couté Y, Sanchez JC. Glucotoxicity and pancreatic proteomics. *Journal of Proteomics* 2009; 71:576-591.
10. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Med Clin N Am* 2004; 88:787–835.
11. Stumvoll M, Goldstein BJ and Van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet* 2005; 365: 1333–46.
12. Del Prato S. Role of glucotoxicity and lipotoxicity in the pathophysiology of Type 2 diabetes mellitus and emerging treatment strategies. *Diabet Med* 2009; 26: 1185–1192.
13. Harrison Principios de Medicina Interna. Fauci A S, Braunwald E, Kasper D L, et al. McGraw-Hill, 17ª edición, México, D.F. 2008. Capítulo 318.
14. Glodin A, Beckman JA, Schmidt AM y Creager MA. Advanced Glycation End Products: Sparking the Development of Diabetic Vascular Injury. *Circulation* 2006; 114:597-605.
15. Little RR and Sacks DB. HbA1c: how do we measure it and what does it mean? *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity* 2009, 16:113–118.
16. Kilpatrick ES. Haemoglobin A1c in the diagnosis and monitoring of diabetes mellitus. *J. Clin. Pathol.* 2008; 61; 977-982.

17. Kilpatrick ES, Bloomgarden ZT and Zimmet PZ. Is haemoglobin A_{1c} a step forward for diagnosing diabetes? *BMJ* 2009; 339:b4432.
18. The DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977–86.
19. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive bloodglucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–53.
20. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854–65.
21. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560–72.
22. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose-lowering in type 2 diabetes. *New Engl J Med* 2008; 358: 2545–59.
23. Currie CJ, Peters JR, Tynan A, Evans M, Heine RJ, Braco OL, Zagar t y Poole CD. Survival as a function of HbA_{1c} in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet* 2010; 375: 481–89.
24. Duckworth W, Abraira C, Moritz T et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360: 129–39.
25. Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Lafont S, Bergeonneau C, Kassaï B, et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2011; 343:d4169.