



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

PETRÓLEOS MEXICANOS
SUBDIRECCIÓN DE SERVICIOS DE SALUD
GERENCIA DE SERVICIOS MÉDICOS
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD

**PROGRESIÓN DE PRE-DIABÉTES A DIABETES MELLITUS EN PACIENTES CON Y SIN
EXPOSICIÓN A ESTEROIDES SISTÉMICOS. EVALUACIÓN PROSPECTIVA A 12 Y 24
MESES EN EL HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD DE PEMEX**

TESIS DE POSGRADO QUE

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN:**

MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DR. DANIEL JUVENTINO VÁZQUEZ GÓMEZ

TUTOR Y ASESOR DE TESIS:

DR. CÉSAR ALEJANDRO ARCE SALINAS



MÉXICO, D.F., JULIO 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



DR. FERNANDO ROGELIO ESPINOSA LÓPEZ
DIRECTOR

DRA. JUDITH LÓPEZ ZEPEDA
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA

DR. CÉSAR ALEJANDRO ARCE SALINAS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO



AGRADECIMIENTOS

- **A mis padres, María de Lourdes y Juventino, por todo el apoyo incondicional que me han dado desde siempre, sus enseñanzas y la motivación a lo largo de estos últimos años**

- **A mis maestros, en especial al Dr. César Alejandro Salinas por sus enseñanzas, por su formación para hacerme mejor profesional y mejor persona.**

- **A mi novia Virginia: por el apoyo, comprensión y cariño durante todo este tiempo juntos.**



ÍNDICE	4
TÍTULO	5
DEFINICIÓN DEL PROBLEMA	5
MARCO TEÓRICO	5
JUSTIFICACIÓN	8
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	9
HIPÓTESIS	9
OBJETIVO GENERAL	9
OBJETIVOS ESPECIFICOS	9
DISEÑO DEL ESTUDIO	10
METODOLOGÍA	10
DEFINICIÓN DEL UNIVERSO	11
CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN	11
MÉTODOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA	12
DEFINICIÓN DE VARIABLES	12
MATERIAL Y MÉTODOS	18
ESTRATEGIA DE ANÁLISIS	19
FINANCIAMIENTO Y RECURSOS	19
CONSIDERACIONES ÉTICAS	19
RESULTADOS	20
DISCUSIÓN	21
CONCLUSIONES	26
REFERENCIAS	26
ANEXOS	28



I. TÍTULO

PROGRESIÓN DE PRE-DIABETES A DIABETES MELLITUS EN PACIENTES CON Y SIN EXPOSICIÓN A ESTEROIDES SISTÉMICOS. EVALUACIÓN PROSPECTIVA A 12 Y 24 MESES EN EL HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD DE PEMEX

II. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

Las poblaciones latinas se consideran como un factor de riesgo étnico para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 (DM2). En el HCSAE de Pemex se ha informado que esta población tiene una incidencia de progresión de prediabetes a DM2 de 6% anual, comparado con 0.72% de los sujetos sanos sin prediabetes; en ese mismo trabajo se informa que los factores de progresión más importantes son mayores niveles de glucosa en ayuno y el índice de masa corporal [1].

El uso de esteroides sistémicos se acompaña de alteraciones en el metabolismo de la glucosa. En observaciones previas se ha cuantificado el riesgo relativo para el desarrollo de DM2 luego del inicio de la terapia con glucocorticoides en una población sin determinar los factores de riesgo específicos de 1.8 a 10.3, dependiendo de la dosis diaria promedio de prednisona (de 10 mg hasta >30 mg, respectivamente); lo cual indica una relación directamente relacionada con la dosis. En este trabajo, de una población no seleccionada, se encuentra que los factores relacionados con el desarrollo de DM2 son los mismos para la población en general. [2]

A la fecha, no se ha evaluado el riesgo del desarrollo de DM2 en poblaciones con una mayor prevalencia tanto de DM2 como de prediabetes y con más factores de riesgo, ni tampoco se han evaluado los factores de riesgo relacionados con ello, luego de la exposición a esteroides sistémicos.

III. MARCO TEÓRICO

La prevalencia mundial de DM2 ha aumentado de manera alarmante en los últimos 20 años; se cree que para el año 2030 más de 360 millones de personas serán diabéticas. [3] Adicionalmente, se sabe que la DM2 puede ser el resultado de defectos endocrinológicos y es a menudo una manifestación del descontrol hormonal en padecimientos como síndrome de Cushing, acromegalia, hipertiroidismo, glucagonoma,



feocromocitoma, ya que estas altas cantidades de hormonas producidas por estos tumores antagonizan los efectos de la insulina [4,5]. La administración de hormonas sintéticas como lo son los glucocorticoides, hormonas tiroideas o la hormona del crecimiento, se asocian al desarrollo de hiperglucemia, alteraciones del metabolismo de los carbohidratos y DM2, sobre todo en pacientes con resistencia a la insulina ya documentada. [6-8]

El término descriptivo de glucocorticoide se emplea para referirse a los esteroides suprarrenales que intervienen preferentemente en el metabolismo intermedio. En general, sus acciones están orientadas a facilitar la producción de glucosa, el combustible de alta energía empleado en el metabolismo de las células, reduciendo el resto de las actividades metabólicas que no participan en este proceso. [1,9] Sin embargo la activación sostenida tiene como consecuencia un estado fisiopatológico denominado síndrome de Cushing. El principal glucocorticoide del humano es el cortisol (cuyo equivalente sintético es la hidrocortisona); su principal acción es ejercida sobre el metabolismo intermedio mediado por los receptores citosólicos de glucocorticoides. Los efectos fisiológicos de estas hormonas intervienen en la regulación del metabolismo de las proteínas, los carbohidratos, los lípidos, los electrolitos, el agua y los ácidos nucleicos. [10]

El uso de los glucocorticoides es muy importante en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, alérgicas, inmunológicas y malignas [11-13], siendo los agentes terapéuticos más importantes y centrales en el manejo de muchos de esos padecimientos, indispensables en los esquemas actuales de manejo; aunque la toxicidad asociada con estos medicamentos es una de las causas más frecuente de iatrogenia en enfermedades crónicas, ya que los efectos deletéreos se presentan prácticamente en cualquier dosis y en desde el inicio de su uso o conforme se acumulan los efectos en el cuerpo humano asociada con enfermedades inflamatorias crónicas. Los eventos adversos de la terapia con glucocorticoides son muchos y se han clasificado dependiendo el aparato o sistema que afecten, en cuanto a alteraciones endocrinológicas, pueden ser causa de desarrollo de diabetes.

Se sabe que los glucocorticoides aumentan las concentraciones de glucosa en sangre, pues actúan como antagonistas de insulina e inhiben su liberación, con la



consiguiente captación de glucosa (gluconeogenesis) en el hígado y aumenta la cantidad de glucógeno en este órgano. [4,14] En la DM2 la resistencia hepática a la insulina refleja la incapacidad de la insulinemia de suprimir la gluconeogénesis, lo que produce hiperglucemia en ayuno y disminución del almacenamiento de glucosa en el hígado en el periodo posprandial. El aumento de la producción hepática de glucosa ocurre en una fase temprana de la diabetes, aunque posterior al inicio de las alteraciones de la secreción insulínica y de la resistencia a la insulina en el músculo esquelético, la cual es el signo notable de la DM2, y es consecuencia de susceptibilidad genética y asociado con la obesidad. [10]

Los glucocorticoides causan usualmente una elevación ligera en la glucosa en ayuno dependiente de dosis, además de incrementar los niveles de glucosa postprandial en pacientes sin diabetes preexistente por lo que el desarrollo de DM2 en sujetos con tolerancia a la glucosa normal no es común. [15] Los pacientes con diabetes preexistente presentan mayores niveles de glucemia mientras toman glucocorticoides, lo cual los lleva a un incremento en la dificultad para su control metabólico; aunado a esto, en esta población se observa una mayor frecuencia del desarrollo de hipertrigliceridemia, y en algunos casos, estado hiperosmolar no cetósico o cetoacidosis diabética, luego de la administración de glucocorticoides en pacientes con prediabetes. [9,10,15]

En el caso de los pacientes con DM2 preexistente, o con un síndrome de intolerancia a la insulina y prediabetes, los glucocorticoides tienen gran variedad de acción que lleva a hiperglucemia o exacerbación, estos mecanismos son multifactoriales, además de los ya comentados, como lo son el estímulo de la gluconeogénesis hepática, la inhibición de la captación periférica de glucosa en tejido adiposo y alteraciones en las funciones del receptor de insulina participan en la persistencia de la hiperglucemia. [9] También se ha descrito que en pacientes con ciertas enfermedades crónicas por las cuales se usan los glucocorticoides, pueden predisponer independientemente a la intolerancia a la glucosa. [11]

Las acciones de los glucocorticoides sobre el metabolismo de las proteínas son principalmente de tipo catabólico, pues aumentan la degradación de éstas y la eliminación de nitrógeno. [16] Estas acciones reflejan en gran parte la movilización de los aminoácidos destinados a la glucogénesis procedente de las estructuras periféricas



de sostén, como hueso, músculo, piel y tejido conectivo, y que obedece la degradación de proteínas y la inhibición de su síntesis, así como la captación de aminoácidos. La hiperaminoacidemia también favorece la gluconeogénesis al estimular la liberación de glucagon. Los glucocorticoides actúan directamente sobre el hígado donde estimulan la síntesis de algunas enzimas como la aminotransferasa de tirosina y la pirrolasa de triptófano. [16,17] Por otro lado, los glucocorticoides regulan la movilización de los ácidos grasos al potenciar la activación de la lipasa celular a través de las hormonas movilizadoras de lípidos (catecolaminas, péptidos hipofisarios, etc.) A pesar de lo anterior, la movilización de lípidos es de predominio periférico dejando la grasa central o visceral, que es la forma de obesidad que acompaña a la DM2, según se piensa, es una parte del proceso patogénico en la fisiopatología de la DM2. [17] La mayor masa de adipocitos hace que aumenten los niveles de ácidos grasos libres circulantes y de otros productos de los adipocitos; dichas células secretan diversos productos biológicos (ácidos grasos libres no esterificados, proteína 4 que se liga a retinol, leptina TNF-alfa, resistina y adiponectina). Las adipocinas además de regular el peso corporal, el apetito y el gasto de energía, modulan la sensibilidad a la insulina. [10,17]

La mayor producción de ácidos libres, y de algunas adipocinas pueden causar resistencia a la insulina en músculos de fibra estriada y en el hígado. Los ácidos grasos pueden disminuir la utilización de insulina por parte de los músculos de fibra estriada, estimulan la producción de glucosa por el hígado y aminoran la función de las células beta. A diferencia de ello, la obesidad disminuye la producción de adiponectina por parte de los adipocitos que es un péptido inmunosensibilizante y ello podría contribuir a la resistencia a la insulina por parte del hígado. [17]

IV. JUSTIFICACIÓN

La terapia con glucocorticoides, se prescribe en respuesta a la presencia de alguna patología, del cual se buscan los beneficios antiinflamatorios, inmunosupresores, citotóxicos, o como parte de una terapia de sustitución en caso de deficiencia de su producción natural.

En el Sistema de Servicios Médicos de PEMEX existen registros confiables a través del expediente electrónico a través el cual es posible encontrar registros de la evolución



de los pacientes prediabéticos desde el año 2002, así como registros de laboratorio y farmacia tanto en hospitalización como en consulta externa. Los resultados del estudio podrían ayudar a la prescripción razonada de glucocorticoides en la población prediabética

V. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿El uso de esteroides sistémicos en pacientes prediabéticos está asociado con un mayor riesgo para la progresión a DM2, comparado con los pacientes prediabéticos que no están expuestos a estos fármacos?

VI. HIPÓTESIS

H₀: La Razón de Riesgo de progresión de DM2 en pacientes pre diabéticos que usan esteroides será igual a la de pacientes pre diabéticos que no usan esteroides.

H₁: La Razón de Riesgo de progresión de DM2 en pacientes pre diabéticos que usan esteroides será por lo menos > 1.8 a la de pacientes pre diabéticos que no usan esteroides.

VII. OBJETIVO PRIMARIO (GENERAL)

Estimar el riesgo relativo que presentan los pacientes prediabéticos para desarrollar DM2 luego de su exposición a glucocorticoides sistémicos, comparado con el riesgo que presentan los pacientes prediabéticos que no se exponen a estos medicamentos, a 12 y 24 meses

VIII. OBJETIVO SECUNDARIO (ESPECIFICOS)

- Determinar la relación de las variables que pudieran influir en la progresión de a DM2 en la población prediabética del HCSAE
 - Dosis acumulada
 - Índice de dosis/día
 - Duración de tratamiento
 - Tipo de enfermedad
 - IMC



- Edad
- Glucosa en ayuno
- Niveles de colesterol total
- Niveles de colesterol HDL
- Niveles de colesterol LDL

IX. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio de cohorte retrolectiva, prospectiva, observacional longitudinal y comparativa.

X. METODOLOGÍA

a) DEFINICIÓN DE UNIVERSO

Todos los pacientes que tengan diagnóstico de prediabetes según la ADA (*American Diabetes Association* [21]) que hayan sido vistos durante 2011 en la consulta externa del Hospital, basados en lo siguiente, que haya sido documentado en el expediente electrónico mediante el SIAH.

- Glucemia en ayuno >100 y <126 mg/dl
- Hemoglobina glucosilada >5.7 y <6.5 %
- Que estos datos se hayan encontrado al menos 15 días previos a la fecha en que se le indica al paciente cualquier dosis de esteroide sistémico por cualquier indicación de enfermedad crónica.

b) CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LOS PACIENTES

De inclusión

Una vez identificados a los pacientes con prediabetes, se seleccionaron a aquellos que hubieran estado expuestos a esteroides sistémicos al menos 15 días después de haber documentado el diagnóstico de prediabetes, a esos se les integró al grupo de “expuestos” y cumplieron las siguientes características:

- Haber recibido prednisona o su equivalencia en dosis de algún otro esteroide sistémico (tabla 1), por vía oral, IM o IV documentado en el expediente electrónico

Tabla 1: Tabla de equivalencias de glucocorticoides

Esteroides	Dosis Equiv. mg	Potencia Glucocorticoide
Cortisona	25	0.8
Hidrocortisona	20	1
Prednisona Prednisolona	5	4
Metilprednisolona	4	5
Triancinolona	4	5
Fludrocortisona.	2	10
Deflazacort	7.5	4
Dexametasona	0.75	25
Betametasona	0.6	30

- >18 años al momento de recibir el esteroide
- Contar con determinaciones de glucosa o hemoglobina glucosilada, por lo menos una vez en el primero y al menos una vez durante el segundo año de seguimiento luego de la administración del esteroide por primera vez.

Una vez conocido el número de pacientes expuestos, se realizó una selección 1:1 de pacientes prediabéticos que no hubieran estado expuestos al uso de esteroides sistémicos incluidos en el grupo de “no expuestos”, los cuales fueron pareados por género y edad (± 5 años) para cada paciente expuesto y contar con los criterios arriba señalados en cuanto a las determinaciones de glucosa o de hemoglobina glucosilada.

De exclusión.

No podrán ser incluidos pacientes que contaran con cualquiera de los criterios siguientes:

- Que en alguna ocasión previa, independientemente del tiempo, o en otras Unidades del Sistema médico se hubiera encontrado una cifra mayor a 126 mg/dl de glucosa en ayuno o de 6.5% de hemoglobina glucosilada, o se hubiera mencionado en cualquier registro de consulta el diagnóstico de DM2.
- Que se hubiera diagnosticado o estuviera en estudio de cualquier otra forma de diabetes o enfermedad endocrina, principalmente síndrome de Cushing, hipertiroidismo, acromegalia, insulinoma o feocromocitoma. (Mediante nota



correspondiente o por determinaciones de glucosa en ayuno y hemoglobina glucosilada)

- Que usaran hipoglucemiantes orales, insulina antes de la administración del esteroide por primera vez.
- Hubieran usado cualquier tipo de esteroide sistémico (documentado en el expediente electrónico y consumos de farmacia durante los 2 años previos a la fecha de inclusión a este trabajo)

De eliminación.

- Se eliminarán a los pacientes con registros incompletos o en los que el seguimiento haya sido menor de un año.

c) MÉTODOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Se utilizó el registro de farmacia para la obtención de las fichas de expedientes de todos los pacientes que recibieron cualquier formulación de esteroide sistémico durante el periodo comprendido entre del 1 de enero al 31 de diciembre de 2011.

Posteriormente, se revisaron los datos directamente de los registros del expediente electrónico del SIAH, de acuerdo a las notas de consulta externa, hospitalización, así como los registros de medicamentos prescritos y los valores de laboratorio relacionados con todas las variables a considerar en el estudio.

Se obtuvieron todos los casos posibles dentro de la base de datos, de acuerdo a los criterios de inclusión, exclusión y eliminación, con el fin de contar con el mayor número de casos expuestos y posteriormente poder aparear a cada control por edad, género y tipo de enfermedad.

d) DEFINICIÓN DE VARIABLES

VARIABLE DEPENDIENTE:

PROGRESIÓN A DM2: Variable nominal dicotómica:

Definición Real: Conversión del estado de Pre diabético a Diabético Según los criterios de la ADA 2011



Definición Operacional: Conversión de aquellos casos o controles a un diagnóstico de DM2 mediante:

Documentación en el Expediente electrónico a través de los registros de laboratorio de glucosa en ayunas >126 en por lo menos 2 ocasiones durante el periodo correspondiente a los primeros 24 meses posterior al registro de Glucosa en ayunas. Se excluye de esta definición a los pacientes que recibieron cualquier esteroide vía parenteral, insulina o hipoglucemiantes orales en las últimas 24 horas a la determinación de las cifras de glucosa.

Documentación en el Expediente electrónico a través de los registros de laboratorio de Hemoglobina Glucosilada ≥ 6.5 durante el periodo correspondiente a los primeros 24 meses posterior al registro de Glucosa en ayunas.

Cualquier registro de glucosa >200 con presencia de síntomas característicos (poliuria, polifagia, polidipsia)

Valores posibles: SI (1), NO (2)

Para los fines del estudio, se realizaron determinaciones de la incidencia de DM2 en el primer año (progresión en el primer año):

PROGRESIÓN DURANTE EL 1º AÑO: Variable nominal dicotómica.

Definición Real: Conversión del estado de Pre diabético a Diabético Según los criterios de la ADA 2011 durante el primer año de seguimiento.

Definición Operacional: Es la variable de Progresión a DM2, pero en el periodo correspondiente a los primeros 12 meses posterior al registro de Glucosa en ayunas.

Valores: SI(1) NO(2)

PROGRESIÓN DEL 1º AL 2º AÑO: Variable nominal dicotómica

Definición Real: Conversión del estado de Pre diabético a Diabético Según los criterios de la ADA 2011 durante el segundo año de seguimiento.



Definición Operacional: Es la variable de Progresión a DM2, pero en el periodo correspondiente a partir de los 12 a los 24 meses posterior al registro de Glucosa en ayunas.

Valores: SI(1) NO (2)

VARIABLES INDEPENDIENTES

ESTEROIDE: Variable nominal dicotómica

Definición Real: Es la administración de esteroide sistémico (oral o parenteral) al paciente durante su seguimiento

Definición Operacional: Es la administración de cualquier esteroide sistémico (oral o parenteral) documentado en el expediente electrónico mediante nota correspondiente en los casos. Se excluyen los esteroides tópicos, inhalados y de acción local.

Valores posibles: SI(1) NO(2)

GLUCOSA EN AYUNO: Variable cuantitativa continua.

Definición Real: Nivel de Glucemia expresado en mg/dL tomado después de al menos 8 horas de no ingerir alimento.

Definición Operativa: Nivel de Glucemia expresado en mg/dL documentado en el expediente electrónico en los registros de laboratorio con horario marcado durante la mañana (6: 10 hrs)

Valores posibles: <126 mg/dL

IMC: Variable cuantitativa continua



Definición real: Índice de Masa Corporal, relación entre el peso expresado en kg sobre el cuadrado de la talla expresada en metros.

Definición Operacional: Relación entre la variable Peso entre el cuadrado de la variable Talla.

Valores: Expresados en kg/talla^2

PESO: Variable cuantitativa continua

Definición real: Magnitud de la masa corporal del paciente

Definición Operacional: Aquella expresada en el expediente electrónico al momento de la toma de glucosa en ayunas

Valores: Continuas expresadas en kg

TALLA: Variable cuantitativa continua

Definición real: Estatura del paciente

Definición Operacional: Aquella expresada en el expediente electrónico al momento de la toma de glucosa en ayunas

Valores: Continuos expresados en metros

COLESTEROL TOTAL: Variable cuantitativa continua

Definición real: Magnitud de los niveles de colesterol total en sangre del paciente

Definición Operacional: Aquella expresada en el expediente electrónico al momento de la toma de glucosa en ayunas

Valores: Continuas expresadas en mg/dL



COLESTEROL-HDL: Variable cuantitativa continua

Definición real: Magnitud de los niveles de lipoproteínas de alta densidad del paciente

Definición Operacional: Aquella expresada en el expediente electrónico al momento de la toma de glucosa en ayunas

Valores: Continuas expresadas en mg/dL:

COLESTEROL LDL: Variable cuantitativa continua

Definición real: Magnitud de los niveles de lipoproteínas de baja densidad del paciente

Definición Operacional: Aquella expresada en el expediente electrónico al momento de la toma de glucosa en ayunas

Valores: Continuas expresadas en mg/dL

GÉNERO: Variable nominal dicotómica

Definición real: Sexo del paciente

Definición Operacional: Sexo del paciente documentado en el expediente electrónico.

Valores: 1Masculino, 2 Femenino

DOSIS ACUMULADA DE GLUCOCORTICOIDES: Variable cuantitativa continua

Definición real: Es la cantidad de esteroide sistémico que el paciente recibió durante el periodo de seguimiento expresada en Kg



Definición Operacional: Cantidad documentada en expediente clínico y registro de farmacia de esteroide sistémico recibido y convertido a dosis de prednisona que recibió en el periodo correspondiente.

Valores: Continuos expresados en mg

ÍNDICE DOSIS/DÍA: Variable cuantitativa continua

Definición real: Es la relación de la dosis acumulada de esteroides por los días acumulados

Definición Operacional: Es la relación entre la variable Dosis acumulada/tratamiento

Valores: Continuos expresados en mg/día

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO Variable cuantitativa continua

Definición real: Es la cantidad de días acumulados que recibió esteroide el paciente

Definición Operacional: Es la cantidad de días acumulados expresados en el expediente electrónico en notas o registro de medicamentos en la cual el paciente recibió la dosis de esteroide acumulada

Valores: Continuos expresados en días

TIPO DE ENFERMEDAD

Variable cualitativa nominal

Definición real: Es la enfermedad de base que tiene el paciente en el caso de los casos la causa de la administración de esteroide y en el caso de los controles, es la



principal afección por la cual el paciente acude a consulta durante el periodo de seguimiento del estudio

Definición Operacional: Categoría de las enfermedades razón por la cual recibió el esteroide sistémico (expuestos) y categoría según la CIE- 10 registrada en el expediente electrónico según la cual el paciente acude a consulta.

Valores: 1. Inflamatoria aguda: Incluye las enfermedades cuya resolución es corta (<1 mes) de evolución por las cuales el paciente recibe una dosis única, o esquema corto de esteroide sistémico. 2. Inflamatoria crónica: Enfermedad mayor a 1 mes de evolución, por la cual el paciente recibe esteroide sistémico. 3. Neoplásica: Enfermedad caracterizada por proliferación anormal de células de un tejido determinado. 4. Sustitutiva: Enfermedad carencial por la cual es requerida un esteroide o una hormona para la correcta evolución.

e) MATERIAL Y METODOS

Universo

Será toda la población en riesgo pre diabética para la progresión a DM2 perteneciente al sistema de salud de Petróleos Mexicanos del Hospital Central Sur de Alta Especialidad en la Ciudad de México.

Lugar: El estudio se realizará en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Central Sur de Alta Especialidad en la ciudad de México.

Método y Registro de los datos

Para la obtención de los expuestos, se revisaron un total de 780 expedientes, y posterior a validar los criterios de inclusión, exclusión y eliminación, se obtuvo una muestra de 133 pacientes, posteriormente se revisaron Para la realización de este estudio se revisaron un total de 946 expedientes adicionales para parear a cada uno de los pacientes expuestos de acuerdo con las siguientes variables: tipo de enfermedad; con ayuda de los reportes hechos a través del SIAH, y con la búsqueda por código CIE-10; posterior a ello se pareados con IMC y edad. En total, se evaluaron 266 pacientes, 133 en cada grupo, de expuestos y de no expuestos. Posteriormente se registraron las variables



de interés para cada paciente incluido. Se buscó un seguimiento de las variables de 12 hasta 24 meses inclusive, a partir de la fecha de registro de la variable glucosa en ayuno, y se registraron en la hoja de recolección de datos (Anexos 1, 2).

Estrategia de Análisis

Para el objetivo primario de este trabajo el desenlace es binario y la descripción de desenlaces se realizó mediante proporciones y riesgo relativo, corroborándose la significancia estadística mediante la chi cuadrada de Pearson cuando el valor de p fue menor a 0.05.

Para las variables que pudieron influir en el resultado primario y determinar su relación se realizó inicialmente un análisis univariado de cada una de las variables de interés, comparándolas con chi cuadrada a las variables discretas y con t de Student para muestras independientes de diferente varianza, para las variables continuas. Posteriormente, a las variables significativas en el modelo univariado y otras de relevancia se incluyeron en un análisis de regresión logística bivariada. El análisis se realizó mediante el programa de hoja de cálculo Excel 2010 con ayuda del paquete estadístico SPSS versión 16.0.

XI. FINANCIAMIENTO Y RECURSOS ECONÓMICOS.

Los recursos humanos y materiales empleados en la planeación de este estudio clínico fueron erogados *ad integrum*, por los investigadores que participaron en esta fase del proyecto, así como los elementos del Hospital como son sus sistemas electrónicos y hojas de cómputo. Los recursos necesarios en la ejecución del estudio forman parte del estándar de organización y atención para el registro del expediente clínico, de tal forma que no se estima ningún tipo de inversión sobre recursos adicionales. Los recursos humanos y materiales que se emplearon durante la fase de análisis de los resultados fueron absorbidos íntegramente por los investigadores participantes en esta fase del proyecto.



XII. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El proyecto de investigación fue presentado ante el Comité de Investigación y al Comité de Ética del Hospital Central Sur de Alta Especialidad para su aprobación, la que se otorgó en febrero de 2013. Se siguieron las pautas principales de exclusividad y respeto a la información del expediente electrónico, establecida en la NOM-004-SSA3-2012 [21], del expediente clínico.

XIII. RESULTADOS

Se obtuvieron un total de 266 pacientes los cuales fueron divididos de acuerdo a la exposición a esteroides en 2 grupos, expuestos y no expuestos de 133 cada uno. Las características basales de toda la población mostró un promedio de edad de 60.8 ± 15.4 años, sin diferencia entre los expuestos, cuya edad fue de 60.4 ± 16.3 años y los no expuestos, de 61.3 ± 11.6 años. El grupo completo mostró datos de sobrepeso en la medición del IMC, con una cifra de 26.4 ± 4.7 Kg/m² sin que hubiera tampoco diferencia entre los expuestos y no expuestos a esteroides, tal como se esperaba en el pareamiento, por lo que estas variables importantes para el desarrollo de DM2 en población prediabética pudo ser descartada.

La cifra de glucosa en ayuno de toda la población antes de exponerse a los glucocorticoides fue de 108.3 ± 8.2 mg/dl, aunque en esta caso se encontró que los pacientes expuestos presentaban una cifra mayor, de 109.9 ± 6.6 mg/dl; mientras la cifra promedio de glucosa en ayuno para los no expuestos fue de 107 ± 6.1 mg/dl ($p = 0.001$) Otras variables de interés al inicio del seguimiento, tanto para la población completa como para cada grupo se muestran en la Tabla 2. En cuanto a los niveles de lípidos también hubo diferencia entre expuestos y no expuestos principalmente en LDL con una media general de 118.3 ± 39.3 mg/dl; mientras el grupo de expuestos mostró un promedio menor, de 110.9 ± 37.3 mg/dl con relación a los no expuestos, cuyo promedio fue de 125.7 ± 40.1 mg/dl.

Tabla: 2 Características basales de la población variables paramétricas.

Variable	Toda la población (n=266)	Grupo de expuestos (n=133)	Grupo de no expuestos (n=133)	Valor de p
Glucosa (mg/dl) (x ± DE)	108.3 ± 8.2	109.9 ± 6.6	107.4 ± 6.1	0.001
Edad (años) (x ± DE)	60.9 ± 15.4	60.4 ± 16.3	61.3 ± 11.6	0.06
Peso (Kg) (x ± DE)	69.7 ± 14.3	70.2 ± 12.9	69.4 ± 14.8	NS
Talla (m) (x ± DE)	1.62 ± 0.1	1.63 ± 0.1	1.62 ± 0.1	NS
IMC (Kg/m ²) (x ± DE)	26.4 ± 4.7	26.5 ± 4.5	26.4 ± 4.7	NS
Colesterol total (mg/dl) (x ± DE)	196.0 ± 45	190.3 ± 45.8	201.8 ± 50	0.03
Triglicéridos (mg/dl) (x ± DE)	162.8 ± 86.5	162 ± 92.2	163.6 ± 80.8	NS
Colesterol HDL (mg/dl) (x ± DE)	50.6 ± 14.9	48.1 ± 14	53.2 ± 15.4	0.005
Colesterol LDL (mg/dl) (x ± DE)	118.3 ± 39.3	110.9 ± 37.3	125.7 ± 40.1	0.002
Género: masculino/femenino (n)	146/120	73/60	73/60	NS
Enfermedad: Inflamatoria aguda/inflamatoria crónica/neoplásica/sustitutiva (n)	74/86/94/12	37/43/47/6	37/43/47/6	NS

La dosis acumulada de glucocorticoides en el grupo de pacientes expuestos se obtuvo con la suma de la dosis total recibida durante el periodo de seguimiento de 24 meses (1 enero 2011- 1 de enero 2013). Las características se muestran en la siguiente tabla:

Tabla. 3 Características de la población con uso de esteroide a 24 meses

Periodo de 24 meses	
Dosis acumulada total (mg) (x ± DE)	2,422.4 ± 3,311.3
Tiempo de tratamiento acumulado (días) (x ± DE)	121.1 ± 206.5
Indice dosis (tiempo) mg/día (x ± DE)	45.2 ± 113.8

ANALISIS DEL PUNTO PRIMARIO

El número total de pacientes que progresaron de prediabetes a DM2 en el periodo total de seguimiento (24 meses) fue de 43/266 pacientes (16.16%); en los primeros 12 meses la progresión observada fue en 31/266 pacientes (11.65%) y en el



periodo de 12 a 24 meses fue de sólo 12/235 (5.2%). La progresión a DM2 durante el periodo de 24 meses se presentó en 30/133 sujetos del grupo expuesto (22.6%); mientras que sólo se presentó en 13/133 del grupo de los no expuestos (9.8%), lo que muestra un riesgo relativo de desarrollo de diabetes en poblaciones prediabéticas expuestas a glucocorticoides sistémicos de 2.3 (IC 95% = 1.33-5.45, $p < 0.004$).

Tabla 4. Progresión por exposición a esteroides

	Con progresión	Sin progresión	Total
Expuestos	30	103	133
No expuestos	13	120	133
Total	43	223	266
RR = 2.3 (IC 95% = 1.33-5.45); $p = 0.004$			

Con relación a la progresión de la enfermedad tomando en cuenta otras variables diferentes al uso de esteroides se observó que de acuerdo con el tipo de enfermedad que condicionó el uso de glucocorticoides se presentaron 9 casos en enfermedades inflamatorias aguda de, en enfermedades inflamatorias crónicas 18 casos, en enfermedades neoplásica de 12 y en caso de sustitución, únicamente 4 casos, sin que se observara diferencia en la incidencia de DM de acuerdo al porcentaje de progresión a la DM2 en cada subgrupo.

Tabla 5 Progresión por tipo de enfermedad

Progresión a DM2	Inflamatorias agudas	Inflamatorias crónicas	Neoplásicas	Sustitutiva	Total
Sí (% del total del grupo)	9 (12.2)	18 (20.9)	12 (12.7)	4 (33.3)	43
No	65	68	82	8	223
Total	74	86	94	12	266

P: 0.126

Con relación a la progresión de DM2 por género, no hubo diferencia en la progresión entre hombres y mujeres; 24 de los progresores fueron hombres y 9.

Tabla 6 Progresión por género

Progresión a DM2	Hombres	Mujeres	Total
Sí	24	19	43
No	122	101	223
Total	146	120	266

P: 0.894

Además de las variables mencionadas en la Tabla 2 en donde se mostraba diferencia en algunas variables al inicio del seguimiento (en el punto 0) se muestran las siguientes variables en el análisis univariado en el que se comparan las variables continuas entre los progresores y no progresores, destacan mayores niveles de colesterol total, menores cifras de colesterol HDL y un tiempo mayor de exposición a glucocorticoides.

Tabla 7. Comparación de medias para progresión prueba T

Variable	Con progresión a DM2	Sin progresión a DM2	Valor de p
Glucosa (mg/dl)	110.4 ± 7.8	108.2 ± 6.1	0.08
Edad (años)	63.4 ± 15	66.3 ± 15.2	NS
Peso (Kg)	71.5 ± 14.2	69.4 ± 13.8	NS
Talla (m)	1.62 ± 0.1	1.63 ± 0.2	NS
IMC (Kg/m2)	27.1 ± 4.4	26.2 ± 5.0	NS
Colesterol total (mg/dl)	184.2 ± 40.3	198.3 ± 45.6	0.04
Triglicéridos (mg/dl)	157.7 ± 80.0	163 ± 88.0	NS
Colesterol HDL (mg/dl)	44.3 ± 10.9	51.8 ± 15.3	0.00001
Colesterol LDL (mg/dl)	109.3 ± 33.6	120 ± 40.2	NS
Dosis total de glucocorticoide (mg)	3,439.1 ± 4,287.8	2126.2 ± 2,927.4	NS
Tiempo con glucocorticoides (días)	221.4 ± 301.6	91.9 ± 159.6	0.03
Dosis total/días recibidos (mg)	32.9 ± 31.5	48.8 ± 128.1	NS

Las variables que mostraron significancia en el análisis univariado mostrado anteriormente, fueron incluidas en un análisis de regresión logística multivariada en la que se evaluaron las variables relacionadas con el desenlace

Tabla 8 Análisis de regresión logística bivariada

Variable dependiente: Progresión si(0) no (1)

Regresion logistica Bivariada			Score	p
Paso 0	Variables	CT	0.431	0.511
		TG	0.351	0.553
		HDL	5.582	0.018
		DOSIS_AC	3.68	0.055
		TIEMPO	9.218	0.002
	General	14.833	0.011	
Paso 1	Variables	CT	0.776	0.378
		TG	0.401	0.527
		HDL	4.984	0.026
		DOSIS_AC	0.008	0.931
	General	6.175	0.186	
Paso 2	Variables	CT	0.03	0.862
		TG	1.075	0.3
		DOSIS_AC	0.001	0.976
	General	1.242	0.743	

El análisis anterior se realizó con la variable progresión a DM2 como dependiente, se codificó de forma binaria para obtener el score correspondiente. Se determinó significancia estadística mediante la prueba de chi cuadrada de Pearson, tomando en cuenta una $p < 0.05$.

Durante el análisis previo (paso 0) se tomaron en cuenta todas las variables continuas en el estudio para determinar su correlación con la variable dependiente, de forma general se encontró una score de probabilidad alto, del cual el tiempo de evolución fue el que tuvo una significancia estadística mayor.



En el siguiente paso se excluyó la variable tiempo y se encontró que la variable HDL continuaba con probabilidad alta de correlación.

Finalmente se descartó la variable HDL y el resultado de las demás variables no tuvieron significancia estadística.

XVI. DISCUSIÓN

Pudimos demostrar en el presente trabajo que los pacientes pre-diabéticos expuestos al uso de esteroides sistémicos muestran una mayor tasa de progresión a 1 y 2 años comparados con los pacientes no expuestos a esos medicamentos, y que eso es independiente de otros factores como IMC, género, niveles de glucosa, e incluso también a la dosis acumulada, dosis promedio diaria de esteroides o enfermedad que obligó al uso de esos medicamentos. La hipótesis de trabajo en la cual se esperaba encontrar una razón de riesgo para progresión de por lo menos 1.5 con la presencia de esteroides sin importar otro factor agregado, se corrobora y es estadísticamente significativa y se rechaza la hipótesis nula.

La razón de riesgo para el desarrollo de DM2 en la población de expuestos fue superior a la de los no expuestos, y se corrobora las teorías en que el uso de esteroides afectan la resistencia a la insulina [5,7].

En cuanto a la dosis, con los estudios anteriores se observó que había una relación directa con la dosis, incluso se había observado que una dosis diaria de 10 mg se relacionaba con un riesgo de 1.5 y de >30 mg con un riesgo de 10.3 [13], en sujetos no prediabéticos. En la población estudiada aquí, con prediabetes, el riesgo fue de 2.3.

A pesar de los estudios en poblaciones sin restricción por prediabetes, no se había encontrado una relación directa con el tiempo de tratamiento. En este caso se observó que la diferencia que hubo entre progresores y no progresores fue de +129.56 días estadísticamente significativas la mayor de todas las variables estudiadas.

El perfil de lípidos, particularmente los menores niveles de colesterol HDL, y CT, tuvieron una diferencia significativa para progresión a DM2 con una diferencia de - 7.8. lo que pudiera correlacionar que a menor niveles de HDL mayor la progresión a DM2 esto coincide con factores ya determinados en el ATP-III del síndrome metabólico (glucosa anormal en ayuno y HDL bajo)[19,20] como riesgo para DM2. La cifra diferencia en CT, tuvo una correlación positiva, sin embargo no sabemos si se deba a los



altos niveles de HDL o realmente a los bajos niveles de proteínas no HDL, en cuyo caso iría en contra de lo establecido por los Criterios ATP-III.

Cabe señalar que no se obtuvieron resultados positivos que influyeran en la progresión por tipo de enfermedad. A diferencia de que en estudios anteriores se había encontrado una correlación con enfermedades crónicas con el desarrollo de DM2 en personas sin prediabetes. [17,18]

XV. CONCLUSIONES

- La población de pacientes prediabéticos expuestos al uso de esteroides sistémicos tiene un riesgo relativo de 2.3 (IC95% 1.33-5.45) para desarrollar DM2, en comparación con la misma población de prediabéticos no expuesta a su uso.
- Las otras variables estudiadas, y reportadas en otros escenarios como relacionadas con la progresión de prediabetes a diabetes, como son: mayor IMC, cifras más elevadas de glucosa en ayuno, mayor edad o pertenecer al género femenino, no mostraron contribuir a la progresión en este grupo, independientemente de la exposición a esteroides..
- La asociación entre la exposición a esteroides y la progresión de prediabetes a diabetes fue independiente de la dosis equivalente de prednisona por día o de la dosis acumulada a lo largo de un año.
- Mostramos una asociación entre el desarrollo de DM2 en pacientes prediabéticos con un mayor tiempo de exposición a esteroides y niveles más bajos de colesterol-HDL.

XVI. REFERENCIAS

1. Coronado-Malagon M, Gómez-Vargas JI, Espinoza-Peralta D, Arce-Salinas CA. Progression toward type-2 diabetes mellitus among Mexican pre-diabetics, assessment of a cohort. *Gac Mex Med* 2009 Jul-Aug 145(4)269-7231
2. Gurwitz JH, Bohn RL, Glynn RJ, et al. Glucocorticoids and the risk for initiation of hypoglycemic therapy. *Arch Intern Med* 1994; 154:97.

3. King H, Aubert RE, Herman WH, Global burden of Diabetes 1995-2025, prevalence numerical estimates, and projection. *Diabetes Care* 1998; 21; 1414
4. Simmons LR, Molyneaux L, YueD, Chua E. Steroid-Induced Diabetes: Is it just unmasking of type 2 Diabetes? *ISRN Endocrinol.* 2012;2012:910905. Epub 2012 Jul 5
5. Bookman JJ, Drachman SR, Schaefer LE, Adlersberg D, "Steroid diabetes in man; the development of diabetes during treatment with cortisone and corticotropin," *Diabetes*, vol. 2, no. 2, pp. 100–111, 1953.
6. Trence DL, "Management of patients on chronic glucocorticoid therapy: an endocrine perspective," *Primary Care*, vol. 30, no. 3, pp. 593–605, 2003
7. Braithewaite SS, Barr WG, Thomas JD, "Diabetes management during glucocorticoid therapy for nonendocrine disease," *Endocrine Practice*, vol. 2, no. 5, pp. 320–325, 1996.
8. Miller BM, Neilson J, "Clinical features of the diabetic syndrome appearing after steroid therapy," *Postgraduate Medical Journal*, vol. 40, no. 469, pp. 660–669, 1964.
9. Clore JN, Thurby-Hay L, "Glucocorticoid-induced hyperglycemia," *Endocrine Practice*, vol. 15, no. 5, pp. 469–474, 2009.
10. Pagano G, Cavallo-Perin P, Cassader M et al., "An in vivo and in vitro study of the mechanism of prednisone-induced insulin resistance in healthy subjects," *Journal of Clinical Investigation*, vol. 72, no. 5, pp. 1814–1820, 1983.
11. Ariza-Andraca CR, Barile-Fabris LA, Frati-Munari AC, Baltazar-Montufar P, "Risk factors for steroid diabetes in rheumatic patients," *Archives of Medical Research*, vol. 29, no. 3, pp. 259–262, 1998
12. Iwamoto T, Kagawa Y, Naito Y, Kuzuhara S, Kojima M, "Steroid-induced diabetes mellitus and related risk factors in patients with neurologic diseases," *Pharmacotherapy*, vol. 24, no. 4, pp. 508–514, 2004.
13. Kern W, Stange EF, Fehm HL, Klein HH, "Glucocorticoid-induced diabetes mellitus in gastrointestinal diseases," *Zeitschrift fur Gastroenterologie*, supplement 1, pp. 36–42, 1999



14. Lambillotte C, Gilon P, Henquin JC, "Direct glucocorticoid inhibition of insulin secretion: an in vitro study of dexamethasone effects in mouse islets," *Journal of Clinical Investigation*, vol. 99, no. 3, pp. 414–423, 1997.
15. Olefsky JM, Kimmerling G. Effects of glucocorticoids on carbohydrate metabolism. *Am J Med Sci* 1976; 271:202.
16. McMahan M, Gerich J, Rizza R. Effects of glucocorticoids on carbohydrate metabolism. *Diabetes Metab Rev* 1988; 4:17.
17. Simmons PS, Miles JM, Gerich JE, Haymond MW. Increased proteolysis. An effect of increases in plasma cortisol within the physiologic range. *J Clin Invest* 1984; 73:412.
18. Hirsch IB, Paauw S, "Diabetes management in special situations," *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, vol. 26, no. 3, pp. 631–645, 1997.
19. Cameron AJ, Dunstan DW, Owen N et al., "Health and mortality consequences of abdominal obesity: evidence from the AusDiab study," *Medical Journal of Australia*, vol. 191, no. 4, pp. 202–208, 2009.
20. Cameron AJ, Zimmet PZ, "Expanding evidence for the multiple dangers of epidemic abdominal obesity," *Circulation*, vol. 117, no. 13, pp. 1624–1626, 2008.
21. NOM-004-SSA3-2012

XVII.- ANEXOS

- 1.-Hoja de vaciamiento de datos Casos
- 2.-Hoja de vaciamiento de datos de controles



HOJA DE RECOLECCION DE DATOS CASOS

INCIDENCIA DE DIABETES EN PACIENTES QUE RECIBIERON ESTEROIDES.

1. Nombre _____

2. Ficha: _____ 3. Edad _____ años 4. Género _____

5. Talla: _____ m 6. Peso _____ kg 7. IMC _____

kg/m²

8. Fecha de inicio esteroide: _____

9. Dosis de esteroides

ESTEROIDE	DIAS DE USO	DOSIS	EQUIVALENCIA PDN

Dosis total prednisona: _____ mg Días totales: _____

Indice mg/ día _____ mg/mes _____

10.- Padecimiento: _____

11.- Tipo de Padecimiento:

Inflamatorio Agudo () Inflamatorio crónico () Post Qx () Neoplásico ()

Inmunesupresor () Sustitutivo ()

12.- Glucosa Pre: _____ Post: 12 m _____ 24 m _____

13.- Colesterol Total: _____ Triglicéridos: _____ HDL: _____ LDL: _____

14. Desenlace: DM () No DM ()



HOJA DE RECOLECCION DE DATOS CONTROLES

1.- Padecimiento: _____

2.- Tipo de Padecimiento:

Inflamatorio Agudo () Inflamatorio crónico () Post Qx () Neoplásico ()
Inmunosupresor () Sustitutivo ()

3. Ficha: _____ 4. Edad _____ años 5. Género _____

6. Talla: _____ m 7. Peso _____ kg 8. IMC _____ kg/m²

GLUCOSA: FECHA _____

12.- Glucosa Pre: _____ Post: 12 m _____ 24 m _____

13.- Colesterol Total: _____ Triglicéridos: _____ HDL: _____ LDL: _____

14. Desenlace: DM () No DM ()

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS CONTROLES

1.- Padecimiento: _____

2.- Tipo de Padecimiento:

Inflamatorio Agudo () Inflamatorio crónico () Post Qx () Neoplásico ()
Inmunosupresor () Sustitutivo ()

3. Ficha: _____ 4. Edad _____ años 5. Género _____

6. Talla: _____ m 7. Peso _____ kg 8. IMC _____ kg/m²

GLUCOSA: FECHA _____

12.- Glucosa Pre: _____ Post: 12 m _____ 24 m _____

13.- Colesterol Total: _____ Triglicéridos: _____ HDL: _____ LDL: _____

14. Desenlace: DM () No DM ()