



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y
DE LA SALUD
INVESTIGACIÓN CLÍNICA EXPERIMENTAL EN SALUD
FARMACOLOGÍA CLÍNICA

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

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO
DE MAESTRA EN CIENCIAS MÉDICAS

PRESENTA
ESPINOSA SÁNCHEZ ADRIANA GUADALUPE

TUTORA: DOCTORA EN CIENCIAS BARRERA OVIEDO DIANA
DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA
FACULTAD DE MEDICINA, UNAM

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX. MARZO 2021



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.

DEDICATORIA

“Si he visto más lejos es porque estoy sentado sobre los hombros de gigantes” -Isaac Newton
“No es lo que decimos o pensamos lo que nos define, sino lo que hacemos.” - Jane Austen.

Es difícil dar gracias en la elaboración de una tesis, ya que hay tanto apoyo que uno desea hacerlo en muchas páginas y a muchas personas, las que vienen a mi memoria debo decir que son aquellas con las que estoy de manera particular muy agradecida por su apoyo y mencionaré a continuación:

A mis padres Armando y Evelia, en primer lugar, por su apoyo incondicional, por darme todas las herramientas a su disposición para ser la persona que soy ahora. Sin su consejo, su guía, su exigencia, su amor y aliento, ninguno de mis triunfos sería posible y mis fracasos serían más oscuros. Reconozco que no siempre es fácil, pero a pesar de todo, han sido mi guía, mi motivación y mi mayor impulso.

A mis hermanos Armando Emanuel, Madai (Gatito) y Selene, que me motivan a ser mejor persona, a reírme de mí, de ellos y a olvidar un momento las presiones que lleva la vida. Gracias a ellos puedo impulsarme a seguir adelante en este camino que no siempre es sencillo.

A mis abuelos Arnulfo, Gloria, Eleuterio y Carmen, que ya no están aquí, que nunca pudieron ver como se daba mi formación como profesional, pero siempre perduran en la mente de los que seguimos aquí en este espacio que llamamos vida.

A mis tíos, en particular a Abraham, Arnulfo, María y Víctor, quienes me brindaron su apoyo en momentos difíciles y me hicieron las cosas más fáciles para poder continuar en esta travesía.

A mi primo Francisco, a quien considero como mi otro hermano, por todas sus bromas, por ser mi compañero en mis múltiples aventuras.

A mis muy queridas amigas Claudia, Paola, que me han brindado su apoyo y afecto en los momentos más difíciles, con el cual me han demostrado que la compañía junto con el apoyo puede venir de sitios lejanos; y que la amistad y la cercanía no tiene nada que ver con la distancia. A mis amigos de la preparatoria que me siguen divirtiéndose con sus ocurrencias a pesar de los años, les agradezco todos los buenos momentos que hemos pasado juntos.

A David, quién ha sido una gran influencia para este camino y en mi vida como profesional.

A mis colegas y amigos de la maestría, sin su apoyo y trabajo, esta tesis no sería posible ni se hubiera realizado.

Al Dr. Juan Molina que me ha dado la oportunidad de unirme a su laboratorio para trabajar en sus proyectos y siempre ha estado pendiente de la misma.

A la Dra. Diana Barrera que tomó la responsabilidad de conducirme y ha sido tan paciente, amable y atenta conmigo en todo momento, dándome ánimos y su total apoyo en este camino.

A la Dra. Nidia Rodríguez y a la Dra. Patricia Cuautle por ayudarnos ante cualquier duda que enfrentamos en el camino, con el manejo de las muestras y su amabilidad con nosotros.

Finalmente, a todo el que considere que contribuyó a esta tesis y no se encuentra mencionado. Te doy las gracias por tu ayuda, y espero que perdones los vicios de mi memoria que me impiden recordarte.

AGRADECIMIENTOS

A la Doctora Nidia Samara Rodríguez Rivera, quien preparó las muestras de sangre venosa periférica para las determinaciones de fármacos en sangre de los pacientes del estudio, que se ha realizado en el Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina de la UNAM en el laboratorio de Inmunofarmacología, en donde se realizaron las determinaciones de fármacos en sangre venosa periférica.

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

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

A la Química Emma Alejandra Hernández Mendoza, encargada del laboratorio del HRAEI.

Al Hospital Regional de Alta Especialidad Ixtapaluca (HRAEI).

Al proyecto PAPIIT IN203418, IN205121 DGAPA-UNAM. FRECUENCIAS DE LOS POLIMORFISMOS DE LOS GENES SLC22A1/OCT1, SLC22A2/OCT2, SLC47A1//MATE1 Y SLC47A2/MATE2, SLC29A4/HENT4 (PMAT), QUE EXPRESAN TRANSPORTADORES DE METFORMINA EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 MESTIZOS MEXICANOS Y SU POSIBLE ASOCIACIÓN CON LA EFICACIA TERAPÉUTICA.

Proyecto “Optimización del uso de Medicamentos en Poblaciones Indígenas y Mestizas Iberoamericanas (PATLI)” (Código 18IA003). Agencia Extremeña de Cooperación Internacional para el Desarrollo (AEXCID, España).

Al CONACYT por el apoyo económico brindado para la realización de este proyecto.

A la Doctora Diana Barrera Oviedo, por su invaluable ayuda en la coordinación y realización de esta tesis.

Al Doctor Juan Arcadio Molina Guarneros, por todas las facilidades prestadas y por la oportunidad brindada para formar parte de los proyectos de investigación bajo su responsabilidad.

Al Doctor Rafael Villalobos Molina, al Doctor Carlos Aguilar Salinas y a la Doctora María de los Ángeles Granados Silvestre, por su disposición y conocimiento para la corrección y revisión de esta tesis.

ÍNDICE

1. ABREVIATURAS	9
2. INTRODUCCIÓN	12
3. MARCO TEÓRICO	15
3.1. DEFINICIÓN Y CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA DIABETES	15
3.1.1. Definición de diabetes	15
3.1.2. Criterios diagnósticos de diabetes	15
3.2. CLASIFICACIÓN DE LA DIABETES	16
3.3. PANORAMA EPIDEMIOLÓGICO DE LA DIABETES TIPO 2	17
3.3.1. Panorama epidemiológico de la diabetes tipo 2 a nivel internacional	17
3.3.2. Panorama epidemiológico de la diabetes tipo 2 a nivel nacional	18
3.4. FISIOPATOLOGÍA DE LA DIABETES TIPO 2	20
3.5. FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE LA DIABETES TIPO 2	23
3.6. MEDIDAS DE PREVENCIÓN EMPLEADAS EN LA DIABETES TIPO 2	24
3.6.1. Prevención primaria	24
3.6.2. Prevención secundaria	24
3.6.3. Prevención terciaria	24
3.7. DETECCIÓN TEMPRANA DE LA DIABETES TIPO 2	25
3.8. SÍNTOMAS DE LA DIABETES TIPO 2	26
3.9. COMPLICACIONES DE LA DIABETES S TIPO 2	27
3.9.1. Complicaciones agudas	27
3.9.2. Complicaciones crónicas	31
3.9.2.1. Complicaciones macrovasculares	31
3.9.2.2. Complicaciones microvasculares	31
3.10. TRATAMIENTO DE LA DIABETES	34
3.10.1. Medidas higiénico-dietéticas en el paciente con diabetes tipo 2	34
3.10.2. Tratamiento farmacológico de la diabetes tipo 2	35
3.11. BIGUANIDAS (METFORMINA)	38

3.11.1. Mecanismo de acción de la metformina	38
3.11.2. Farmacocinética de la metformina	40
3.11.3. Reacciones adversas de la metformina	41
3.11.4. Contraindicaciones de la metformina	41
3.12. SULFONILUREAS	42
3.12.1. Mecanismo de acción de las sulfonilureas	42
3.12.2. Reacciones adversas de las sulfonilureas	43
3.12.3. Glibenclamida	43
3.12.4. Contraindicaciones de la glibenclamida	44
3.13. EFICACIA TERAPÉUTICA EN EL PACIENTE CON DIABETES TIPO 2	45
3.14. METAS DE CONTROL EN EL PACIENTE CON DIABETES TIPO 2	47
3.14.1. Perfil lipídico	47
3.14.2. Tensión arterial	50
3.14.3. Glucemia	51
3.14.4. Hemoglobina glicada	52
3.14.5. Índice de masa corporal	54
4. JUSTIFICACIÓN	56
5. HIPÓTESIS	57
6. OBJETIVO GENERAL	57
7. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	57
8. MATERIAL Y MÉTODOS	58
8.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO	58
8.2. EJES DEL ESTUDIO	58
8.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN DEL ESTUDIO	59
8.3.1. Criterios de inclusión	59
8.3.2. Criterios de exclusión	59
8.3.3. Criterios de eliminación	59
8.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO Y CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA	60
8.4.1. Análisis estadístico	60

8.4.2.Cálculo del tamaño de la muestra	61
8.5. DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES	62
8.5.1.Definición de las variables	62
8.5.2.Operacionalización de las variables	62
8.5.2.1. Variables generales	62
8.5.2.2. Variables bioquímicas	63
8.5.2.3. Variables con respecto al tratamiento hipoglucemiante	64
8.5.2.4. Variables clínicas	65
8.6. MEDICIÓN DE LA CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA DE METFORMINA Y GLIBENCLAMIDA POR CROMATOGRAFÍA DE LÍQUIDOS DE ALTA RESOLUCIÓN (HPLC)	67
9. CONSIDERACIONES ÉTICAS	68
10. RESULTADOS	69
10.1. RESULTADOS GENERALES	69
10.2. RESULTADOS DE ACUERDO A LA EDAD DEL PACIENTE	73
10.3. RESULTADOS DE ACUERDO AL TIEMPO DE DIAGNÓSTICO DEL PACIENTE	76
10.4. RESULTADOS DE ACUERDO AL ÍNDICE DE MASA CORPORAL DEL PACIENTE	80
10.5. RESULTADOS DE ACUERDO AL TRATAMIENTO HIPOGLUCEMIANTE PRESCRITO	83
10.6. RESULTADOS DE ACUERDO A LA GLUCEMIA EN AYUNO DEL PACIENTE	86
10.7. RESULTADOS POR CONTROL GLUCÉMICO DEL PACIENTE	89
10.8. RESULTADOS CON RESPECTO A LA DOSIS PRESCRITA Y LA CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA	94
10.9. FACTORES DE RIESGO (ANÁLISIS BIVARIADO Y MULTIVARIADO)	98
11. DISCUSIÓN	101
12. CONCLUSIONES	110
13. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	111
14. BIBLIOGRAFÍA	113
15. ANEXOS	118
15.1. ANEXO 1: CONSENTIMIENTO INFORMADO	118
15.2. ANEXO 2: APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA FACULTAD DE MEDICINA PARA EL PROYECTO	124
15.3. ANEXO 3: APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA DEL HOSPITAL REGIONAL DE ALTA	125

LISTADO DE FIGURAS	
Figura 3.1: Tendencia en la prevalencia de la diabetes tipo 2 en México por grupos de edad y sexo, años 2012 y 2018	18
Figura 3.2: Tendencia en la prevalencia de la diabetes tipo 2 en México por entidad federativa	18
Figura 3.3: Fisiopatología de la diabetes tipo 2	21
Figura 3.4: Algoritmo de tratamiento de la diabetes tipo 2	36
Figura 3.5: Mecanismo de acción de las sulfonilureas	43

LISTADO DE GRÁFICAS	
Gráfica 10.1: Porcentaje y total de pacientes con DMT2 por género y tratamiento hipoglucemiante del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca	71
Gráfica 10.2: Porcentaje de pacientes con DMT2 que reciben metformina y metformina con glibenclamida, de acuerdo al tiempo de diagnóstico (años), del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca.	79
Gráfica 10.3: Porcentaje de pacientes con DMT2 que presentan obesidad de acuerdo a la clasificación de la OMS del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca	82
Gráfica 10.4: Porcentaje de pacientes con DMT2 general y por tipo de tratamiento hipoglucemiante que presentan un buen control glucémico del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca	90
Gráfica 10.5: Dosis de metformina y glibenclamida prescrita en 24 hrs de acuerdo al control glucémico de los pacientes con DMT2 del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca	96
Gráfica 10.6: Dosis de metformina y glibenclamida prescrita en 24 hrs entre el peso (kg) de acuerdo al control glucémico de los pacientes con DMT2 del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca	97
Gráfica 10.7: Concentración plasmática (ng/dl) de metformina y glibenclamida de acuerdo al control glucémico de los pacientes con DMT2 del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca	97

LISTADO DE TABLAS	
Tabla 3.1: Diez primeros países por número de adultos con diabetes y gasto por diabetes (20-79 años)	17
Tabla 3.2: Criterios de cribado para la detección temprana de la diabetes tipo 2	25
Tabla 3.3: Síntomas de la diabetes tipo 2	26
Tabla 10.1: Características generales de los pacientes con DMT2 del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca	70
Tabla 10.2: Comorbilidades de los pacientes con DMT2 del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca	72
Tabla 10.3: Características generales de acuerdo a la edad (años) de los pacientes con DMT2 del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca	73

Tabla 10.4: Características clínicas y bioquímicas de los pacientes con DMT2 del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca de acuerdo a la edad (años).	74
Tabla 10.5: Comorbilidades en los pacientes con DMT2 de acuerdo a la edad (años) del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca	75
Tabla 10.6: Grado de obesidad de acuerdo a la clasificación de la OMS en los pacientes con DMT2 de acuerdo a la edad (años) del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca	75
Tabla 10.7: Características generales de acuerdo al tiempo de diagnóstico (años) de los pacientes con diabetes tipo 2 del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca	76
Tabla 10.8: Características clínicas y bioquímicas de los pacientes con DMT2 del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca de acuerdo al tiempo de diagnóstico (años).	77
Tabla 10.9: Comorbilidades en los pacientes con DMT2 de acuerdo al tiempo de diagnóstico (años) del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca	78
Tabla 10.10: Grado de obesidad de acuerdo a la clasificación de la OMS en los pacientes con DMT2 de acuerdo al tiempo de diagnóstico (años) del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca	78
Tabla 10.11: Características generales de acuerdo al control de la glucemia de los pacientes con DMT2 del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca	80
Tabla 10.12: Características clínicas y bioquímicas de los pacientes con DMT2 del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca de acuerdo al control de la glucemia	81
Tabla 10.13: Comorbilidades en los pacientes con DMT2 de acuerdo al control de la glucemia del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca	82
Tabla 10.14: Características generales de acuerdo al tratamiento hipoglucemiante prescrito de los pacientes con DMT2 del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca	83
Tabla 10.15: Características clínicas y bioquímicas de los pacientes con DMT2 del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca de acuerdo al tipo de tratamiento hipoglucemiante	84
Tabla 10.16: Comorbilidades en los pacientes con DMT2 por tipo de tratamiento hipoglucemiante del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca	85
Tabla 10.17: Grado de obesidad de acuerdo a la clasificación de la OMS en los pacientes con DMT2 por tipo de tratamiento hipoglucemiante del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca	85
Tabla 10.18: Características generales de acuerdo al control de la glucemia de los pacientes con DMT2 del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca	86
Tabla 10.19: Características clínicas y bioquímicas de los pacientes con DMT2 del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca de acuerdo al control de la glucemia	87
Tabla 10.20: Comorbilidades en los pacientes con DMT2 de acuerdo al control de la glucemia del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca	88

Tabla 10.21: Grado de obesidad de acuerdo a la clasificación de la OMS en los pacientes con diabetes tipo 2 de acuerdo al control de la glucemia del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca	88
Tabla 10.22: Características generales de acuerdo al estado de control glucémico de los pacientes con DMT2 del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca	89
Tabla 10.23: Eficacia del tratamiento hipoglucemiante de los pacientes con DMT2 del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca	91
Tabla 10.24: Características clínicas y bioquímicas de los pacientes con DMT2 de acuerdo al estado de control glucémico del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca	91
Tabla 10.25: Comorbilidades en los pacientes con DMT2 de acuerdo al estado de control glucémico del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca	92
Tabla 10.26: Grado de obesidad de acuerdo a la clasificación de la OMS en los pacientes con DMT2 por control glucémico del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca	93
Tabla 10.27: Dosis prescrita (mg/día) y concentración plasmática de metformina y glibenclamida (ng/ml) de los pacientes con DMT2 del Hospital Regional de Alta Especialidad	95
Tabla 10.28: Análisis bivariado de los eventos de los pacientes con DMT2 del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca	99
Tabla 10.29: Análisis multivariado de los eventos de los pacientes con DMT2 del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca	100

1. ABREVIATURAS

ABCC8/SUR1: Receptor de la sulfonilurea (“Cassette” que une ATP, Subfamilia C, Miembro 8)

Acetil-CoA: Acetil Coenzima A

ADA: American Diabetes Association (Asociación Americana de Diabetes)

ADP: Adenosina difosfato

AMPK: Proteína Kinasa activada por Adenosina Monofosfato

ARA-II: Antagonistas del Receptor de Angiotensina II

ATP: Adenosina trifosfato

CAPN10: Calpaína 10

CENETEC: Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud

C-HDL: Colesterol HDL

C-LDL: Colesterol LDL

CYP: Cytochrome P450 enzymes (Enzimas del Citocromo P450)

DM: Diabetes Mellitus

DMT1: Diabetes Mellitus tipo 1

DMT2: Diabetes Mellitus tipo 2

DG: Diabetes gestacional

ENSANUT MC: Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino

ENSANUT: Encuesta Nacional de Salud y Nutrición

ERC: Enfermedad Renal Crónica

EUA: Estados Unidos de América

GLP-1: Glucagon Like Peptid 1 (Péptido Similar al Glucagón 1)

GLUT-2: Transportador de Glucosa 2

GPC: Guía de Práctica Clínica

HbA1c: Hemoglobina glicada

HDL: High Density Lipoprotein (Lipoproteína de alta densidad)

HPLC: High Performance Liquid Chromatography (Cromatografía Líquida de Alto Desempeño)

HTA: Hipertensión arterial

IDDP-4: Inhibidores de la Dipeptidil Peptidasa tipo 4

IECA: Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina

IFCC: International Federation of Clinical Chemistry (Federación Internacional de Química Clínica)

IFD: International Federation of Diabetes (Federación Internacional de Diabetes)

IMC: Índice de Masa Corporal

IMSS: Instituto Mexicano del Seguro Social

INEGI: Instituto Nacional de Estadística y Geografía

IRS-1: Sustrato del receptor de la insulina-1

KATP: Canal de potasio dependiente de ATP

K_{ir}: Inward-Rectifier Potassium Ion Channel (Canal Iónico Rectificador de Potasio)

L-Ca²⁺: Canales de calcio dependientes de voltaje

LDL: Low Density Lipoprotein (Lipoproteína de baja densidad)

MS/MS: Tandem Mass Spectrometry (Espectometría de Masas en Tándem)

NIH: U.S. National Institutes of Health (Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos de América)

NOM: Norma Oficial Mexicana

OCT: Organic Cation Transporter (Receptor Orgánico de Cationes)

OMS: Organización Mundial de la Salud

Pi: Fosfato inorgánico

PPAR: Receptor activador de los peroxisomas

SUR: Receptor de sulfonilurea

TA: Tensión Arterial

TAD: Tensión Arterial Diastólica

TAS: Tensión Arterial Sistólica

Thr: Threonine (Treonina)

UHPLC: Ultra High Performance Liquid Chromatography (Cromatografía líquida de ultra alto desempeño)

U.S. FDA: United States Food and Drug Administration (Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de América)

VFG: Velocidad de Filtración Glomerular

VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana

VLDL: Very Low Density Lipoproteins (Lipoproteínas de muy baja densidad)

2. INTRODUCCIÓN

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), la diabetes tipo 2 tiene su origen en la incapacidad del cuerpo para utilizar eficazmente la insulina, lo que a menudo es consecuencia del exceso de peso o la inactividad física.

La Guía de Práctica Clínica (GPC) del CENETEC 2013 y las Guías de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) 2020, mencionan que los criterios diagnósticos de DMT2 son:

- Concentración de glucosa plasmática en ayuno ≥ 126 mg/dl.
- Concentración de glucosa plasmática ≥ 200 mg/dl posterior a la ingesta de 75 g de una carga de glucosa oral matutina en ayuno de 8 h.
- Síntomas de hiperglucemia descontrolada y una concentración de glucosa plasmática aleatoria de ≥ 200 mg/dl.
- Niveles de HbA1c de 6.5% o mayores.

Con respecto al panorama mundial de la enfermedad, la Federación Internacional de Diabetes (IDF) nos indica que durante 2019 había 463 millones de diabéticos a nivel mundial y que de estos el 90% son pacientes con diabetes tipo 2. Dentro de 25 años, se espera un incremento de esta cifra, con un total de 700 millones de diabéticos a nivel mundial.

Por otro lado, en el panorama a nivel nacional de la diabetes, la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2018 indica que el 10.3 % de los adultos encuestados fueron diagnosticados con DMT2 por un médico, con respecto al control glucémico. En la ENSANUT 2012 se reportó que solo el 25.4% de los pacientes se encontraban controlados de acuerdo a estos valores.

Con respecto al rubro de las causas de mortalidad, las complicaciones asociadas a diabetes, se encuentran en el segundo lugar, de acuerdo a lo reportado por el INEGI, registrándose un total de 101,257 defunciones en el año 2018.

Los lineamientos dentro de la GPC, indican que el control y tratamiento de pacientes con DMT2 se lleva a cabo con medidas higiénico dietéticas, cambio en el estilo de vida y finalmente con el tratamiento farmacológico.

La principal causa de muerte en pacientes diabéticos son las complicaciones vasculares, por lo que debe llevarse al paciente mediante una serie de modificaciones tanto en sus hábitos higiénico-dietéticos, como en su estilo de vida y en el tratamiento farmacológico para llegar a dichas metas y asegurar un control integral del paciente con DMT2.

Con respecto al tratamiento farmacológico en México, la GPC menciona que la primera indicación terapéutica en pacientes con DMT2 es el uso de monoterapia con metformina. Se debe iniciar el tratamiento con sulfonilureas en caso de que exista alguna contraindicación para el uso de metformina o ante la imposibilidad de controlar al paciente con la monoterapia. De las sulfonilureas que se encuentran disponibles en México, la glibenclamida es la más empleada actualmente.

La metformina forma parte del grupo de las biguanidas. Tiene un efecto anti hiperglucemiante, sin ser causante de hipoglucemias. Se absorbe de manera lenta en intestino delgado, no se une a proteínas, tiene un tiempo de vida media plasmática de 1.5 a 5 horas y se excreta 90% sin cambios en la orina en un plazo de 12 horas.

La glibenclamida es una sulfonilurea de segunda generación que tiene un tiempo de absorción de 4 h, se une 90% a proteínas, tiene un tiempo de vida media de 5 a 10 horas y se metaboliza en hígado, donde va a intervenir en su metabolismo la enzima CYP2C9. Se excreta 50% en orina y 50% en bilis y heces.

El porcentaje de HbA1c, como se menciona previamente, es un criterio de diagnóstico de la DM en individuos asintomáticos o con sospecha clínica o epidemiológica y se han definido los siguientes puntos de corte para la HbA1c, con sus respectivos significados

- Nivel no diabético: $\leq 5.6\%$; en la práctica descarta el diagnóstico de DM;
- Nivel prediabético (riesgo aumentado de DM o prediabetes): entre 5.7% y 6.4%;
- Nivel diabético: $\geq 6.5\%$, que es compatible con el diagnóstico de DM.

La hemoglobina glicada o glicohemoglobina, más conocida con las siglas HbA1c, hemoglobina A1c o simplemente A1C, se refiere a un grupo de sustancias que se forman a partir de reacciones bioquímicas entre la hemoglobina A (HbA1c) y algunos azúcares presentes en la circulación sanguínea.

Hay una relación directa entre el porcentaje de la HbA1c y el promedio de glucosa sérica; esto es debido a que la glicación de la hemoglobina es un proceso relativamente lento, no-enzimático y que termina en la glicación irreversible de la hemoglobina de los glóbulos rojos hasta su muerte; por lo que la HbA1c refleja la glucemia media del individuo en los tres a cuatro meses previos a la toma de la muestra.

A pesar de las limitaciones analíticas la HbA1c es el mejor criterio para monitorear el tratamiento instalado, por lo tanto, de acuerdo a la ADA, la meta del tratamiento de DM es llevar la HbA1c a $\leq 7\%$, con lo cual se reducen significativamente las complicaciones microvasculares y neuropáticas relacionadas con la DM. Basándonos en los datos de la ENSANUT 2012, sólo el 25% de la población mexicana con DMT2 se encuentra con valores de hemoglobina glicada $< 7\%$, es decir, en control glucémico.

También deben contemplarse en el control del paciente con DMT2, el colesterol total $< 200\text{mg/dl}$, el colesterol LDL $< 100\text{ mg/dl}$, colesterol HDL $> 50\text{ mg/dl}$ en mujeres, $> 40\text{ mg/dl}$ en hombres, la tensión arterial $< 140/90\text{ mmHg}$, y un IMC $< 25\text{ kg/m}^2$, así como la presencia de complicaciones asociadas a la DMT2 presentes en los pacientes, debido a que estas son tanto un reflejo del control de la enfermedad, como una influencia para lograr o fracasar en el mismo.

De acuerdo a la importancia que tienen tanto la metformina y la glibenclamida en los lineamientos de manejo de la DMT2, surge la necesidad de evaluar su eficacia terapéutica en la población mexicana, con la finalidad de establecer si ofrecen una herramienta adecuada para el tratamiento de la DMT2, dadas las consecuencias que se presentan tanto para el paciente como a nivel nacional, desde el punto de vista socioeconómico, de la calidad de vida y en el sistema de salud.

3. MARCO TEÓRICO

3.1. Definición y criterios diagnósticos de diabetes

3.1.1. DEFINICIÓN DE DIABETES

Según la OMS, se define a la diabetes como una enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no produce insulina suficiente o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce. El efecto de la Diabetes no controlada es la hiperglucemia (aumento del azúcar en la sangre). [1] Esta definición coincide con la de la Federación Internacional de la Diabetes (IDF) y la GPC. [2,3]

Los factores de riesgo más importantes son el sobrepeso y obesidad, que se asocian con inactividad física y alimentación inadecuada. [3]

3.1.2. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE DIABETES

De acuerdo a la ADA [4], a la IFD [2] y a la GPC [3] los criterios diagnósticos de diabetes son:

- Glucosa en ayuno ≥ 126 mg/dl (≥ 7.0 mmol/L) sin haber tenido ingesta calórica en las últimas 8 horas.
- Glucosa plasmática a las 2 horas de ≥ 200 mg/dl (> 11.1 mmol/L) durante una prueba oral de tolerancia a la glucosa. La prueba deberá ser realizada con una carga de 75 gramos de glucosa disuelta en agua.
- Hemoglobina glicada (A1C) $\geq 6.5\%$.
- Paciente con síntomas clásicos de hiperglicemia o crisis hiperglucémica con una glucosa al azar ≥ 200 mg/dl (< 11.1 mmol/l).

3.2. Clasificación de la Diabetes

De acuerdo a la OMS [1], la IDF [2] y la ADA [4], la diabetes se clasifica en:

- **Diabetes tipo 1 (DMT1):** anteriormente denominada diabetes insulino dependiente o juvenil y se caracteriza por la ausencia de síntesis de insulina.
- **Diabetes tipo 2 (DMT2):** la llamada anteriormente diabetes no insulino dependiente o del adulto tiene su origen en la incapacidad del cuerpo para utilizar eficazmente la insulina, lo que a menudo es consecuencia del exceso de peso o la inactividad física.
- **Diabetes Gestacional (DG):** Diabetes que se diagnostica en el segundo o tercer trimestre del embarazo. Diabetes por otras causas (MODY, fibrosis quística, pancreatitis, Diabetes inducida por medicamentos).

3.3. Panorama epidemiológico de la diabetes tipo 2

3.3.1. PANORAMA EPIDEMIOLÓGICO DE LA DIABETES TIPO 2 A NIVEL INTERNACIONAL

De acuerdo a la IDF [2] durante 2019, la incidencia de diabéticos a nivel mundial es de 463 millones, dentro de los cuales el 90% son pacientes con DMT2. Se espera que este número incremente dentro de 25 años, de manera que esta cifra sea de 700 millones de diabéticos para 2045.

Dentro de las tres regiones con mayor número de pacientes diabéticos en el 2019 se encontraban el Pacífico Occidental con 163 millones, el Sureste Asiático con 88 millones, Europa con 59 millones de diabéticos. En América del Norte y el Caribe, se reportaron 55 millones, incrementando el número de diabéticos en 33% desde el 2017. [2]

De acuerdo a la IDF, los cinco países con una mayor presencia de pacientes con diabetes a nivel mundial son: China (116.4 millones), India (77 millones), Estados Unidos (31 millones), Pakistán (19.4 millones) y Brasil (16.8 millones). Actualmente México se encuentra en el sexto lugar con 12.8 millones de diabéticos. [2] [Tabla 3.1]

Tabla 3.1. Diez primeros países por número de adultos con diabetes y gasto por diabetes (20-79 años)
(Fuente: IFD 9ª edición, 2019 [2])

Pacientes con Diabetes a nivel mundial en 2019			
País	Número de personas con Diabetes (millones)	Número de personas con Diabetes sin diagnóstico (millones)	Gasto por persona con Diabetes Mellitus en USD
China	116.4	65.2	109.0
India	77.0	43.9	91.6
Estados Unidos	31.0	11.8	9505.6
Pakistán	19.4	8.5	83.3
Brasil	16.8	7.7	3116.7
México	12.8	4.9	1328.5
Indonesia	10.7	7.9	365.2
Alemania	9.5	4.5	4600.7
Egipto	8.9	4.8	279.1
Bangladesh	8.4	4.7	63.9

3.3.2. PANORAMA EPIDEMIOLÓGICO DE LA DIABETES TIPO 2 A NIVEL NACIONAL

En México de acuerdo a la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018, el 10.3% la población adulta encuestada mencionó haber recibido el diagnóstico de DMT2 por parte de un médico, correspondiendo a 8.6 millones de personas. Esto demuestra un incremento de pacientes con DMT2, en comparación con el 9.4% que se tiene reportado de la ENSANUT de medio camino 2016 (ENSANUT MC 2016). [5,6] **[Figura 3.1]**

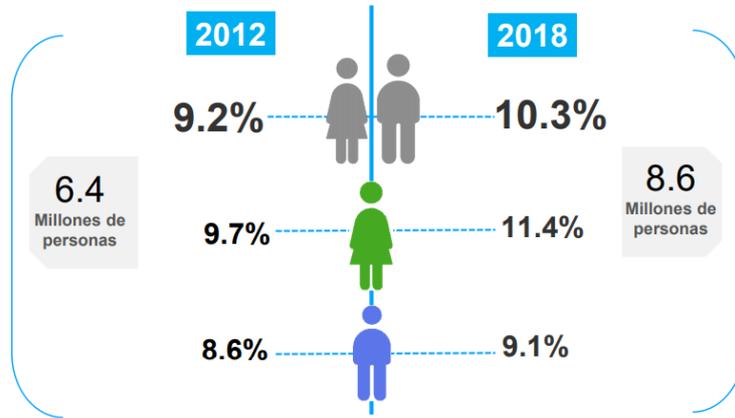


Fig 3.1. Tendencia en la prevalencia de diabetes tipo 2 en México por grupos de edad y sexo, año 2012 y 2018 (Fuente: Informe final de resultados. ENSANUT 2018) [5]

A nivel nacional, tenemos que los primeros cinco estados con mayor prevalencia de diabetes son: Campeche (14.6%), Tamaulipas (12.8%), Hidalgo (12.8%), Ciudad de México (12.7%) y Nuevo León (12.6%). El Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca que se encuentra en el Estado de México, donde se reporta actualmente una prevalencia de 9.0%, ocupando el puesto número 26 a nivel nacional [5]. **[Figura 3.2]**



Fig 3.2. Tendencia en la prevalencia de diabetes tipo 2 en México por entidad federativa (Fuente: Informe final de resultados. ENSANUT 2018) [5]

Sin embargo, en los resultados de la ENSANUT MC 2016, el 87.8% de pacientes con DMT2 diagnosticados, mencionó recibir tratamiento médico para el control de su enfermedad. Esta tendencia incrementa conforme pasa el tiempo, de acuerdo a la comparación con otras encuestas de salud realizadas previamente en el país. [7]

Así también menciona en la ENSANUT MC 2016, que, con el fin de valorar su control glicémico, el 15.2% se había realizado mediciones de la hemoglobina glicada, 4.7% con respecto a la presencia de microalbuminuria y el 20.9% tuvo revisión de pies. A pesar de que existe un ligero incremento en la prevalencia respecto a la ENSANUT 2012 (9.6%, 4.8% y 14.6%, respectivamente), los resultados de esta encuesta muestran que la vigilancia médica y prevención de complicaciones especificados en la NOM-015-SSA2-2010 [8] y en el PROY-NOM-015-SSA2-2018 para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus están aún lejos de alcanzarse. [9]

Con respecto a la mortalidad por complicaciones por DMT2, el INEGI indica que en 2018 hubo 101,257 defunciones por complicaciones asociadas a DMT2, siendo el grupo con mayor cantidad de defunciones aquellos que se encontraban en el rango de 65 a 69 años de edad, con 13,368 defunciones. [10]

Es importante mencionar que, a pesar de estas cifras, la ENSANUT MC 2016 menciona que el 46.4% de los pacientes con diagnóstico de DMT2 no llevaban a cabo ninguna medida preventiva con el fin de evitar complicaciones crónicas propias de la enfermedad. [11]

3.4. Fisiopatología de la diabetes tipo 2

Para hablar de la fisiopatología de la DMT2 es necesario hablar del efecto de la insulina sobre las células β pancreáticas y cómo esta promueve el mantenimiento de su función y su integridad con el fin de asegurar su supervivencia.

De manera fisiológica, para que se lleve a cabo la liberación de insulina la célula β pancreática debe despolarizarse, este proceso inicia con el aumento de la concentración plasmática de glucosa, la cual ingresará en el interior de la célula a través del mecanismo de transporte facilitado mediado por el Transportador de glucosa 2 (GLUT-2). [12]

El GLUT-2 participa en la regulación de la secreción de insulina; es decir que permite el transporte de glucosa sólo cuando la concentración plasmática de esta alcanza el umbral de afinidad como sustrato de GLUT-2 ($>70\text{mg/dl}$), en respuesta conduce a la liberación de la cantidad requerida de insulina. [12]

Posterior al ingreso de la glucosa al interior de la célula mediante el GLUT2, el carbohidrato es fosforilado (glucosa-6-fosfato) por la glucocinasa; este proceso determina la velocidad de la glucólisis y de los eventos oxidativos posteriores que determinan el incremento de la relación ATP/ADP del citosol. [12]

Finalmente, la despolarización de la célula ocurre a causa del cierre de los canales de potasio sensibles a ATP (KATP), incrementando el potencial de membrana hasta alcanzar la apertura de canales de calcio (Ca^{2+}) dependientes de voltaje tipo L. La entrada de Ca^{2+} citosólico induce la fusión de la vesícula exocítica que contiene la insulina con la membrana plasmática. [12]

Es importante mencionar la estructura del canal de KATP dada la importancia de su intervención en este proceso, el canal es un octámero compuesto de cuatro subunidades Kir 6.2 y cuatro subunidades SUR 1, las cuales tienen dominios de unión a nucleótidos. [12]

Las subunidades Kir 6.2 son las encargadas de inhibir la inducción que se da mediante la unión de ATP. La subunidad SUR1 tiene sitios de unión al ADP y al diazóxido que favorecen la apertura del canal. Esto aplica también para las sulfonilureas (que inhiben la apertura del canal). [12]

Al presentarse mutaciones en el canal Kir 6.2, se altera la liberación de insulina. Estas mutaciones tienen implicaciones en que dan origen a alteraciones en el metabolismo de las sulfonilureas, las cuáles pueden impedir o minimizar su capacidad de llevar a cabo de manera adecuada su mecanismo de acción, causando a su vez modificaciones en la respuesta a fármacos del paciente. [12]

La enfermedad involucra un deterioro progresivo de la célula β pancreática encargadas de la secreción de insulina en respuesta a la glucemia. Las alteraciones en el metabolismo de la glucosa se relacionan a dos eventos identificables: la deficiente acción de la insulina, la secreción deficiente de la hormona o una combinación de ambos. [13]

En el desarrollo de la DMT2 se acepta como evento primario la resistencia a la insulina en los tejidos periféricos y como un evento secundario, a los defectos asociados a una deficiencia relativa de secreción de insulina. La resistencia a la insulina también se puede dar debido a asociación con ciertas modificaciones genéticas como los polimorfismos presentes en ABCC8, IRS-1, PPAR, y CAPN10; entre otros. [14,15] [Figura 3.3]

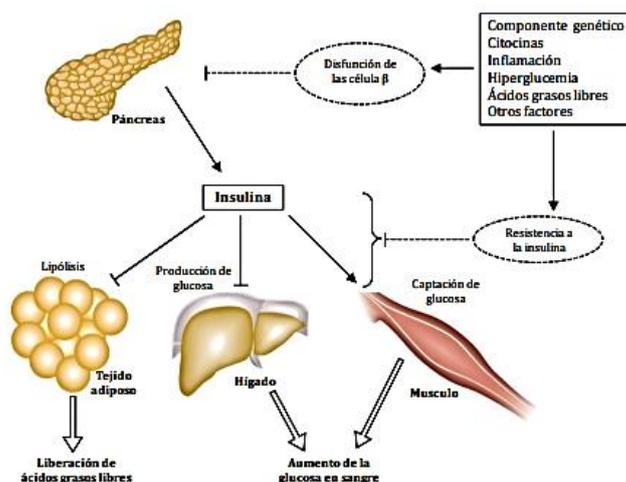


Fig.3.3: Fisiopatología de la diabetes tipo 2 [Fuente: Díaz López, 2015 [16]]

Dicho lo anterior, para hablar desde el punto de vista fisiopatológico, se abordan tres fases que se encuentran bien delimitadas en el desarrollo de la DMT2:

- Aparición de un estado de resistencia a la insulina periférico, generalmente con valores normales de glucemia.

- El posterior desarrollo de un estado de resistencia a la insulina con un mayor impacto en los tejidos periféricos (músculo, tejido adiposo) porque aumenta la producción de insulina que no alcanza a mantener la homeostasis de glucosa (hiperglicemia postprandial).
- Finalmente, una disminución en el funcionamiento de la célula β pancreática, donde disminuye la síntesis de la hormona (entre los eventos asociados se encuentra la apoptosis por glucotoxicidad o lipotoxicidad), apareciendo la hiperglicemia en ayuno, fenómeno que se traduce como la totalidad del fenotipo de DM2. [12]

3.5. Factores de riesgo para el desarrollo de diabetes tipo 2

De acuerdo al Proyecto de Norma Oficial Mexicana para el tratamiento, control y prevención de la Diabetes mellitus [9], así como a la GPC del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) [17], los principales factores de riesgo en el desarrollo de DMT2 son:

- Alteraciones en el peso: Sobrepeso, obesidad (IMC >23 en mujeres y >25 en hombres), sedentarismo, bajo peso al nacer (<2.5 Kg).
- Familiares de primer grado con DMT2.
- Edad >45 años.
- Mujeres con antecedente de: síndrome de ovario poliquístico, multíparas, DM gestacional en embarazo previo, nacimiento de producto de término con peso igual o mayor de 4 kg, o por arriba del percentil 90 de acuerdo a la edad gestacional o que tengan el antecedente de sufrir alguna de las siguientes complicaciones obstétricas durante alguno de sus embarazos: polihidramnios, óbito, preeclampsia o eclampsia.
- Personas con hipertensión arterial, dislipidemias, enfermedades cardiovasculares (cardiopatía isquémica, insuficiencia vascular cerebral, o insuficiencia arterial de miembros inferiores).
- Antecedentes de enfermedades psiquiátricas con uso de antipsicóticos.
- Infección por el VIH.

3.6. Medidas de prevención empleadas en diabetes tipo 2

El PROY-NOM-015-SSA2-2018 [9] estipula que las medidas de prevención de DMT2 se dividen en tres rubros:

3.6.1. PREVENCIÓN PRIMARIA:

Tiene como objetivo evitar el inicio de la enfermedad, es toda actividad que tiene lugar antes de las manifestaciones de la enfermedad con el propósito específico de evitar su aparición. Su objetivo es disminuir la incidencia de la DMT2. Las acciones de prevención primaria son aplicables a la población general.

En la población en general se utilizan las medidas destinadas a modificar el estilo de vida y las características socioambientales e incluye medidas como: disminuir el peso corporal del 5-7%, realizar actividad física en promedio 150 min a la semana, y la ingesta de alimentos saludables, la educación del paciente, así como la detección de factores de riesgo cardiovascular, la presencia de Diabetes gestacional, tabaquismo, consumo de alcohol, toxicomanías, así como la prescripción de metformina en personas con IMC ≥ 35 menores de 60 años, o con antecedente de Diabetes gestacional, de acuerdo a lo que indica la ADA y la GPC del IMSS.

3.6.2. PREVENCIÓN SECUNDARIA:

Se basa en la detección temprana de la DMT2. Sus objetivos son evitar la aparición de complicaciones agudas y evitar o retrasar las crónicas. Se recomienda realizar de manera rutinaria la medición de glucosa plasmática en ayuno para todos los individuos mayores de 45 años, y a partir de los 20 años en aquellos que presentan alguno de los factores de riesgo mencionados.

3.6.3. PREVENCIÓN TERCIARIA:

Dirigida a pacientes que presentan complicaciones crónicas y tiene como objetivo evitar la discapacidad por insuficiencia renal, ceguera, pie diabético y evitar la mortalidad temprana por enfermedad cardiovascular.

3.7. Detección temprana de la diabetes tipo 2

Para la detección temprana de DMT2 en población adulta la ADA [4] recomienda que el cribado se realice en cualquier individuo con $IMC \geq 25$ y con uno de los criterios de detección temprana. [Tabla 3.2]

En ausencia de los criterios, el cribado se debe realizar a partir de los 45 años. En caso de presentar resultados normales, el cribado debe realizarse cada 3 años, si existe prediabetes (Glucemia basal alterada: 100-125 mg/dl acompañado o no de intolerancia a la glucosa que se define como glucemia a las 2hrs posterior a una sobrecarga oral de glucosa de 75g con valores de 140-199 mg/dl) debe realizarse el cribado una vez al año. [2,18]

Se recomienda realizar el cribado con cualquier prueba diagnóstica de DMT2, aunque se prefiere a la glucemia basal por su bajo costo y efectividad. Aunque la HbA1c% sea más fiable con respecto a la prevención de enfermedad cardiovascular y a la mortalidad, tiene el riesgo de infravalorar el diagnóstico de DMT2. [18]

Tabla. 3.2. Criterios de cribado para la detección temprana de diabetes. (Fuente: Guías ADA 2020 [4] y Guías Médicas Diabetes Mellitus Semergen, 2015 [18])

CRITERIOS DE CRIBADO PARA LA DETECCIÓN TEMPRANA DE DIABETES:
<ul style="list-style-type: none">• Detección anual en adulto de 45 años de edad de la población en general• Detección anual en adulto de 40 años de edad que presenta factores de riesgo• Miembro de la población de alto riesgo (por ejemplo, personas de ascendencia hispana, asiática o africana)• Pariente de primer grado con Diabetes Mellitus tipo 2• Enfermedad vascular (coronaria, cerebrovascular o periférica)• Hipertensión arterial (cifras de tensión arterial $\geq 140/90$ mmHg)• Dislipidemia (Triglicéridos >250 mg/dl, Colesterol LDL ≥ 100mg/dl, Colesterol HDL ≤ 40mg/dl en hombres y ≤ 50 mg/dl en mujeres).• Sobrepeso u obesidad abdominal ($IMC \geq 25$)• Estilo de vida sedentario• Historia de intolerancia a la glucosa, alteración de glucosa en ayunas o ambas• Historia de Diabetes gestacional• Mujeres con productos macrosómico (>4kg)• Síndrome de ovario poliquístico• Acantosis nigricans• Esquizofrenia

3.8. Síntomas de la diabetes tipo 2

Los síntomas de la DMT2 en los adultos mayores son inespecíficos y de aparición tardía, entre los cuales se han documentado: [Tabla 3.3]

Tabla 3.3. Síntomas de diabetes. (Fuente: GPC CENETEC 2014 [3], Gil-Velázquez et al., 2013 [17] y Flores-Ramírez J y Aguilar Rebolledo F., 2006 [19])

SÍNTOMAS DE DIABETES	
<ul style="list-style-type: none">• Fatiga• Letargia• Somnolencia• Polidipsia• Polifagia• Cetonuria• Infecciones frecuentes que no se curan fácilmente.• Glucosuria• Hormigueo o pérdida de sensibilidad en las manos o en los pies.	<ul style="list-style-type: none">• Pérdida de peso• Incontinencia urinaria• Perdidas del plano de sustentación• Síntomas genitourinarios• Alteraciones del estado de conciencia• Hipoglucemias ocasionales (sin ayuno previo)• Visión borrosa• Náusea y vómito• Irritabilidad y cambios en el estado de ánimo.• Piel reseca, con prurito

A pesar de que estos son los síntomas que se han reportado, no implica que todos los pacientes presentarán los mismos síntomas o manifestarán los síntomas. Algunos pacientes con DMT2 no manifiestan síntomas o los manifiestan de manera inespecífica o leve, lo que tiende a que se confunda la enfermedad con otros procesos patológicos. [19]

3.9. Complicaciones de la diabetes tipo 2

De acuerdo a la ENSANUT MC 2016 (11), las complicaciones que los diabéticos reportaron en mayor proporción fueron: visión disminuida en 54.5% de los encuestados, daño en la retina en 11.2%, pérdida de la vista en 9.95%, úlceras en 9.1% y amputaciones en 5.5%. Todas estas, excepto daño en la retina, se reportaron en mayor proporción en comparación a lo reportado en la ENSANUT 2012. [7]

De manera adicional, en la misma encuesta se preguntó a los diabéticos sobre otras complicaciones causadas como consecuencia de su enfermedad. El 41.2% reportó ardor, dolor o pérdida de sensibilidad en la planta de los pies, 20.4% no poder caminar más de seis minutos sin sentir fatiga, 16.0% haber estado hospitalizado por más de 24 horas, 14.8% haber acudido al servicio de urgencias en el último año y 10.3% presentó hipoglucemias que requirieron ayuda de una tercera persona para su resolución. [11]

La ENSANUT MC 2016 [11] menciona que el 46.4% de los diabéticos no realizaba medidas preventivas para evitar o retrasar las complicaciones de la enfermedad, lo cual es un hecho alarmante. Y que, de aquellos que realizaban medidas preventivas, solo el 20.9% realizaba revisión de pies, 15.2% medición de colesterol y triglicéridos, 15.1% aplicación de vacunas contra influenza, 14.2% examen general de orina y microalbuminuria y 13.1% revisión oftalmológica.

Podemos dividir a las complicaciones de DMT2 en agudas y crónicas, las cuáles a su vez dividimos en complicaciones macrovasculares y microvasculares.

3.9.1. COMPLICACIONES AGUDAS DE LA DIABETES

De acuerdo a la ADA, las principales complicaciones crónicas de la DMT2 son:

1) Hipoglucemia:

Existen varias definiciones de esta complicación. La ADA [20] la define en tres niveles:

- Nivel 1: Glucemia $<70\text{mg/dl}$ a $\geq 54\text{ mg/dl}$: En el paciente con DM en general, tiene relevancia clínica cualquiera que presente cifras por debajo de 70 mg/dl , independientemente de la presencia de síntomas o de que se trate de una hipoglucemia asintomática.

- Nivel 2: Glucemia <54 mg/dl: En este nivel es cuando comienzan a presentarse los síntomas neurológicos y requiere de la administración urgente de glucosa para su corrección y evitar su progresión.
- Nivel 3: Hipoglucemia con alteración neurológica o física que requiere de la intervención de un tercero para la recuperación. Se asocia con pobre control glucémico, adulto mayor, raza afroamericana, y disminución de función cognitiva. Presenta también un mayor riesgo de demencia y muerte.

En la clínica se pueden presentar inicialmente síntomas adrenérgicos como: palidez, sudoración, temblor, taquicardia, sensación de hambre. Posteriormente aparecen los síntomas neuroglucogénicos como: cefalea, confusión, irritabilidad, visión doble, alteración en el comportamiento y en el estado de alerta. En los pacientes con nivel 3, puede no ser detectada y progresar lentamente a convulsiones, estupor, coma y la muerte súbita. [18,20]

La hipoglucemia es la complicación más frecuente y que representa mayor riesgo para la vida en un paciente diabético, así como también disminuye la adherencia al tratamiento. Los pacientes jóvenes y adultos mayores tienen mayor predisposición a desarrollar esta complicación y las manifestaciones clínicas van desde alteraciones leves en el estado de alerta, hasta el estupor, el coma, convulsiones o muerte súbita. [18,20]

Presenta múltiples causas: ayunos prolongados, la disminución de la liberación de glucagón (sobre todo en pacientes con DMT1) y la de catecolaminas (DMT1 y β -bloqueadores), la transición a insulina en caso de los pacientes con DMT2, el uso inadecuado de la insulina, absorción rápida de la insulina secundaria a la administración intramuscular, o las duchas calientes después de la administración de la misma, son comunes en pacientes que reciben insulina, a su vez el uso de hipoglucemiantes orales también propicia la aparición de la misma, en particular las sulfonilureas de acción prolongada en pacientes con hospitalización reciente, con DMT2 de larga evolución o polifarmacia. Entre otros factores se encuentran implicados el ejercicio sin la adecuada modificación en la administración de insulina y el consumo de carbohidratos, los trastornos psiquiátricos, dinámicas familiares inadecuados, y el consumo de alcohol. [18,20,21]

2) Hiperglucemias aisladas

Paciente asintomático con glucemia >200 mg/dl, que no tiene origen en otras alteraciones metabólicas subyacentes. Las causas generalmente pueden ser: inicio de DMT2, errores en el tratamiento, transgresiones dietéticas, fármacos y la más frecuente: infecciones.

Los criterios para referir a nivel hospitalario son:

- Glucemia > 500 mg/dl o > 300 mg/dl con descompensación hiperosmolar,
- Intolerancia oral o vómitos incoercibles.
- Alteraciones del comportamiento, estupor o coma.
- Cetoacidosis o cetonuria intensa (>++ en examen general de orina).
- Sospecha de patología que requiera un diagnóstico o un manejo a nivel hospitalario.
- Inicio de DMT1. [18]

3) Estado hiperosmolar hiperglucémico

Es un estado caracterizado por la presencia de glucemias muy elevadas (>600mg/dl) y osmolaridad sérica >320 mOsm/L, en ausencia de un pH ácido y/o la presencia de cetosis, aunque se pueden encontrar pequeñas cantidades de cetonas en sangre y orina. Se presenta principalmente en pacientes con estados hiperglucémicos frecuentes (15 a 45%); sin embargo, es más común en pacientes con comorbilidades o que son adultos mayores. Es causado por la acción deficiente de la insulina circulante en conjunto con las hormonas contrarreguladoras de la misma, que llevan a un incremento en la producción hepática y renal, además de un uso inadecuado de la glucosa en los tejidos periféricos, lo que conlleva a que esta se acumule en el espacio periférico, aumentando la glucemia y la osmolaridad. [21]

La clínica se caracteriza por un progreso de manera insidiosa, que puede presentarse en semanas previas con polidipsia, poliuria y ocasionalmente con polifagia. Son datos de relevancia clínica la presencia de: mareo, taquicardia, hipotensión, deshidratación (náuseas, vómitos), alteraciones en el nivel de conciencia y posible insuficiencia renal. [18]

4) Cetoacidosis diabética:

Es una complicación poco frecuente en DMT2, se ha reportado como una complicación que puede presentarse del 30-60% de los adultos con DMT2 y generalmente es causada en este grupo de pacientes por la presencia de una enfermedad aguda o la transición al uso de insulina. Es una condición aguda, de alta mortalidad secundaria a bajos niveles circulantes de insulina que sea efectiva y al efecto que tienen las hormonas que la contrarrestan: glucagón, catecolaminas, cortisol y hormona del crecimiento. Se define como la presencia de los siguientes puntos:

- Hiperglucemia > 250 mg/dl
- pH venoso <7.3 y/o bicarbonato <15 mmol/L
- niveles moderados o elevados de cetonas en sangre o en orina. [21]

Su clínica se caracteriza por: Polidipsia, poliuria, astenia, anorexia, calambres musculares, obnubilación, estupor, coma, deshidratación, taquicardia, hipotensión y taquipnea. [18]

5) Acidosis láctica

Consiste en la elevación del ácido láctico a > 5.0 mEq/L, con un pH <7.3, sin la presencia de cetoacidosis. Es una complicación rara, pero importante en los pacientes con DMT2.

Los factores de riesgo para su aparición incluyen: hipoxemia, choque, sepsis, intoxicación con monóxido de carbono, el uso de fenformina y de metformina; principalmente en pacientes que presentan insuficiencia renal.

Se considera que la metformina incrementa el riesgo de acidosis láctica en pacientes que presentan condiciones predisponentes como falla cardíaca, hepática, renal y pulmonar, así como edad avanzada; sin embargo, en revisiones realizadas no se ha encontrado diferencias significativas con aquellos pacientes que no presentan dichas condiciones para el desarrollo de acidosis láctica. [21]

3.9.2. COMPLICACIONES CRÓNICAS DE LA DIABETES

3.9.2.1. Complicaciones macrovasculares

1) Enfermedad cardiovascular aterosclerótica

Definida como enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular o arteriopatía periférica de origen aterosclerótico es la principal causa de morbilidad y mortalidad en individuos con DMT2 y las que contribuyen en mayor medida en los costos directos e indirectos del tratamiento en pacientes con DMT2.

La ADA [22] a su vez indica que, estos factores deben ser evaluados y llevarse un control de ellos al menos una vez al año: Hipertensión, dislipidemia, tabaquismo, historia familiar de enfermedad coronaria prematura, enfermedad renal crónica y la presencia de albuminuria. Estos factores deben ser tratados de acuerdo a lo siguiente:

- Hipertensión: La mayoría de los pacientes deben tener cifras <140 mmHg de tensión arterial sistólica (TAS) y <90 mmHg de tensión arterial diastólica (TAD). Esta medida ha demostrado que reduce el riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes con DMT2.
- Dislipidemia: Las modificaciones del estilo de vida enfocadas en la pérdida de peso, reducción del consumo de grasas saturadas y colesterol, así como el incremento de la actividad física son recomendadas con el fin de mejorar el perfil lipídico de los pacientes con DMT2. Estas deben intensificarse en pacientes con niveles elevados de triglicéridos (>150mg/dl) o bajos niveles de colesterol HDL (<40mg/dl en hombres y <50mg/dl en mujeres).

Múltiples ensayos clínicos indican que el control de dichos padecimientos incrementa de forma significativa la esperanza de vida en pacientes diabéticos, de acuerdo a la ADA. [22]

3.9.2.2. Complicaciones microvasculares

1) Enfermedad renal crónica (ERC)

Es diagnosticada por: la presencia de excreción de albúmina aumentada, disminución de la tasa de filtración glomerular y otras manifestaciones de daño renal. El daño renal atribuido a DMT2 ocurre del 20 al 40% de los pacientes que padecen DMT2.

El daño renal ocurre posterior a 10 años de evolución con DM1; pero puede estar presente al momento de diagnóstico de DMT2.

Es posible que progrese a enfermedad renal terminal requiriendo diálisis o trasplante renal. Incrementa el riesgo de enfermedades cardiovasculares de manera notable.

2) Retinopatía diabética

Es una complicación microvascular altamente específica tanto de DMT1 como de DMT2, cuya prevalencia depende del tiempo de duración de la DM; así como del control de la glucemia.

Es la principal causa de ceguera en el grupo etario de 20 a 74 años en países desarrollados.

Entre otros factores asociados con la presencia de retinopatía diabética se encuentran: la hiperglucemia crónica, la nefropatía diabética, la hipertensión arterial y la dislipidemia.

3) Neuropatía diabética

Es un grupo heterogéneo de desórdenes que presenta diversas manifestaciones clínicas. Hasta en el 50% de los casos, la neuropatía periférica puede ser asintomática, por lo cual, si no es identificada, puede llevar a los pacientes a presentar lesiones a nivel de los pies. Al momento la mejor manera de mantener controlado la progresión de daño neuronal en los pacientes con DMT2 es el adecuado control de la glucemia.

4) Pie diabético y úlcera de pie diabético

La presencia de úlceras de pie diabético y la amputación son consecuencias del trastorno neuropático originado por la DMT2 o de la enfermedad arterial periférica, las cuáles son comunes en los pacientes diabéticos y se encuentran dentro de las principales causas de morbilidad y mortalidad.

El riesgo incrementa en pacientes que presentan: un inadecuado control glucémico, neuropatía periférica con pérdida de la función sensitiva, tabaquismo, deformidades en los pies, enfermedad arterial periférica, formaciones pre-ulcerativas, historia de amputaciones previas, disminución de la agudeza visual, nefropatía diabética.

El paciente debe recibir al menos una valoración anual de sus pies, de manera ideal debe llevarse una revisión de los mismos en cada consulta, a su vez se debe llevar a cabo la búsqueda de antecedentes de los factores de

riesgo, el diagnóstico de neuropatía mediante el uso de monofilamento y manifestaciones clínicas de enfermedad arterial periférica.

Para la prevención, debe educarse al paciente sobre la revisión de sus pies, así como las medidas preventivas del desarrollo de úlceras en relación al uso de un calzado adecuado y de calcetas, así como la revisión del pie y las uñas. [23]

3.10. Tratamiento de la diabetes tipo 2

De acuerdo a la NOM-015-SSA2-2010 [8] para la prevención, tratamiento y control de la DMT2 en conjunto con la GPC [3], indica que el tratamiento para la DMT2 tiene como propósito aliviar los síntomas, mantener el control metabólico, prevenir las complicaciones agudas y crónicas, mejorar la calidad de vida y disminuir la mortalidad causada por esta enfermedad y por sus complicaciones.

A su vez indica que las metas básicas del tratamiento incluyen niveles adecuados de glucosa, colesterol total, colesterol-LDL, colesterol-HDL, triglicéridos, presión arterial, índice de masa corporal, circunferencia abdominal, y la HbA1c. Estas metas deben ser vigiladas por el médico tratante de manera periódica en el paciente diabético.

Por otra parte, la misma norma menciona que el manejo inicial de pacientes con DMT2 debe hacerse mediante medidas higiénico dietéticas, mismas que se deberán mantener durante todo el curso del tratamiento. No obstante, existe evidencia de que el uso de medicamentos en etapas tempranas (prediabetes: glucosa de ayuno anormal e intolerancia a la glucosa) pueden disminuir la progresión hacia la DMT2 manifiesta. Actualmente se recomienda que el tratamiento farmacológico debe instaurarse desde el momento del diagnóstico, debido a la alta prevalencia de fallos en los pacientes para seguir las modificaciones en el estilo de vida.

Por ende, basándonos en lo mencionado por la NOM [8], para hablar del tratamiento de la DMT2 debemos dividirlo en dos rubros: Medidas higiénico dietéticas (cambios en el estilo de vida, modificación en los hábitos nutricionales y actividad física) y farmacológico (uso de hipoglucemiantes orales e insulinas).

3.10.1. MEDIDAS HIGIÉNICO DIETÉTICAS EN EL PACIENTE CON DIABETES TIPO 2

1) Modificación en el estilo de vida:

La educación es esencial en el tratamiento de la DMT2. Los programas que involucran una adecuada red de apoyo formada por los familiares, el equipo de salud y el paciente han demostrado ser de utilidad en la mejora del control del paciente diabético, el cuál debe estar involucrado de manera activa en este proceso,

ofreciéndole al paciente objetivos de manera sistemática y educación continua para mantener el adecuado control.

2) Modificación en los hábitos nutricionales

Las modificaciones en la alimentación, el ejercicio y las terapias conductuales favorecen la reducción del peso corporal y el control glucémico. Se recomienda la reducción de la ingesta de grasas <30% de la energía diaria, restringir la ingesta de carbohidratos a 55-60% de los requerimientos energéticos diarios y en pacientes con IMC \geq 25 la dieta debe ser hipocalórica. [17]

3) Actividad física

Los programas de actividad física en pacientes diabéticos son eficaces para el mejor control glucémico. La actividad física permite la mejora de la acción sistémica de la insulina y a su vez permite una mejor captación de glucosa en el músculo. A largo plazo mantiene el control glucémico, mejora la acción de la insulina, la oxidación de las grasas y disminuye el colesterol LDL.

Actualmente se recomienda al menos 150 minutos semanales de actividad física por parte del paciente, con actividad física moderada. [1]

3.10.2. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA DIABETES TIPO 2

De acuerdo a la NOM-015 [8], el planteamiento de un programa terapéutico a largo plazo para la o el adulto mayor con DMT2 debe tener en cuenta los siguientes aspectos: valoración de la expectativa de vida, la existencia de complicaciones propias de la DMT2, la presencia de trastornos neuropsiquiátricos u otros problemas médicos coexistentes y la cooperación y facultad del paciente para comprender el programa terapéutico y que en la DMT2 el manejo farmacológico se iniciará cuando el médico tratante así lo juzgue pertinente, incluso desde el diagnóstico, sobre todo en presencia de hiperglucemia sintomática y para alcanzar metas de control lo más tempranamente posible, conforme a la GPC [3].

A su vez, también nos indica que los medicamentos que pueden utilizarse para el control de la DMT2 son sulfonilureas, biguanidas, insulinas o las combinaciones de estos medicamentos. Como otra alternativa, se podrán utilizar los inhibidores de la α -glucosidasa, tiazolidinedionas, glinidas, incretinas e inhibidores de la

enzima dipeptidil peptidasa (IDPP-4) o gliptinas y otros que en su momento apruebe la Secretaría de Salud, conforme a las Guías de Tratamiento Farmacológico para el Control de la Diabetes Mellitus. [Figura 3.4]

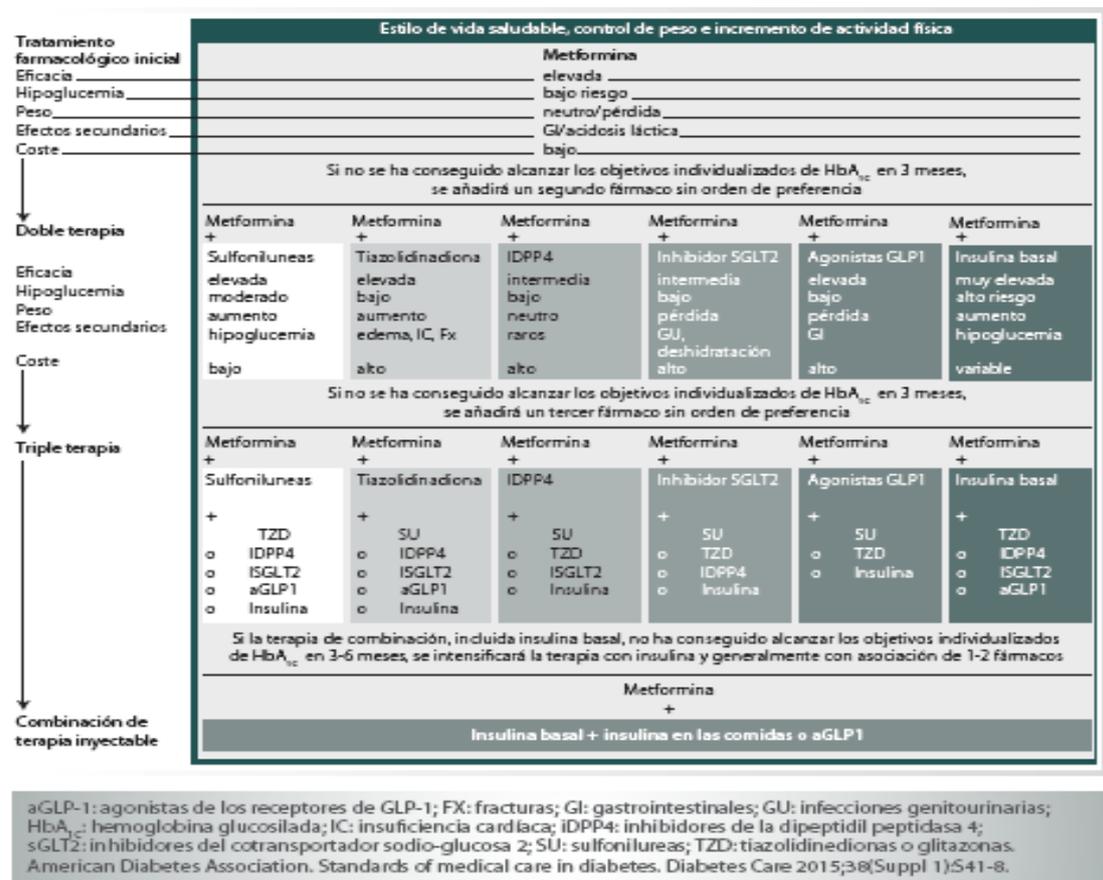


Fig. 3.4. Algoritmo de tratamiento de diabetes tipo 2 (Fuente: Guías Médicas Diabetes Mellitus Semergen, 2015 [18])

De acuerdo con la ADA [24] y la GPC [3], actualmente para el tratamiento farmacológico de la DMT2, si no se encuentra contraindicada y si es tolerada, la primera línea es el uso de metformina. En pacientes con DMT2 sean obesos o no, la metformina reduce el 1-2% de los niveles de hemoglobina glicada de acuerdo con la GPC mexicana de DMT2. El tratamiento con metformina produce la pérdida de peso (de 1 a 5 kg), sin aumentar el riesgo de hipoglucemia. Su dosis máxima recomendada es de 2,000 mg.

Las sulfonilureas reducen los niveles de HbA1c del 1-2%; sin embargo, presentan riesgo de manifestar hipoglucemia en adultos mayores [3,17]. De acuerdo a la ADA [24], en pacientes en los que aún se dispone de reserva pancreática las sulfonilureas son preferidos como tratamiento de primera elección.

De acuerdo con la GPC [3], si después de 3 meses de tratamiento inicial con dosis terapéuticas de metformina, no se alcanza HbA1c<7%, se debe asociar el uso de metformina con una sulfonilurea o insulina, también indica que las sulfonilureas deben considerarse una alternativa de tratamiento de primera línea cuando metformina no se tolera o está contraindicada.

3.11. Biguanidas (Metformina)

La metformina es el fármaco oral de primera elección en el tratamiento de la DMT2, reconocido en todas las recomendaciones y guías clínicas más relevantes, como se ha mencionado, que en conjunto con los cambios de estilo de vida (alimentación y actividad física) representan actualmente la "triada" que rige a la enfermedad en toda su evolución, independientemente de que en etapas sucesivas aparezcan involucradas otras herramientas en el escenario terapéutico. [25]

La metformina forma parte de la familia de las biguanidas, un grupo de medicamentos que proceden de la guanidina, un derivado de la Galega officinalis. Se introdujo a finales de la década de 1950; sin embargo, se retiraron del mercado por orden de la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos de América (United States Food and Drug Administration, U.S. FDA) debido a que se demostró la relación entre el uso de las biguanidas con la acidosis láctica. Volvería a usarse a partir de 1995 en los Estados Unidos; mientras que en Europa se mantuvo su uso desde 1957 para el tratamiento de la DMT2. [26]

3.11.1. MECANISMO DE ACCIÓN DE LA METFORMINA

El mecanismo de acción de la metformina no es del todo conocido. Se sabe que es un antihiper glucemiante a través de acciones extra pancreáticas, y que no actúa como hipoglucemiante, es decir que no modifica sensiblemente las concentraciones de insulina. [25,27]

El mecanismo principal se da al inhibir la producción hepática de glucosa, a través de la activación de la enzima hepática denominada proteína cinasa activada por adenosina monofosfato (AMPK), que produce una inhibición de la expresión de genes de la gluconeogénesis. Esto se da porque propicia el aumento de la sensibilidad a la insulina en tejido hepático. [25]

Los efectos pleiotrópicos de la metformina se deben a la activación de su blanco molecular: la AMPK de acuerdo a lo reportado por Zhou y cols. en el 2001 [28]. La AMPK es una proteína vista como un medidor del estado de energía celular y sistémica, la cual desempeña un papel fundamental en la protección de las funciones celulares cuando existen condiciones de bajo valor energético. Es activada por el incremento en la

proporción AMP-ATP, la cual se modifica cuando hay desequilibrio en la producción y el consumo de ATP. Cuando el AMP se une a una de las subunidades de la AMPK se genera un cambio conformacional molecular que provoca que se inhiba la desfosforilación de Thr en el bucle de activación en la subunidad de esta molécula. Esta AMPK activada cambia a las células de un estado anabólico a catabólico, causando que las vías de consumo de ATP se cierren y, por ende, se restaure el equilibrio energético.[26]

Como resultado de esta activación, la AMPK regula la síntesis de glucosa, lípidos y proteínas, así como el crecimiento celular, mientras que se estimula tanto la oxidación de ácidos grasos, como el consumo de glucosa. [26]

Existe por otra parte, evidencia de que la activación de la AMPK por la metformina es secundaria a su efecto en la mitocondria, que constituye el sitio donde se lleva a cabo predominantemente la función de la metformina. [26]

Aunque no se conoce del todo como funciona, se sabe que su efecto ocurre por la inhibición en la cadena respiratoria de la mitocondria, de manera específica en el complejo I, sin afectar a los demás complejos. Esto conlleva a que disminuyan la oxidación del NADH, el paso de los protones a través de la membrana interna de la mitocondria y el consumo de oxígeno, llevando a la reducción del gradiente de protones y, finalmente, a la regulación a la baja de la síntesis de ATP a partir de ADP y Pi. [26]

La metformina inhibe la gluconeogénesis a corto plazo, reduciendo el flujo gluconeogénico por una acción puramente energética al disminuir la síntesis de ATP en el hepatocito, independiente del efecto transcripcional del anterior mecanismo, mientras que en el hepatocito también es susceptible de inhibir a largo plazo la gluconeogénesis, mejorando la esteatosis hepática por la activación de forma indirecta de la AMPK, con lo que inhibe por fosforilación la actividad de acetil-CoA carboxilasa, una enzima que controla la lipogénesis. [25]

Esta inactivación conduce, por un lado, a una disminución de la concentración de malonil-CoA, lo cual disminuye la lipogénesis y, por otro lado, a un aumento de la actividad de la carnitina palmitoiltransferasa 1, llevando a un incremento de la oxidación de los ácidos grasos a nivel mitocondrial. [25]

En definitiva, a largo plazo este mecanismo podría mejorar la esteatosis hepática, con lo que disminuiría la lipotoxicidad y, en consecuencia, causaría un aumento en la sensibilidad a la insulina del hepatocito, y, por ende, llevaría a la disminución de la gluconeogénesis. [25]

Además, la activación de la AMPK está también implicada en la estimulación de la captación de glucosa por el músculo esquelético, aunque esto también se debe en parte al aumento en el movimiento de los transportadores de glucosa sensibles a la insulina en la membrana celular. [25]

3.11.2. FARMACOCINÉTICA DE LA METFORMINA

Es una molécula hidrofílica básica, cuya difusión pasiva a través de la membrana celular es muy limitada.

Se administra de forma oral, su absorción ocurre principalmente por el intestino delgado; sin embargo, se absorbe mal y de manera lenta. Dicha absorción ocurre a través de los receptores de monoaminas de la membrana plasmática y se excreta sin cambios en la orina. Su paso al espacio intracelular se da a razón de los receptores orgánicos de cationes (OCTs) que están divididos en cinco subtipos, de estos; OCT1 y OCT3 son los principales implicados en su función antidiabética porque están localizados principalmente en los hepatocitos. [25,26]

No se une a las proteínas plasmáticas, por lo que su paso por los tejidos periféricos es rápido. Su biodisponibilidad con una dosis de 500 mg u 850 mg es del 50-60%, lo que indica que no aumenta de manera lineal cuando se da un incremento en la dosis. [25,26]

Con el consumo de alimentos se retrasa y reduce su absorción; alcanza las concentraciones plasmáticas máximas entre 1-2 horas. Su tiempo de vida media plasmática oscila entre 1.5 y 5 horas; no se metaboliza en el hígado y se elimina sin modificaciones por vía renal en un 90% en el plazo de 12 horas.

Estas propiedades farmacocinéticas, favorecen que no se acumule en el organismo cuando la función renal es normal y que se administre de dos a tres veces al día, de manera preferente con las comidas, debido a que esto conlleva a menos intolerancia digestiva. [25,26]

3.11.3. REACCIONES ADVERSAS DE LA METFORMINA

Los problemas gastrointestinales, fundamentalmente diarrea, náusea y dolor abdominal, son las principales reacciones adversas; ocurren en el 20-30% de los pacientes, suelen ser de carácter temporal y mejorar con el tiempo; sin embargo, en 5% de los pacientes no se consigue la remisión y es necesario retirar la medicación. Suele interferir en la absorción de vitamina B12 en 7% de los casos, y aunque rara vez tiene significado clínico, es importante tomar medidas para prevenir este déficit nutricional. También se le ha implicado con alteraciones en el gusto, describiéndose un sabor metálico. Esto puede mejorarse con la disminución de la dosis y el incremento de manera gradual de la misma. [25,27]

La reacción adversa más grave es la acidosis láctica, la cual no es frecuente si se emplea de manera adecuada y rara vez es letal, siendo más frecuente en pacientes que presentan daño renal. [25,27]

3.11.4. CONTRAINDICACIONES DE LA METFORMINA

Como contraindicaciones absolutas para el uso de metformina son: insuficiencia renal (creatinina en plasma > 1.5 mg/dl en varones o > 1.4 mg/dl en mujeres, o filtrado glomerular < 60 ml/m), alcoholismo, insuficiencia hepática, insuficiencia respiratoria, desnutrición importante, gestación o lactancia.

Relativas: uso de contrastes yodados, frecuentes infecciones, insuficiencia cardíaca congestiva, preparación quirúrgica. Se debe suspender el uso de metformina mientras duren estas situaciones, y considerar que se debe suspender su uso de 24-48 horas en pacientes que serán intervenidos quirúrgicamente o en los que se someterán al uso de un medio de contraste. [25,27]

3.12. Sulfonilureas

Las sulfonilureas representan más de la mitad de todos los fármacos orales prescritos para la DMT2. [29]

Fueron descubiertas de manera accidental en 1942 por Janbon y cols. al identificar el efecto hipoglucemiante de un sulfamidotiodiazol. En Alemania continuó la investigación con la carbutimida, que fue la primera sulfonilurea en ser identificada, la cual tenía efectos muy tóxicos a nivel de la médula ósea, por lo que dejó de ser investigada. Posteriormente se emplearía la tolbutamida, dando origen a las sulfonilureas de primera generación; sin embargo, su uso se suspendió en 1990, debido a las complicaciones macrovasculares presentes por el uso de este fármaco y un aumento en la mortalidad demostrada en múltiples ensayos clínicos. En 1961 comienza la comercialización de la glibenclamida, dando introducción a las sulfonilureas de segunda generación. En 1995, comienza la comercialización de la glimepirida, que sería la última sulfonilurea en ser comercializada.[29]

Las sulfonilureas forman parte del grupo de hipoglucemiantes que son secretagogos de insulina. En su estructura contienen una estructura central, S-fenilsulfonilurea, con una p-sustitución en el anillo fenilo y varios grupos con una urea N' terminal. La hidroxilación del anillo aromático parece ser la vía metabólica más favorable para las sulfonilureas. [30]

3.12.1. MECANISMO DE ACCIÓN DE LAS SULFONILUREAS

Por medio de la unión a un receptor específico de sulfonilureas (SUR 1 y SUR 2) se unen a los canales de potasio sensibles a ATP (KATP) a nivel de la membrana celular de las células β -pancreáticas, causando la despolarización de la célula, desencadenando un potencial de acción que activa los canales de calcio L-dependientes de voltaje ($L\text{-Ca}^{2+}$) y, por lo tanto, promueve la exocitosis de gránulos que contienen insulina, manteniendo sus niveles a largo plazo. [31,32] **[Figura 3.5]**

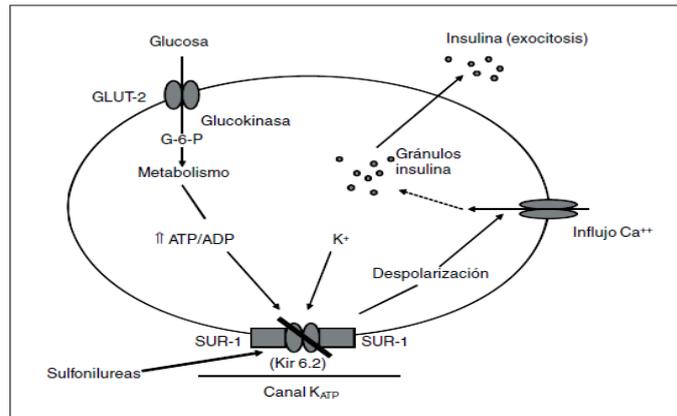


Fig 3.5. Mecanismo de acción de las sulfonilureas (Fuente: Pallardo-Sánchez 2008 [33])

Actualmente, tanto la GPC [3], como la NOM-015 [8] recomiendan el uso de las sulfonilureas de segunda generación, sobre las cuáles destaca la glibenclamida, encontrando que es el fármaco con más costo-beneficio en etapas tempranas de la DMT2, mientras que la combinación metformina-glibenclamida es más efectiva cuando se añade a la glibenclamida como tratamiento concomitante posterior a la falla terapéutica en pacientes con metformina como monoterapia; sin embargo presenta un mayor riesgo de causar hipoglucemia y cardiotoxicidad en los pacientes, que otras sulfonilureas. [33,34]

3.12.2. REACCIONES ADVERSAS DE LAS SULFONILUREAS

Dentro de las reacciones adversas asociadas a las sulfonilureas se encuentra en primer lugar la hipoglucemia, causada por los efectos cardiovasculares, sin embargo, con glibenclamida se ha encontrado que hay menos riesgo de este tipo de eventos, pero es más perjudicial que otras sulfonilureas en pacientes que tienen antecedentes previos de estos eventos, aumento de peso y riesgo de fracturas, aunque existen controversias al respecto, y el riesgo es dependiente del tipo de sulfonilurea empleada. [34]

3.12.3. GLIBENCLAMIDA

La glibenclamida es la sulfonilurea de segunda generación más usada a nivel nacional, aunque como se ha mencionado presenta mayor riesgo de cardiotoxicidad e hipoglucemia que otras sulfonilureas de segunda generación. [32]

Dentro de sus parámetros farmacocinéticos la glibenclamida se une 88-99% a proteínas plasmáticas, se metaboliza en el hígado a través de vías oxidativas, en las cuáles interviene principalmente la enzima CYP2C9,

y en menor medida las enzimas CYP2C19 y CYP3A4, aunque estudios in vitro indicarían que las enzimas que principalmente la metabolizan son las últimas dos. [35]

La glibenclamida es una sustancia compleja desde el punto de vista farmacológico, debido a que presenta dos metabolitos principales: 4-trans-hidroxiciclohexil Glibenclamida (M1) y 3-cis-hidroxiciclohexil Glibenclamida (M2), también presentan actividad hipoglucemiante, M1 en 75% y M2 en 50%. Estos metabolitos se eliminan por vía renal en 50% y en bilis el remanente 50%. Su vida media es de 5-10 h aproximadamente y la dosis terapéutica empleada es de 1.75 a 15 mg. [35,36]

3.12.4. CONTRAINDICACIONES DE LA GLIBENCLAMIDA

No se recomienda su administración en individuos mayores a 60 años, enfermedad renal con tasa de filtración glomerular $< 60 \text{ ml/ min/1.73 m}^2$ de superficie corporal, enfermedad hepática grave (Grado C de la Escala de Child-Pugh), en la presencia de hipertensión como comorbilidad.

Se recomienda administrar a las dosis mínimas, no administrar en monoterapia, ni en conjunto con insulina de acción rápida, otra sulfonilurea y con otros secretagogos. [37,38]

3.13. Eficacia terapéutica en el paciente con diabetes tipo 2

Se define como eficacia como la capacidad de producir un efecto. [39]

En el contexto de la farmacología, la eficacia es medida bajo la supervisión de expertos en un grupo de pacientes con mayor probabilidad de tener una respuesta a un fármaco. [39,40]

Ésta debe evaluarse en grupos de pacientes con criterios estrictos de inclusión y exclusión, habitualmente relativos a edad, sexo, etnia y ausencia de elementos interferentes o confundidores como comorbilidades o uso simultáneo de otras intervenciones. En estas consideraciones, el análisis de la eficacia es asociado al método científico de carácter deductivo o experimental, específicamente a los ensayos clínicos controlados y aleatorizados, sin embargo; esta asociación no es completamente de carácter obligatorio y necesario, puesto que teóricamente se puede aplicar en una intervención con condiciones consideradas ideales, sin para que ello sea necesario el uso de un experimento. [41]

La efectividad se refiere al buen funcionamiento de un fármaco en las condiciones de práctica habitual en una población determinada, donde se toma en cuenta tanto los efectos adversos que puede generar el mismo, así como la prescripción inadecuada de éste, o el seguimiento inadecuado de la prescripción por parte del paciente por lo que; suele tener un menor valor que la eficacia. [39,40]

Aunque el resultado de lo observado no necesariamente nos pueda demostrar si existe una asociación entre la intervención y el efecto en la fisiopatología de la enfermedad, nos puede aproximar a lo que sucede en la práctica médica habitual, lo que proporciona un alto valor desde el punto de vista sanitario y social. [41]

La diferenciación propuesta de ambos términos, no deja de ser una convención aceptada y entendida por el mundo de la epidemiología y de la investigación de servicios y tecnologías de la salud; muchos menos por otros profesionales y público general. De hecho, uno y otro término son usados indistintamente aún en mucha literatura médica actual, por lo que, para fines de este trabajo, se empleará el término de eficacia terapéutica. [41]

En el contexto del paciente con DMT2, la ADA [24] nos menciona que se debe enfocar las intervenciones farmacológicas en el paciente, realizando la elección de acuerdo a las comorbilidades cardiovasculares, el

riesgo de hipoglucemia, el impacto en el IMC, el costo, el riesgo de presentar efectos adversos, así como las preferencias del mismo, siendo necesario enfocarse entonces a que la intervención terapéutica logre los efectos indicados para el paciente con DMT2.

3.14. Metas de control en el paciente con diabetes tipo 2

El control integral de la DMT2, que se debe de entender como el adecuado control de la glucemia, lípidos y presión arterial del paciente diabético, ha demostrado una reducción de eventos cardiovasculares y microvasculares, así como menor riesgo de muerte por estas causas. Aunque el control glucémico es fundamental para prevenir complicaciones propias de los pacientes con DMT2, se requiere también el tratamiento de manera integral del paciente para mejorar el pronóstico y la evolución de las complicaciones asociadas a la DMT2. [42]

Múltiples estudios han demostrado que el control de los factores de riesgo de complicaciones trae consigo beneficios indiscutibles que reducen la morbilidad y la mortalidad de los pacientes con DMT2. Sin embargo, el tratamiento integral de los pacientes con DMT2 continúa siendo un gran reto para los médicos y los administradores de los sistemas de salud, debido a que cada parámetro posee metas que son específicas, las cuales pueden cumplirse de manera variable dependiendo del paciente, de las comorbilidades presentes, así como el tipo de tratamiento administrado.

Con respecto al paciente con DMT2, la ADA [22,23] recomienda cumplir y usar como calidad de atención en DMT2, al control exitoso de los valores de hemoglobina glicada (HbA1c), tensión arterial (TA) y la lipoproteína de baja densidad (LDL), como estrategia eficiente para lograr la disminución del riesgo del desarrollo de complicaciones crónicas.

3.14.1. PERFIL LIPÍDICO (COLESTEROL TOTAL, COLESTEROL LDL, COLESTEROL HDL Y TRIGLICÉRIDOS)

En el paciente con DMT2 se considera indispensable la realización de un perfil lipídico, debido a que la presencia de la triada aterogénica: hipertrigliceridemia, niveles disminuidos de C-HDL (lipoproteína de alta densidad) y niveles elevados de C-LDL (Lipoproteína de baja densidad), son una característica distintiva tanto de la DMT2 como del síndrome metabólico, de manera que la hipertrigliceridemia y la disminución de C-HDL forman parte de la definición del último. [22,43]

1) Colesterol

El colesterol es una molécula que desempeña funciones metabólicas y estructurales indispensables para la vida. Se encuentra en la membrana celular, es precursor de múltiples hormonas (andrógenos, estrógenos, progestágenos, mineralocorticoides y glucocorticoides), ácidos biliares y vitamina D. [44]

El colesterol en nuestro organismo se obtiene de dos fuentes principales: proveniente de la dieta (colesterol exógeno) y de la síntesis endógena en el retículo endoplásmico (colesterol endógeno). Su absorción se lleva a cabo en la porción proximal del intestino delgado, la cual es su principal vía de entrada y requiere de la emulsificación por los ácidos biliares, debido a su limitación para ser solubles en medios acuosos. Estos ácidos biliares permiten la absorción intestinal de los principales lípidos de la dieta (triglicéridos, fosfolípidos y ésteres de colesterol). El hígado interviene en el mantenimiento de la homeostasis del colesterol a través de la regulación de múltiples vías, y también a través de su síntesis. El equilibrio del colesterol se mantiene por la retroalimentación entre la vía exógena y endógena del metabolismo del colesterol. [44]

Las lipoproteínas permiten el transporte del colesterol, fosfolípidos y triglicéridos a través de la sangre debido a su incapacidad de solubilidad en medios acuosos. Estas poseen una o varias apolipoproteínas para mantener su estructura o actuar como receptores y poseen diferentes densidades dependiendo de la cantidad de proteínas y lípidos que posee cada una. [44]

Las C-LDL tienen una concentración elevada de colesterol y moderada de fosfolípidos. Tiene la función de transportar el colesterol del hígado a los tejidos periféricos. Es de alta aterogenicidad, razón por la cual es de amplio interés clínico; en pacientes diabéticos suele ser más pequeña, densa y de mayor aterogenicidad. El tratamiento de la dislipidemia en el paciente diabético, se enfoca principalmente en disminuir sus niveles a < 100 mg/dl. [43,44]

Las C-HDL son protectoras contra las lesiones cardiovasculares, ya que transportan el colesterol hacia el hígado desde los tejidos periféricos y ateromas, lo que permite su liberación en las heces. C-HDL bajas (<38.6 mg/dl) se asocian, junto con otros factores al síndrome metabólico y es común entre los pacientes con DM2, debido a que la resistencia a la insulina propicia esta situación. Esta disminución, permite el incremento de C-LDL y,

por ende, el aumento del riesgo cardiovascular. Se indica que son menores de lo deseado cuando sus valores son C-HDL <40 mg/dl para mujeres, y C-HDL <50 mg/dl para hombres. [22,43,44]

2) Triglicéridos

La conformación de los triglicéridos se da a partir de la esterificación de los tres grupos hidroxilo del alcohol glicerol con ácidos grasos. [45]

Los triglicéridos forman la familia más abundante de lípidos y son los componentes principales de lo que se denomina lípidos de depósito o de reserva de las células animales y vegetales. [45]

Al igual que el colesterol, los triglicéridos por su naturaleza hidrofóbica son transportados en el plasma por medio de las lipoproteínas. El colesterol esterificado y los triglicéridos, al ser lípidos no polares y conforman el núcleo hidrofóbico de la estructura lipoproteica, mientras que la superficie, que posee una naturaleza hidrofílica se encontrara conformada por los grupos lipídicos más polares, como el colesterol libre y los fosfolípidos, que se encontrarán intercalados entre moléculas proteicas, que son denominadas apoproteínas, las cuales participan en el transporte, en el mantenimiento de la estructura y en el metabolismo de las lipoproteínas. [45]

Los triglicéridos, al igual que el colesterol son los componentes principales de las grasas obtenidas a través de la dieta. Estos serán hidrolizados y procesados a través de su trayecto mediante el aparato digestivo para ser absorbidos por las células de la mucosa intestinal. [45]

3) Dislipidemias y Diabetes

Las dislipidemias son un hallazgo frecuente en los pacientes con DMT2. Su prevalencia es 30% a 60% de los pacientes, dependiendo en gran medida del grado de control glucémico. Las alteraciones lipídicas, características de los pacientes diabéticos, consisten en aumento de los valores plasmáticos de triglicéridos, de las VLDL, C-HDL, persistencia de IDL en el plasma en ayunas y C-LDL modificadas como son: C-LDL pequeña y densa, C-LDL oxidada y C-LDL glicada. Los valores de C-HDL se ven afectados por la obesidad el paciente, la hipertrigliceridemia, aumento en la actividad de la lipasa hepática, enzima que cataboliza las lipoproteínas. [46]

En la DMT2 y dependiendo del control de la glucemia, se pueden observar C-LDL y C-HDL modificadas por glicación no enzimática, lo cual aumenta el potencial aterogénico y disminuye la capacidad ateroprotectora de estas lipoproteínas, respectivamente. [46]

De acuerdo a esto, tanto la GPC [3] como la ADA [22] recomiendan que a todo paciente diabético debe solicitarse perfil lipídico en el momento de su diagnóstico y a su vez indica, para tratar la dislipidemia en estos pacientes, iniciar cambios en el estilo de vida y el uso de estatinas, en aquellos con riesgo cardiovascular, con el propósito de disminuir C-LDL < 70 mg/dl. A su vez indica que en pacientes con hipertrigliceridemia severa (≥ 500 mg/dl y particularmente >1000 mg/dl) deben recibir tratamiento farmacológico con fibratos y/o aceites de pescado para evitar el riesgo de pancreatitis.

La GPC [3] indica que en pacientes con perfil lipídico valores dentro de parámetros normales, se les debe repetir el perfil de lípidos de manera anual.

3.14.2. TENSIÓN ARTERIAL

De acuerdo a la GPC [47] para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial, se la define como: síndrome de etiología múltiple caracterizado por la elevación persistente de las cifras de presión arterial ($\geq 140/90$ mmHg) y que se debe al incremento de la resistencia vascular periférica y se traduce en daño vascular sistémico. También menciona que la prevalencia en población mexicana con DMT2 es de 65.6%.

Por lo tanto, es importante aclarar que el control de los pacientes con DMT2 basado únicamente en el valor de la glucemia no es suficiente para reducir la morbimortalidad como consecuencia de la enfermedad.

Cuando la presión arterial se encuentra controlada, la incidencia de las enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares, retinopatía, ceguera e insuficiencia renal disminuyen 24-74%, mientras que el control de la dislipidemia también es positivo en reducir trastornos cardiovasculares en los pacientes con DMT2. [43]

Con respecto a las metas a alcanzar en la tensión arterial, se debe considerar que siempre debe ser menor de 140/90 mmHg en todo paciente y puede ser <130/80mmHg cuando es bien tolerada y no hay factores de riesgo de accidentes isquémicos cerebrales o cardíacos por hipoperfusión de estos órganos, por tensión arterial disminuida. [48]

En caso de encontrar macroalbuminuria, la meta debe ser valores $<130/85$ mmHg, o en caso de que la tensión arterial sea bien tolerada y no existan factores de riesgo para el desarrollo de eventos isquémicos, existe la posibilidad de alcanzar cifras de $125/75$ mmHg para reducir la proteinuria, retinopatía y neuropatía. Sin embargo, el impacto de estas cifras en el retardo de inicio de hemodiálisis o mortalidad a largo plazo, no ha sido demostrado y debe ser considerado que, en adultos mayores, especialmente en aquellos con alto riesgo de evento vascular cerebral isquémico, implementar metas tan estrictas puede incrementar el riesgo de mortalidad. [48]

El tratamiento antihipertensivo debe incluir un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) en DM1 o un antagonista de los receptores de angiotensina II (ARA II) en DM2 siempre que la VFG permita su uso y que las cifras de potasio alcanzadas sean menores de 5.0 mEq/l. [48]

3.14.3. GLUCEMIA

La glucosa es el monosacárido más abundante en la naturaleza, es una hexosa, molécula no ionizada de 6 átomos de carbono. Su papel en la DM2 es fundamental, ya que la alteración de los mecanismos que regulan su concentración en sangre es lo que da origen a la enfermedad, y por lo tanto se considera dentro de los criterios diagnósticos de la misma. Aunque los síntomas de la DM2 se identifican desde el Papiro de Ebers, fue hasta 1759 cuando Dobson pudo comprobar de manera química que la orina contenía glucosa, y en 1859 cuando Claude Bernard realizó la primera determinación de la concentración de glucosa en sangre (glucemia), permitiendo el tratamiento de la DM2 de manera científica. [49]

La glucemia se mantiene constante por la acción de dos hormonas: la insulina y el glucagón, de tal manera que, durante la ingesta de alimentos, aumenta rápidamente, pero regresan al valor basal 1.5 a 2 horas después por efecto de la insulina. [50]

La carga glucémica y el índice glucémico se refieren a la biodisponibilidad de los hidratos de carbono que se consumen en la dieta, donde su consumo excesivo es un factor de riesgo para la aparición de enfermedades metabólicas y cardiovasculares: sobrepeso, obesidad, dislipidemia, enfermedad arterioesclerótica predispuesta por el daño endotelial causada por la hiperglucemia, hipertensión arterial, riesgo de síndrome

coronario agudo, arritmias por alargamiento del intervalo QT, con la depresión en la fracción de eyección o con el incremento del tamaño del infarto agudo al miocardio por fenómeno de no reflow, así como a trombosis coronaria. [51,52]

El monitoreo continuo de la glucosa por parte del paciente y del médico, son útiles para que el propio paciente pueda evaluar su seguimiento y apego al tratamiento, respuesta a la terapia, evaluar si las metas de tratamiento se logran de manera segura, ver el efecto del monitoreo intensivo sobre las complicaciones asociadas a la DMT2 y también evaluar la respuesta al tratamiento con insulina. También se considera útil como herramienta para ajustar la dieta, medicamentos empleados y la actividad física realizada por el paciente.

De acuerdo con la ADA 2019 [20], las metas de control de glucemia para el paciente diabético son:

- Glucemia preprandial: 80 – 130 mg/dl
- Glucemia posprandial: <180 mg/dl (debe realizarse 1-2 horas posteriores a la ingesta de alimentos).

3.14.4. HEMOGLOBINA GLICADA

Basándonos en los datos de la ENSANUT 2012 [7], sólo el 25% de la población mexicana con DMT2 se encuentra controlada de acuerdo con el porcentaje de hemoglobina glicada (HbA1c). Al saber que la DMT2 es una de las principales causas de morbimortalidad en el país, y que actualmente de acuerdo a las guías de la ADA [20], la GPC [3] y la NOM-015-SSA2-2010 [8] se emplea como primera línea de tratamiento la metformina en monoterapia, y en caso de no obtener las metas de control del paciente diabético posteriores a tres meses de tratamiento, se indica la terapia combinada de metformina y glibenclamida, es menester evaluar la eficacia terapéutica de estas intervenciones en la población mexicana, con la finalidad de establecer si son adecuadas para el tratamiento del paciente diabético tipo 2.

La hemoglobina glicada o glicohemoglobina (HbA1c), hemoglobina A1C o simplemente A1C, de acuerdo con la IFCC es un término genérico de un grupo de sustancias que se forman por reacciones bioquímicas entre la hemoglobina A (HbA) y algunos azúcares presentes en la circulación sanguínea. [53]

La utilidad de la HbA1c comenzó en 1962, cuando Huisman y cols., reportaron el incremento en una fracción menor de la hemoglobina en cuatro pacientes con DMT2, posteriormente Rahbar demostraría el movimiento

anormal en una de las fracciones de la hemoglobina. A esta le llamarían el “componente diabético” de la hemoglobina, el que más tarde se demostraría que era la HbA1c, el cual ya había sido descrito por Schnek y Schroeder en 1961. [53]

La hemoglobina de los seres humanos está compuesta por tres variedades de hemoglobina llamadas: hemoglobina A, hemoglobina A2 y hemoglobina F. La hemoglobina A es la más abundante porque sola representa el 97%. Dentro de estos grupos, también hay fracciones menores: HbA1a, HbA1b y HbA1c, las cuales se diferencian entre sí de acuerdo con la velocidad de movimiento en la electroforesis. [53]

La HbA1c es la más abundante de los componentes menores de la hemoglobina en los eritrocitos humanos, se forma por la condensación de la glucosa en la porción N-terminal de la cadena β de la hemoglobina; de manera que, a mayor glucemia, mayor glucosilación de la hemoglobina. Esta reacción, conocida desde hace muchos años, recibe el nombre de reacción de Maillard, glicosilación no enzimática o más recientemente, glicación. [54]

Hay una relación directa entre el porcentaje de la HbA1c y el promedio de glucosa sérica porque la glicación de la hemoglobina es un proceso relativamente lento, no-enzimático, que sucede durante los 120 días de la vida media del eritrocito y que termina en la glicación irreversible de la hemoglobina de los glóbulos rojos hasta su muerte, por lo que se ha dicho que la HbA1c refleja la glucemia media del individuo en los tres a cuatro meses previos a la toma de la muestra. El valor de HbA1c se ha asociado con la glucemia y con el desarrollo de complicaciones vasculares a largo plazo de DMT2. [53,55]

A partir del reconocimiento de la HbA1c como prueba apta para el diagnóstico de la DMT2 y su inclusión en la revisión de los “Estándares de Cuidado Médico en Diabetes”, como el primer criterio diagnóstico de la DMT2 en individuos asintomáticos o con sospecha clínica o epidemiológica, se han definido los siguientes puntos de corte para la HbA1c, con sus respectivos significados

- Nivel no diabético: $\leq 5.6\%$; en la práctica descarta el diagnóstico de DMT2;
- Nivel prediabético (riesgo aumentado de DMT2 o prediabetes): $5.7\% - 6.4\%$;
- Nivel diabético: $\geq 6.5\%$, que es compatible con el diagnóstico de DMT2.

Como se ha expresado, a pesar de las limitaciones analíticas de los primeros años, para la totalidad de los organismos y asociaciones del mundo relacionadas, directa o indirectamente, con el manejo de la DMT2 la HbA1c, es el mejor criterio para monitorear el tratamiento instalado y de acuerdo la ADA, la meta del tratamiento de DMT2 es llevar la HbA1c a $\leq 7\%$, con lo cual se reducen significativamente las complicaciones microvasculares y neuropáticas relacionadas con la DMT2. En caso de no alcanzar este porcentaje se debe revisar y ajustar el plan terapéutico del paciente. [53,55]

3.14.5. ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC)

El IMC es la relación entre el peso en kg y la estatura en metros al cuadrado (kg/m^2) y se utiliza para valorar desnutrición, sobrepeso y obesidad en los pacientes. Tiene una importante asociación con el desarrollo de comorbilidades, enfermedades cardiovasculares y mortalidad; sin embargo, no distingue entre masa magra y grasa corporal, por lo que se toman en cuenta otros marcadores como el perímetro de cintura, que también es de alta validez, e incluso algunos estudios indican que se asocia a un mayor riesgo de desarrollar complicaciones como cáncer, enfermedades cardiovasculares y aumento en la mortalidad total en comparación al IMC, pero este sigue siendo uno de los marcadores más usados a nivel mundial. [56,57]

A finales de 1990, la OMS en conjunto con los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de los E.U.A, establecieron la recomendación de que el IMC se dividiera en categorías de la siguiente manera:

- 25 a $29.9 \text{ kg}/\text{m}^2$ como pre obesidad o sobrepeso
- $30 \text{ kg}/\text{m}^2$ o más como obesidad, subdividido en 30 a $34.9 \text{ kg}/\text{m}^2$ (obesidad de grado 1), 35 a $39.9 \text{ kg}/\text{m}^2$ (obesidad de grado 2) y $40 \text{ kg}/\text{m}^2$ o más (obesidad de grado 3). [57]

La obesidad es un factor de riesgo mayor para el desarrollo de DMT2. Se asocia a un pobre control glucémico, de cifras de tensión arterial y colesterol, asociándose a un aumento de riesgo de enfermedades cardiovasculares y microvasculares. La evidencia clínica señala que existe un aumento en la relación entre obesidad central y DMT2 es mayor que la de obesidad en general, así como disminución de la tolerancia a la glucosa, a la homeostasis entre la glucosa e insulina, reducción en la capacidad metabólica de la insulina y disminución en la disponibilidad de insulina estimulada por la glucemia. [58]

Con respecto al control del sobrepeso y la obesidad en el paciente diabético, la ADA [59] indica que todo paciente debe medirse al menos una vez al año o más frecuente. También indica que aquellos pacientes con sobrepeso u obesidad se benefician a nivel cardiovascular y para el adecuado control de la DMT2 con la pérdida de $\geq 5\%$ de peso corporal, para lo cual se debe sugerir cambios en el estilo de vida, fármacos o cirugía de acuerdo al IMC del paciente.

Con respecto a pacientes con IMC de 25.0 a 26.9 kg/m² en la ADA [59] se recomienda cambios en el estilo de vida y terapia conductual, en los pacientes con IMC de 27.0 a 29.9 kg/m² se recomienda, además, el uso de fármacos para facilitar la pérdida de peso como la metformina, inhibidores de la α -glucosidasa, inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2, agonistas del receptor de GLP-1 y análogos de amilina. Menciona que los secretagogos, las tiazolidinedionas e insulina suelen causar aumento de peso; finalmente, para los pacientes con IMC ≥ 30.0 kg/m² recomienda el uso de estas dos líneas terapéuticas en conjunto con la valoración de someter al paciente a cirugía metabólica.

4. JUSTIFICACIÓN

Actualmente, las complicaciones asociadas a Diabetes Mellitus tipo 2 son la segunda causa de mortalidad en México a pesar de los programas de salud empleados y de la concientización de esta problemática. Con base en los datos obtenidos del INEGI, se denota que esta situación ha aumentado con los años, indicándonos que la problemática secundaria a esta enfermedad se encuentra lejos de solucionarse.

Por otro lado, se debe considerar que el adecuado control de la enfermedad está presente en 25% de la población de acuerdo a la ENSANUT 2012, por lo que se ha vuelto prioritario identificar aquellos factores que puedan influenciar este aspecto, tales como las modificaciones al estilo de vida y el tratamiento farmacológico.

En México, los hipoglucemiantes de mayor uso son la metformina y la glibenclamida, por lo tanto, es necesario evaluar la eficacia terapéutica de estos fármacos en los pacientes mexicanos con DMT2 que reciben tratamiento con ellos.

Aunque la asociación entre el uso determinado de uno u otro tratamiento hipoglucemiante con el control glucémico ya se ha estudiado, hay pocos datos que involucren la concentración plasmática de metformina y de glibenclamida de cada paciente a nivel nacional; por lo que es de gran importancia evaluar si la concentración plasmática determinada del fármaco, predispone a un inadecuado control glucémico.

5. HIPÓTESIS

- **Hipótesis nula:** No existe diferencia entre las eficacias de los tratamientos farmacológicos con metformina, glibenclamida o ambas en pacientes con DMT2.
- **Hipótesis alterna:** Existe diferencia entre el tratamiento farmacológico con metformina, glibenclamida o ambas en pacientes con DMT2 para lograr la eficacia terapéutica.

6. OBJETIVO GENERAL

Establecer la eficacia terapéutica del tratamiento farmacológico de Diabetes Mellitus tipo 2, de acuerdo al valor de HbA1c en pacientes que reciben tratamiento con metformina, glibenclamida o ambas.

7. OBJETIVOS PARTICULARES

- Identificar a los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 que reciben tratamiento con metformina, glibenclamida o ambas en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca.
- Determinar biomarcadores antropométricos, bioquímicos y clínicos en los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca e identificar si existe alguna asociación entre estos y el tipo de tratamiento farmacológico utilizado.
- Identificar la importancia de los biomarcadores antropométricos, bioquímicos y clínicos en el control de la glucemia de los pacientes con Diabetes Mellitus 2 del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca.

8. MATERIAL Y MÉTODOS

8.1. Población de estudio

Este trabajo se realizó en pacientes con DMT2 del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca del 3 de mayo al 31 de agosto de 2018. Se reclutaron 200 pacientes diabéticos tipo 2, mexicanos dentro de este protocolo de investigación, son pacientes atendidos en los diferentes servicios del hospital que recibieron tratamiento con hipoglucemiantes orales metformina y glibenclamida, para establecer si hay diferencia en la eficiencia del tratamiento farmacológico, de acuerdo al porcentaje de HbA1c.

De los 200 pacientes reclutados, se excluyeron 89 por no cumplir criterios de inclusión, y se seleccionaron los 101 pacientes restantes.

Se generaron bases de datos para capturar y revisar la información de los pacientes, obtenida de los expedientes clínicos electrónicos del hospital. Todos los pacientes reclutados fueron informados de manera verbal y escrita de los procedimientos a seguir en el estudio y a su vez, aceptaron su participación con la firma del consentimiento informado (**Anexo 1**).

8.2. Ejes del estudio

Es un estudio descriptivo, observacional, transversal y retrospectivo.

8.3. Criterios de inclusión, de exclusión y de eliminación

8.3.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con diagnóstico de DMT2 del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca que acepten participar de manera voluntaria y acepten firmar el consentimiento informado.
- Pacientes que tengan de 18 a 75 años de edad.
- Pacientes de sexo masculino y femenino.
- Pacientes que reciban tratamiento con metformina, glibenclamida o metformina y glibenclamida por al menos un periodo de 3 meses comprobables.

8.3.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con enfermedad renal.
- Pacientes con alcoholismo crónico.
- Pacientes con patología pancreática previa.
- Pacientes que presenten uso previo de insulina.
- Pacientes con diagnóstico de DMT1.
- Pacientes foráneos o con poca cooperación con su tratamiento.
- Mujeres embarazadas.
- Tratamiento con hipoglucemiantes orales de otra clase.

8.3.3. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Retiro voluntario del paciente.
- Falta de adherencia al tratamiento.
- Pacientes que inicien tratamiento con insulina.

8.4. Análisis estadístico y cálculo del tamaño de la muestra

8.4.1. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se hizo con los programas SPSS v. 24 y Sigma Plot v. 12.0. Las variables continuas se expresaron con media y desviación estándar en caso de que tuvieran distribución normal, la cual fue valorada con las pruebas de Shappiro-Wilk con menos de 50 elementos o Kolmogorov-Smirnov con más de 50 elementos. En caso de que las variables no tuvieran distribución normal, se expresaron con mediana y percentiles 25 y 75.

Para la comparación de las variables cuantitativas entre grupos se empleó la prueba t de Student con distribución normal, con distribución no normal se usó la prueba de U de Mann-Whitney. Para las variables con más de dos factores se empleó la prueba de ANOVA de un factor en caso de que se presentaran con distribución normal, mientras que para aquellas que presentaban distribución no normal se usó la prueba de Kruskal- Wallis.

Con respecto al control glucémico, se tomó como referencia la hemoglobina glicada, considerando HbA1c<7% como buen control glucémico, y HbA1c≥7% como mal control glucémico, de acuerdo a los valores establecidos por GPC y ADA. Con respecto al análisis bivariado, se hizo regresión logística bivariada.

Las variables cualitativas nominales se analizaron con la prueba χ^2 de Pearson o la prueba de exactitud de Fisher si el valor fue menor de 5 en las celdas, mientras que para aquellas con más de dos variables se empleó la prueba de χ^2 de tendencia lineal. Las variables fueron dicotomizadas para facilitar su análisis. Para evaluar la relevancia clínica, se tomaron los Odds Ratio, dada la naturaleza de este estudio.

Para el análisis multivariado se incluyeron las variables con significancia estadística y aquellas que, a pesar de no tenerla, tuvieran significancia clínica, y se sometieron a un modelo de regresión logística múltiple para valorar su efecto en el control glucémico de los pacientes.

Para todas las pruebas se tomó como significancia estadística el valor de $p < 0.05$.

8.4.2. CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se calculó el tamaño de la muestra con la fórmula para población infinita, dado que desconocemos a la población de pacientes con DMT2 y que reciben tratamiento con metformina, glibenclamida o ambas del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca. Tomamos en cuenta un valor de confianza del 95% y una precisión del 5%:

$$n = \frac{Z_a^2 \times p \times q}{d^2}$$

En dónde:

- Z=nivel de confianza
- p= probabilidad de éxito o proporción esperada
- q= probabilidad de fracaso
- d= precisión (error máximo admisible en término de proporción)

Se tomó en cuenta la frecuencia de pacientes con HbA1c <7% , dado que es el parámetro para definir si un paciente se encuentra en buen control glucémico, de acuerdo a la cantidad de pacientes con DMT2 que cumplen este requisito en la ENSANUT MC 2016, tenemos que:

$$(1.96)^2 * 0.25 * 0.75 / (0.05)^2 = 288$$

Se obtuvo una n de 288 pacientes, redondeada a 300 pacientes con DMT2, no relacionados entre sí y en tratamiento con sulfonilureas, metformina o ambas que cumplan con los criterios de inclusión; sin embargo, en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca, por limitaciones propias del estudio que se especifican en el apartado correspondiente, se reclutaron 101 pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión al estudio, y se trabajó con ellos.

8.5. Definición y operacionalización de las variables

8.5.1. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

- **Variable independiente o predictora:** tipo de tratamiento farmacológico empleado
- **Variable dependiente o resultante:** biomarcadores (glucosa preprandial y hemoglobina glicada).

8.5.2. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

8.5.2.1. Variables generales

- **Edad:** Tiempo de vida de un individuo contado en años. Variable Cuantitativa.
- **Sexo:** Conjunto de las peculiaridades que caracterizan a una especie, dividiéndolos en masculino y femenino. Variable cualitativa **nominal**.
- **Peso corporal:** Cantidad de masa que alberga el cuerpo de un individuo, que es expresada en kilogramos (kg). Variable cuantitativa.
- **Talla:** Estatura de un individuo, expresada en metros (m). Variable cuantitativa.
- **Índice de Masa Corporal (IMC):** Razón matemática que asocia la masa y la talla de un individuo donde la masa se expresa en kilogramos (kg) y el cuadrado de la estatura en metros al cuadrado (m^2), en donde se clasifica al paciente a que grupo pertenece de acuerdo a su peso. Variable cuantitativa.
 - **Peso normal:** 18-24.9 kg/m^2
 - **Sobrepeso:** 25.0-29.9 kg/m^2
 - **Obesidad grado I:** 30.0-34.9 kg/m^2
 - **Obesidad grado II:** 35.0-39.9 kg/m^2
 - **Obesidad grado III:** ≥ 40.0 kg/m^2
- **Tensión arterial:** La tensión arterial se define como la cantidad de presión que se ejerce en las paredes de las arterias al desplazarse la sangre por ellas. Se mide en milímetros de mercurio (mmHg). Variable cuantitativa

- **Tensión arterial sistólica (PAS):** presión máxima que se alcanza en la sístole. Depende fundamentalmente del débito sistólico, la volemia y la distensibilidad de la aorta y las grandes arterias. Se mide en milímetros de mercurio (mmHg). Se consideran valores normales de 100-140 mmHg, siendo lo ideal valores que sean menores de 140 mmHg. Variable cuantitativa.
- **Tensión arterial diastólica (PAD):** mínima presión de la sangre contra las arterias y ocurre durante la diástole. Depende fundamentalmente de la resistencia vascular periférica. Se mide en milímetros de mercurio (mmHg). Se consideran valores normales de 60-90 mmHg, siendo lo ideal valores que sean menores de 90 mmHg. Variable cuantitativa.

8.5.2.2. Variables bioquímicas

- **Glucosa plasmática (Glucemia) en ayuno:** Prueba que mide la cantidad de glucosa en el plasma sanguíneo en un periodo de ayuno de 8 h. Se expresa en mg/dl. Se considera normales valores de 70-100 mg/dl. Variable cuantitativa.
- **Hemoglobina glicada:** Prueba que utiliza la fracción de la hemoglobina que interacciona con la glucosa circulante, para determinar el valor promedio de la glucemia de cuatro a ocho semanas previas. Se expresa en porcentaje (%). Variable cuantitativa.
- **Control glucémico:** Se define como un valor de HbA1c menor a 7%. Variable cualitativa nominal.
 - **Control glicémico:** HbA1c < 7%
 - **Descontrol glicémico:** HbA1c ≥ 7%
- **Colesterol total:** Cantidad total de colesterol en la sangre, expresada en mg/dl. Incluye ambos tipos: El colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL) y el colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL). Se consideran valores normales de 125-200mg/dl. Variable cuantitativa.
- **Colesterol HDL:** Se le llama así al colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (High Density Lipoproteins). Se consideran valores normales >40 mg/dl en hombres y >50mg/dl en mujeres. Variable cuantitativa.

- **Colesterol LDL:** Se le llama así al colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (Low Density Lipoproteins). Se consideran valores normales <100mg/dl. Variable cuantitativa.
- **Triglicéridos:** Se refiere al valor de triglicéridos expresado en mg/dl en sangre. Se consideran valores normales <150 mg/dl. Variable cuantitativa.
- **Hipercolesterolemia:** Definida como valores de colesterol total en sangre >200mg/dl. Variable cualitativa nominal.
- **Hipertrigliceridemia:** Valores de triglicéridos en sangre \geq 150mg/dl. Variable cualitativa nominal.

8.5.2.3. Variables con respecto al tratamiento hipoglucemiante

- **Tipo de tratamiento hipoglucemiante:** Se refiere al tipo de tratamiento farmacológico hipoglucemiante que emplea el paciente para mantener el control glucémico. Variable cualitativa nominal.
 - Metformina
 - Glibenclamida
 - Metformina y Glibenclamida.
- **Dosis tratamiento hipoglucemiante:** a la cantidad prescrita de metformina, glibenclamida o ambas por el médico tratante en un periodo de 24 horas, expresada en mg. Variable cuantitativa.
- **Concentración plasmática de tratamiento hipoglucemiante:** Cantidad medida del tratamiento hipoglucemiante (metformina y glibenclamida) expresada en mg, presente en el plasma sanguíneo del paciente. Variable cuantitativa.
- **Tiempo de diagnóstico:** Se refiere al tiempo desde que se realiza el diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 por un médico, estimado en años. Variable cuantitativa.
- **Tiempo de tratamiento:** Se refiere al tiempo desde que el paciente comienza a recibir tratamiento farmacológico hipoglucemiante, estimado en años. Variable cuantitativa.

8.5.2.4. Variables clínicas

- **Hipertensión arterial:** Se considera cuando aumentan los valores normales en la fuerza ejercida contra las paredes de las arterias a medida que el corazón bombea sangre al cuerpo. Variable cualitativa nominal.
- **Complicaciones de Diabetes Mellitus tipo 2:** Se refiere a todas las comorbilidades manifestadas como consecuencia de la Diabetes Mellitus tipo 2 en el paciente. Variable cualitativa nominal.
 - **Neuropatía diabética:** La afección de los nervios sensitivos o motores, difusa (polineuropatía) o localizada en un nervio (mononeuropatía) causada por la hiperglucemia. La neuropatía autonómica (visceral) se manifiesta por diarrea, gastroparesia, vejiga neurogénica, disfunción eréctil e hipotensión ortostática, entre otras complicaciones. Variable cualitativa nominal.
 - **Nefropatía diabética:** Complicación crónica de la Diabetes manifestada por albuminuria y disminución progresiva de la filtración glomerular. Su desenlace final es la insuficiencia renal crónica terminal. En la mayoría de los casos coexiste con la retinopatía diabética. Su presencia aumenta la probabilidad de tener complicaciones macrovasculares. La insuficiencia renal en un paciente con Diabetes no es sinónimo de la existencia de nefropatía diabética. Variable cualitativa nominal.
 - **Retinopatía diabética:** Compromiso de los vasos pequeños, incluyendo los capilares, con aumento de la permeabilidad, que permite la salida de lípidos formando exudados duros, obstrucción de vasos con infartos, produciéndose los exudados blandos. Puede haber ruptura de vasos, micro hemorragias y formación de nuevos vasos sanguíneos por hipoxia, puede condicionar hemorragias. Variable cualitativa nominal.
 - **Pie diabético:** Alteración clínica de base etiopatogénica neuropatía e inducida por la hiperglucemia mantenida, en la que con o sin coexistencia de isquemia, y previo desencadenante traumático, produce lesión y/o ulceración del pie. Variable cualitativa nominal.

- **Reacción adversa a un medicamento:** A la respuesta no deseada a un medicamento, en la cual la relación causal con éste es, al menos, razonablemente atribuible. Variable cualitativa nominal.
- **Hipoglucemia:** Es una condición que se caracteriza por niveles bajos de glucosa en la sangre (anormales), usualmente < 70 mg/dl. Variable cualitativa nominal.
- **Cáncer:** Tumor maligno, duro o ulceroso, que tiende a invadir y destruir los tejidos orgánicos circundantes. Variable cualitativa nominal.

8.6. Medición de la concentración plasmática de metformina y glibenclamida por cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC)

100 μ l de cada muestra de plasma fueron enviados a la Unidad de Farmacología Clínica de la Facultad de Medicina de la UNAM para la medición de las concentraciones de metformina y glibenclamida.

Las muestras se analizaron con el método analítico UHPLC-MS/MS (Ultra High Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry, Cromatografía Líquida de Alto Desempeño- Espectrometría de Masas en Tándem), en el cual cuantifica con una técnica de extracción por precipitación de proteínas y separación por HPLC (Agilent Technologies G6490A) a través de una columna de fase reversa con detección de masas (MS/MS) (Phenomenex Luna PFP, 2.0 x 100 mm, 3 μ m).

La relación entre la cromatografía y la concentración en cada curva de calibración, fue ajustada por regresión lineal por mínimos cuadrados a la ecuación. El integrador computacional "MasterHunder Quantitative Analysis" determinó el área de metformina y glibenclamida (x) y del estándar interno loratadina, para obtener la relación de áreas, la cual fue ajustada a la concentración de metformina y glibenclamida, por análisis de regresión lineal $y = mx + b$, donde b es la ordenada y m es la pendiente de la curva de calibración, con ponderación $1/x^2$. La concentración experimental (recuperada) es obtenida introduciendo la relación de áreas (metformina/loratadina) y (glibenclamida/loratadina) en la ecuación de la línea recta generada.

9. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Antes de las pruebas, cada paciente fue informado verbalmente y por escrito, de los objetivos, protocolos y características de los estudios.

Los estudios se hicieron de acuerdo a las normas y objetivos de la Declaración de Helsinki. (Séptima Revisión, Fortaleza, Brasil, 2013).

Este estudio se apega a todas las disposiciones que se establecen en:

- Capítulo I (De los aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos) y las del Capítulo II (De la investigación Farmacológica), del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.
- Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.

Este protocolo se encuentra autorizado por los Comités de Ética e Investigación de:

- Facultad de Medicina, UNAM: 001/SR/2016 [**Anexo 2**]
- Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca: NR-004-2016 [**Anexo 3**]

10. RESULTADOS

10.1. Resultados generales

En total se tomaron en cuenta los datos de 101 pacientes, y se encontró que la media de edad fue 55 años, el IMC de estos pacientes indica sobrepeso (mediana: 29.51), con respecto a la glucemia y porcentaje de HbA1c, se aprecia que los pacientes del estudio tuvieron cifras de inadecuado control glucémico (glucemia 141 mg/dl y HbA1c de 7.4%); también los triglicéridos estuvieron elevados (161 mg/dl) con respecto a las metas establecidas por las diferentes guías, tanto nacionales como internacionales para el adecuado control de la DMT2; mientras que para el parámetro de colesterol total los valores fueron normales (173.1 ± 39.1 mg/dl) y el colesterol LDL también con valores normales (95.4 ± 32.0 mg/dl); sin embargo, el valor de C-HDL estuvo debajo de lo recomendado para las mujeres, pero no para los hombres (41 mg/dl).

Mientras que los valores de tensión arterial se consideran normales en pacientes diabéticos (TAS: 120 mmHg y TAD: 77 mmHg). [Tabla 10.1]

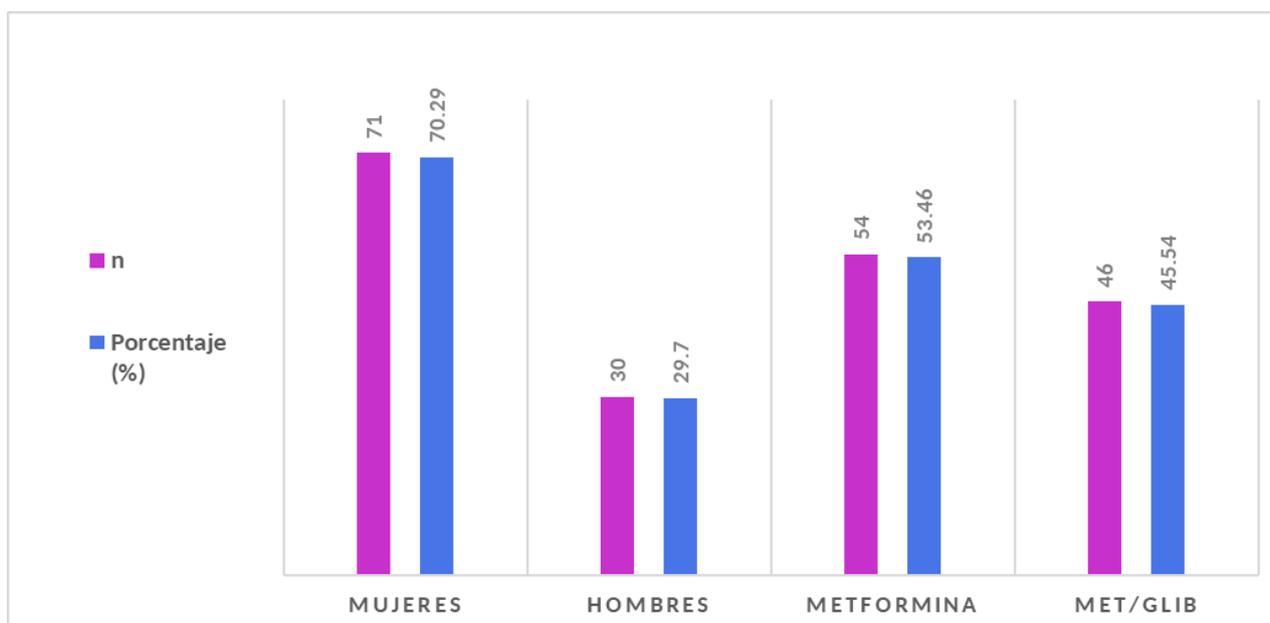
Tabla 10.1. Características generales de los pacientes con DMT2 del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca

Parámetro	N	Mediana o Media	Percentil 25, 75 o D.E.
Edad (años)	101	54.86	±11.39
I.M.C. (kg/m ²)	86	29.51	26.12,35.13
Talla (m)	86	1.56	1.51,1.60
Peso (kg)	86	75.56	±16.65
Triglicéridos (mg/dl)	80	161	123.25,235.25
Colesterol Total (mg/dl)	89	173.07	±39.05
Colesterol HDL (mg/dl)	62	41	35,45
Colesterol LDL (mg/dl)	58	95.36	±32.02
Glucemia preprandial (mg/dl)	97	141	107,199
HbA1c (%)	86	7.4	6.2,9.4
Tensión Arterial Sistólica (mmHg)	84	120	115,134
Tensión Arterial Diastólica (mmHg)	84	77	70,82
Tiempo de diagnóstico (años)	87	5	2,12
Tiempo de tratamiento (años)	87	5	2,12

Los datos se presentan como media ± desviación estándar para datos con distribución normal o como mediana (percentiles 25 - 75) para datos con distribución no normal.

Predomina el género femenino con 71 pacientes (70.3%), mientras que para el masculino son 30 pacientes (29.7%) de la población muestreada.

Por terapia hipoglucemiante, predominan los pacientes que reciben metformina de manera exclusiva con 54 pacientes(53.5%), mientras que los que reciben metformina y glibenclamida son 46 (45.5%) de la población muestreada. [Gráfica 10.1]



Gráfica 10.1. Porcentaje y total de pacientes con DMT2 por género y tratamiento hipoglucemiante del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca

De acuerdo a los hallazgos clínicos, la mayor parte de los pacientes tiene hipertrigliceridemia, seguido por obesidad y diagnóstico mayor de 10 años. Con respecto a las complicaciones asociadas a DMT2 predomina la neuropatía diabética, seguido por pacientes con retinopatía diabética y neuropatía diabética, mientras que un paciente solo con retinopatía diabética. [Tabla 10.2]

Tabla 10.2. Comorbilidades de los pacientes con DMT2 del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca

Evento patológico reportado	Pacientes con Reporte	Evento patológico ausente		Evento patológico presente	
		n	%	n	%
Hipertrigliceridemia	80	35	0.438	45	0.562
Hipercolesterolemia	89	69	0.775	20	0.225
Obesidad	86	46	0.535	40	0.465
Tensión Arterial mal controlada	84	71	0.845	13	0.155
Cáncer	99	90	0.91	9	0.09
Reacciones adversas	100	91	0.93	9	0.07
Tiempo de diagnóstico >10 años	87	61	0.701	26	0.299
Complicaciones DMT2	101	91	0.901	10	0.099
Tipo de complicación asociada a DMT2 reportada					
	N	%			
Neuropatía diabética	7	0.7			
Retinopatía diabética	1	0.1			
Ambas	2	0.2			

10.2. Resultados de acuerdo a la edad del paciente

Para el análisis por edad, se dividió a los pacientes en menores de 55 años y ≥ 55 años. Se encontró que el peso de los pacientes es mayor en aquellos que presentan menos de 55 años, así como el tiempo de diagnóstico y de tratamiento, que es para aquellos que tienen ≥ 55 años. [Tabla 10.3

Tabla 10.3. Características generales de acuerdo a la edad (años) de los pacientes con DMT2 del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca

Características	Edad en años		P valor
	< 55 años (n=51)	≥ 55 años (n=50)	
Peso (kg)	80.00 (65.7,91.00)	69.3 (62.7,79.5)	*0.019
Género			
Femenino (%)	39 (76.5%)	32 (64%)	0.476
Masculino (%)	12(23.5%)	18(36%)	0.361
Tiempo diagnóstico de la DMT2 (años)	4.00 (1.50,8.00)	8.00 (4.00,16.50)	*<0.001
Tiempo tratamiento de la DMT2 (años)	4.00 (1.00,8.00)	8.00 (4.00, 16.50)	*<0.001
Índice de Masa Corporal (kg/m²)	31.23 (26.5,35.6)	28.4 (26,32.4.)	0.134
Obesidad (%)	25 (49%)	16 (32%)	0.137

Los datos se presentan como media \pm desviación estándar para datos con distribución normal o como mediana (percentiles 25 - 75) para datos con distribución no normal. * valores con significancia estadística (p<0.05)

Con respecto a las características clínicas y bioquímicas, encontramos diferencias con respecto a la glucemia en ayuno, donde la mediana para <55 años fue de 173 mg/dl, mientras que para los ≥ 55 años fue de 186 mg/dl; así como el valor de colesterol HDL, donde la media para los <55 años fue de 37 mg/dl, mientras que para los ≥ 55 años fue de 42 mg/dl. En el resto de las variables ninguna presentó diferencias estadísticamente significativas. [Tabla 10.4]

Tabla 10.4. Características clínicas y bioquímicas de los pacientes con DMT2 del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca de acuerdo a la edad (años).

Características	Edad		p valor
	<55 años n=51 (50.5%)	≥55 años n=50 (49.5%)	
Tensión arterial sistólica (mmHg)	120 (114,132)	121 (115,137)	0.402
Tensión arterial diastólica (mmHg)	78 (±10)	74 (±11)	0.086
HbA1c (%)	8.2 (6.2,9.5)	6.5 (5.9,9.0)	0.072
Glucemia en ayuno (mg/dl)	173 (120,224)	186 (103,186)	*0.012
Colesterol total (mg/dl)	166.5 (±35.9)	181.2 (±41.6)	0.077
Colesterol HDL (mg/dl)	37 (32,42)	42 (40,49)	*0.003
Colesterol LDL (mg/dl)	91 (±29)	101 (±35)	0.233
Triglicéridos (mg/dl)	175 (124,246)	160 (111,205)	0.532

Los datos se presentan como media ± desviación estándar para datos con distribución normal o como mediana (percentiles 25 - 75) para datos con distribución no normal. * valores con significancia estadística (p<0.05)

Con respecto a las comorbilidades, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de ninguna de ellas, así como tampoco se encontraron para los grupos de obesidad. [Tabla 10.5 y Tabla 10.6]

Tabla 10.5. Comorbilidades en los pacientes con DMT2 de acuerdo a la edad (años) del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca

Comorbilidad	<55 años	≥55 años	p
Tensión arterial mal controlada (TAS: ≥140mmHg, TAD: ≥90mmHg)	6 (11.76%)	7 (14.00 %)	0.693
Obesidad (IMC≥30kg/m2)	25 (49.01%)	16 (32.00%)	0.125
Hipercolesterolemia (≥200mg/dl)	8 (16.00%)	12 (24.00%)	0.124
Hipertrigliceridemia (≥150 mg/dl)	26 (50.98%)	19 (38.00%)	0.841
Reacciones Adversas	3 (5.88%)	4 (8.00%)	1.000
Cáncer	5(9.80%)	4 (8.00%)	1.000
Complicaciones DMT2			
Neuropatía diabética	2 (3.92%)	5 (10.00%)	0.269
Retinopatía diabética	0 (0.00%)	1(2.00%)	-
Ambas	1 (1.96%)	1(2.00%)	1.000

Tabla 10.6. Grado de obesidad de acuerdo a la clasificación de la OMS en los pacientes con DMT2 de acuerdo a la edad (años) del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca

Obesidad	<55 años	≥55 años	p
Grado I (%)	9 (36.00%)	8 (50.00%)	0.955
Grado II (%)	12 (48.00%)	6 (37.50%)	0.171
Grado III (%)	4 (16.00%)	2 (12.50%)	0.466

10.3. Resultados de acuerdo al tiempo de diagnóstico del paciente

En este rubro se dividió a los pacientes de acuerdo al tiempo de diagnóstico en 2 grupos: < 10 años y ≥ 10 años. De acuerdo a las características generales de los pacientes, se encontró que los individuos con mayor tiempo de diagnóstico presentaban mayor edad (61 años), en comparación a aquellos con menor tiempo de diagnóstico (52 años), así como la presencia de una mayor cantidad de pacientes de género femenino en el grupo de pacientes con <10 años de tiempo diagnóstico, y también se encontró que tanto para el tiempo de diagnóstico como de tratamiento, la media de los pacientes con menor tiempo es de 4 años, mientras que para los pacientes con mayor tiempo de diagnóstico, la media es de 15.5 años. El resto de las variables no demostraron presentar diferencias estadísticas significativas.

[Tabla 10.7]

Tabla 10.7. Características generales de acuerdo al tiempo de diagnóstico (años) de los pacientes con DMT2 del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca

Características	Tiempo de diagnóstico (años)		P valor
	< 10 años (n=61)	≥ 10 años (n=26)	
Edad (años)	52 ±10.5	61.±11.8	*<0.001
Peso (kg)	78.8±18.1	70.4± 14.2	0.052
Género			
Femenino (%)	43 (70.5%)	18 (69,2%)	*0.002
Masculino (%)	18 (29.5%)	8 (30.8%)	0.078
Tiempo tratamiento de la DMT2 (años)	4.00 (1.50,6.00)	15.50 (13.50,20.00)	*<0.001
Índice de Masa Corporal (kg/m²)	31.57 ±6.63	29.34±4.3	0.142
Obesidad (%)	28 (45.9%)	16 (32%)	0.137

Los datos se presentan como media ± desviación estándar para datos con distribución normal o como mediana (percentiles 25 - 75) para datos con distribución no normal. * valores con significancia estadística (p<0.05)

Para las características clínicas y bioquímicas, se encontró que la TA diastólica tiene un valor menor (70 mmHg) para los pacientes con mayor tiempo de diagnóstico, en comparación a aquellos con menor tiempo de diagnóstico (80 mmHg). En cuanto a la glucemia, los pacientes que tienen mayor tiempo de diagnóstico presentan cifras mayores (190 mg/dl) en comparación a aquellos con menor tiempo de diagnóstico (133 mg/dl), aunque ninguno de los grupos tiene un adecuado control de la misma. Y para la HbA1c se encuentra que los pacientes con menor tiempo de diagnóstico presentan valores menores de la misma (6.5%) en comparación de los de mayor tiempo (9.0%). Para el resto de las variables no se encontró diferencia estadísticamente significativa. [Tabla 10.8]

Tabla 10.8. Características clínicas y bioquímicas de los pacientes con DMT2 del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca de acuerdo al tiempo de diagnóstico (años).

Características	Tiempo de diagnóstico (años)		p valor
	<10 años n=61 (70.11%)	≥10 años n=26 (29.89%)	
Tensión arterial sistólica (mmHg)	121 (117,136)	120 (112,130)	0.322
Tensión arterial diastólica (mmHg)	80 (70,82)	70 (62,75)	*0.003
HbA1c (%)	6.5 (6.0-9.1)	9.0 (8.0,10.8)	*0.003
Glucemia en ayuno (mg/dl)	133 (103-190)	190 (133,219)	*0.018
Colesterol total (mg/dl)	173.4 (±39.2)	177 (±37.8)	0.739
Colesterol HDL (mg/dl)	40 (34,45)	42 (36,47)	0.334
Colesterol LDL (mg/dl)	97 (±32)	89 (±31)	0.474
Triglicéridos (mg/dl)	185 (126,232)	149 (116,302)	0.866

Los datos se presentan como media ± desviación estándar para datos con distribución normal o como mediana (percentiles 25 - 75) para datos con distribución no normal. * valores con significancia estadística (p<0.05)

Para la presencia de comorbilidades, en ninguna de las mencionadas se encontró diferencia estadísticamente significativa. [Tabla 10.9]

Tabla 10.9. Comorbilidades en los pacientes con DMT2 de acuerdo al tiempo de diagnóstico (años) del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca

Comorbilidad	<10 años	≥10 años	p
Tensión arterial mal controlada (TAS: ≥140mmHg, TAD: ≥90mmHg)	7 (11.47%)	3 (11.53 %)	1.000
Obesidad (IMC≥30kg/m ²)	28 (45.90%)	9 (34.61%)	0.272
Hipercolesterolemia (≥200mg/dl)	13 (21.31%)	5 (19.23%)	1.000
Hipertrigliceridemia (≥150 mg/dl)	33 (54.1%)	8 (30.76%)	0.306
Reacciones Adversas	4 (6.56%)	3 (11.53%)	0.422
Cáncer	6 (9.83%)	1 (3.85%)	0.670
Complicaciones DMT2			
Neuropatía diabética	4 (6.56%)	3(10.00%)	0.422
Retinopatía diabética	0 (0.00%)	1(2.00%)	-
Ambas	2 (3.27%)	0 (0.00%)	-

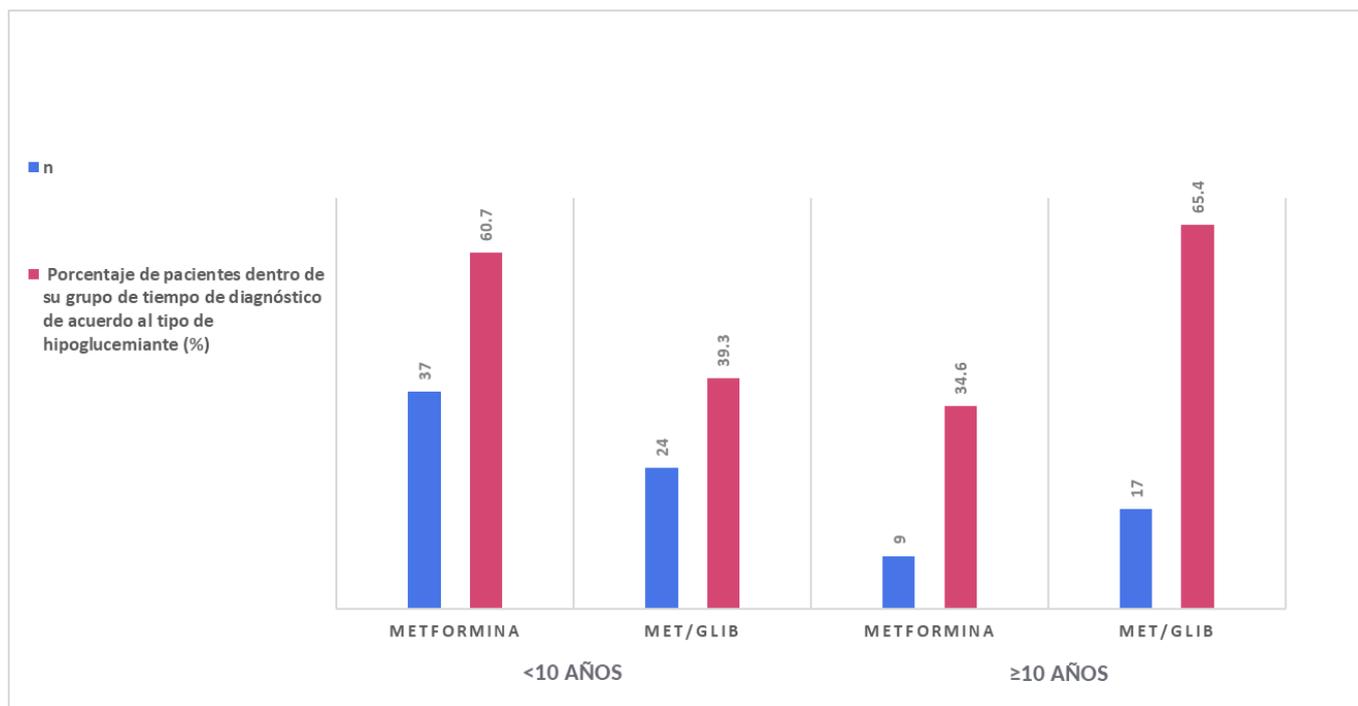
Con respecto al grado de obesidad, con respecto a estos grupos, no hubo diferencias estadísticamente significativas [Tabla 10.10]

Tabla 10.10. Grado de obesidad de acuerdo a la clasificación de la OMS en los pacientes con DMT2 de acuerdo al tiempo de diagnóstico (años) del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca

Obesidad	<10 años	≥10 años	p
Grado I (%)	9 (46.43%)	6 (66.66%)	0.360
Grado II (%)	13 (32.14%)	3 (33.33%)	0.363
Grado III (%)	6 (21.43%)	0 (0.00%)	-

De acuerdo al tipo de tratamiento hipoglucemiante prescrito, encontramos que los pacientes con menor tiempo de diagnóstico reciben en su mayoría metformina (60.7%), mientras que los pacientes con mayor tiempo de diagnóstico reciben en su mayoría metformina y glibenclamida (65.4%).

[Gráfica 10.2]



Gráfica 10.2. Porcentaje de pacientes con DMT2 que reciben metformina y metformina con glibenclamida, de acuerdo al tiempo de diagnóstico (años), del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca.

10.4. Resultados de acuerdo al índice de masa corporal del paciente

Se dividió a los pacientes en tres grupos de acuerdo al IMC de los pacientes: normopeso (IMC:22.1-24.9 kg/m²), sobrepeso (IMC: 25.9-29.9 kg/m²) y obesidad (IMC > 30 kg/m²). Con respecto a las características generales, hay diferencia significativa en cuanto al porcentaje de pacientes de género femenino y masculino, encontrándose una mayor proporción de mujeres con obesidad, y de sobrepeso para el género masculino. [Tabla 10.11]

Tabla 10.11. Características generales de acuerdo al IMC de los pacientes con DMT2 del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca

Características	Normopeso (n=10)	Sobrepeso (n=37)	Obesidad (n=41)	P valor
Edad (años)	54.9±9.3	56.2±11.8	53.8±11.4	0.655
Peso (kg)	53.1 (50.5,59.4)	66.9 (62.5,71.2)	84 (77.8,94.7)	*<0.001
Género				
Femenino (%)	8 (80.00%)	22 (59.5%)	33 (80.5%)	*<0.001
Masculino (%)	2 (20.00%)	15 (40.5%)	8 (19.5)	*0.006
Tiempo diagnóstico de la DMT2 (años)	12.00 (3.50,16.00)	6.00 (2.00,14.00)	4.00 (2.00,9.50)	0.412
Tiempo tratamiento de la DMT2 (años)	12.00 (3.50,16.00)	6.00 (2.00,14.00)	4.00 (2.00,9.50)	0.349

Los datos se presentan como media ± desviación estándar para datos con distribución normal o como mediana (percentiles 25 - 75) para datos con distribución no normal. * valores con significancia estadística (p<0.05)

Con respecto a las características clínicas y bioquímicas, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para ninguna de las variables. [Tabla 10.12]

Tabla 10.12. Características clínicas y bioquímicas de los pacientes con DMT2 del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca de acuerdo al IMC.

Características	Normopeso n=10 (9.90%)	Sobrepeso n=37 (36.6%)	Obesidad n= 41 (40.6)	p valor
Tensión arterial sistólica (mmHg)	120 (105,129)	120 (110,134)	122 (120,140)	0.064
Tensión arterial diastólica (mmHg)	72 (±9.8)	73 (±10.4)	78 (±10.1)	0.052
HbA1c (%)	8.1 (6.7,9.6)	7.8 (6.1,9.5)	6.8 (6.2,9.3)	0.623
Glucemia en ayuno (mg/dl)	210 (141,258)	137 (103,195)	142 (107,213)	0.139
Colesterol total (mg/dl)	180 (±25)	170 (±47)	174 (±36)	0.790
Colesterol HDL (mg/dl)	37 (33,42)	41 (34,47)	42 (36,46)	0.550
Colesterol LDL (mg/dl)	80 (±16)	95 (±37)	98 (±32)	0.604
Triglicéridos (mg/dl)	219 (107,366)	165 (124,238)	160 (125,225)	0.756

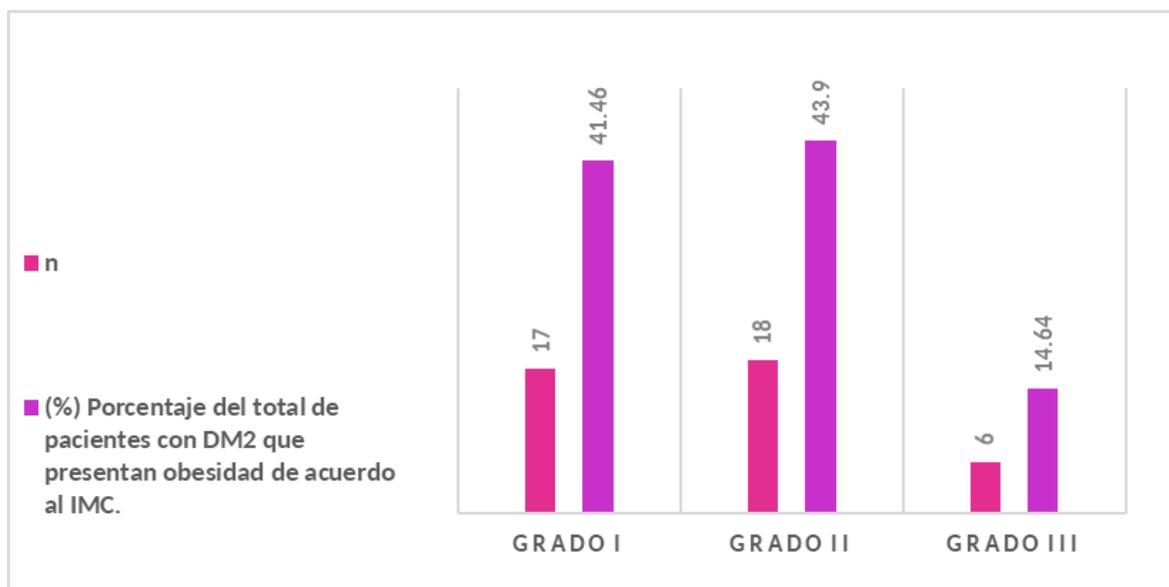
Los datos se presentan como media ± desviación estándar para datos con distribución normal o como mediana (percentiles 25 - 75) para datos con distribución no normal. * valores con significancia estadística (p<0.05)

En cuanto a las comorbilidades, tampoco se presentó una diferencia estadísticamente significativa para ninguna de ellas. Con respecto a las complicaciones asociadas a DMT2, no fue posible evaluar la diferencia para la presencia de retinopatía diabética o la presencia de ambas (retinopatía diabética y neuropatía diabética) ya que sólo se presentaba en un solo grupo, en el caso de retinopatía dicho paciente se encontraba en el grupo de normopeso, y para ambas se encuentra en los pacientes con obesidad, aunque se debe denotar que la mayor cantidad de complicaciones se encuentra en los pacientes que tienen obesidad. [Tabla 10.13]

Tabla 10.13. Comorbilidades en los pacientes con DMT2 de acuerdo al IMC al control de la glucemia del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca

Comorbilidad	Normopeso	Sobrepeso	Obesidad	p
Tensión arterial mal controlada (TAS: ≥ 140 mmHg, TAD: ≥ 90 mmHg)	0 (0.00%)	1 (2.70 %)	6 (14.63)	0.178
Hipercolesterolemia (≥ 200 mg/dl)	1 (10.00%)	4 (10.81%)	10 (24.39%)	0.487
Hipertrigliceridemia (≥ 150 mg/dl)	3 (30.00%)	11 (29.72%)	16 (39.02%)	0.917
Reacciones Adversas	1 (7.89%)	2 (6.77%)	2 (%)	0.743
Cáncer	0 (0.00%)	3 (8.47%)	3 (%)	0.543
Complicaciones DMT2				
Neuropatía diabética	0 (0.00%)	2 (5.40%)	2 (4.87%)	0.668
Retinopatía diabética	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (2.43%)	-
Ambas	1 (10.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	-

Clasificando a los pacientes por el grado de obesidad, el grupo donde se encuentran más pacientes son en obesidad grado II (43.9%) , seguido de obesidad grado I (41.46%); mientras que el grupo donde se encuentra la menor cantidad de pacientes es en obesidad grado III (14.64%). [Gráfica 10.3]



Gráfica 10.3. Grado de obesidad de acuerdo a la clasificación de la OMS en los pacientes DMT2 de acuerdo a la edad (años) del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca

10.5. Resultados de acuerdo al tratamiento hipoglucemiante prescrito

Se dividió a los pacientes en tres grupos de tratamiento para observar las diferencias entre cada alternativa-terapéutica de los cuales se tomaron en cuenta dos grupos: pacientes tratados con metformina y pacientes tratados con metformina y glibenclamida.

Se encontraron diferencias significativas sólo con respecto al tiempo de diagnóstico y tiempo de tratamiento, donde los pacientes con metformina y glibenclamida tenían cifras mayores en cada rubro.

Al comparar estos grupos, no hubo diferencias con respecto a edad, peso, género, IMC y obesidad. [Tabla 10.14]

Tabla 10.14. Características antropométricas de acuerdo al tratamiento hipoglucemiante prescrito de los pacientes con DMT2 del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca

Características	Tratamiento farmacológico (Hipoglucemiantes orales)		P valor
	Metformina (n=54)	Metformina/Glibenclamida (n=46)	
Edad (años)	55.37±11.75	54.17±11.15	0.605
Peso (kg)	77.1 (65.55,86.68)	71.00 (62.83,82.73)	0.200
Género			
Femenino (%)	44 (61.1%)	28 (38.9%)	0.389
Masculino (%)	15(45.5%)	18 (54.5%)	0.545
Tiempo diagnóstico de la DMT2 (años)	4.00 (1.00,8.00)	8.00 (4.00,16.00)	*<0.001
Tiempo tratamiento de la DMT2 (años)	4.00 (1.00,8.00)	7.50 (4.00,16.00)	*<0.001
Índice de Masa Corporal (kg/m²)	30.13 (26.14,35.3)	29.11 (25.67,34.52)	0.319
Obesidad (%)	25 (46.29%)	16 (34.78%)	0.358

Los datos se presentan como media ± desviación estándar para datos con distribución normal o como mediana (percentiles 25 – 75) para datos con distribución no normal. * valores con significancia estadística (p<0.05)

Con respecto a las características clínicas y bioquímicas hubo diferencia en la glucemia, la cual fue mayor en pacientes que recibían metformina y glibenclamida, con 186 mg/dl en comparación con 116 mg/dl de pacientes que sólo recibían metformina; para la HbA1c, se encontró que los pacientes que recibían metformina y glibenclamida el valor fue 8.7%, comparados a los pacientes con metformina de 6.4%. [Tabla 10.15]

Tabla 10.15. Características clínicas y bioquímicas de los pacientes con DMT2 del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca de acuerdo al tipo de tratamiento hipoglucemiante

Características	Tratamiento hipoglucemiante		p valor
	Metformina n=54 (54.00%)	Metformina/Glibenclamida n=46 (46.00%)	
Tensión arterial sistólica (mmHg)	120 (114,136)	121 (115,133)	0.921
Tensión arterial diastólica (mmHg)	77 (±10)	74 (±10)	0.178
HbA1c (%)	6.4 (5.9,8.1)	8.7 (7.5,10.5)	*<0.001
Glucemia en ayuno (mg/dl)	116 (103,172)	186 (135,219)	*<0.001
Colesterol total (mg/dl)	173.94 (±40.4)	171.95 (±37.73)	0.813
Colesterol HDL (mg/dl)	41 (35,48)	41 (34,44)	0.566
Colesterol LDL (mg/dl)	92.51 (±32.61)	99.69 (±31.34)	0.409
Triglicéridos (mg/dl)	198 (110,266)	147 (125,215)	0.358

Los datos se presentan como media ± desviación estándar para datos con distribución normal o como mediana (percentiles 25 - 75) para datos con distribución no normal. * valores con significancia estadística (p<0.05)

En la parte de las comorbilidades, se encontró que los pacientes con metformina en mayor cantidad tuvieron hipertensión arterial, obesidad, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y cáncer, aunque no es significativo ;mientras que los pacientes con metformina y glibenclamida hubo mayor cantidad de eventos adversos a los medicamentos; para las complicaciones asociadas a DMT2 no hubo diferencia entre ambos grupos. [Tabla 10.16]

Tabla 10.16. Comorbilidades en los pacientes con DMT2 por tipo de tratamiento hipoglucemiante del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca

Comorbilidad	Metformina	Metformina/Glibenclamida	p
Tensión arterial mal controlada (TAS: ≥ 140 mmHg, TAD: ≥ 90 mmHg)	9 (20.45%)	4 (10.00 %)	0.186
Obesidad (IMC ≥ 30 kg/m ²)	25 (52.08%)	16 (42.10%)	0.358
Hipercolesterolemia (≥ 200 mg/dl)	15 (25.42%)	6 (13.04%)	0.367
Hipertrigliceridemia (≥ 150 mg/dl)	34 (57.62%)	14 (30.43%)	0.060
Reacciones Adversas	3 (5.55%)	4 (8.88%)	0.519
Cáncer	7(13.21%)	2 (4.34%)	0.126
Complicaciones DMT2			
Neuropatía diabética	3 (5.55%)	4 (8.69%)	0.540
Retinopatía diabética	0 (0.00%)	1(2.17%)	-
Ambas	1 (1.85%)	1(2.17%)	0.909

Finalmente la obesidad fue dividida por grupos de acuerdo con la OMS [55], donde la mayor parte de pacientes que reciben metformina, tienen obesidad grado I, mientras que la mayor parte de pacientes que reciben metformina y glibenclamida, tienen obesidad grado II. [Tabla 10.17]

Tabla 10.17. Grado de obesidad de acuerdo a la clasificación de la OMS en los pacientes con DMT2 por tipo de tratamiento hipoglucemiante del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca

Obesidad	Metformina	Metformina/Glibenclamida	p
Grado I (%)	11 (44.00%)	6 (37.50%)	0.410
Grado II (%)	10 (40.00%)	8 (50.00%)	0.980
Grado III (%)	4 (16.00%)	2 (12.50%)	0.579

10.6. Resultados de acuerdo a la glucemia del paciente

Se dividió a los pacientes de acuerdo a las cifras de glucemia en ayuno: en glucemia controlada (<126 mg/dl) y glucemia mal controlada (≥ 126 mg/dl). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas con respecto a la edad, encontrando que los pacientes con glucemia controlada tenían mayor edad (58 ± 11.4 años) que los pacientes con glucemia mal controlada (53.1 ± 11.1). También se encontraron diferencia para el porcentaje de género femenino, donde predomina la cantidad de mujeres con glucemia mal controlada. En el resto de las variables no se encontraron diferencias significativas. [Tabla 10.18]

Tabla 10.18. Características antropométricas de acuerdo al control de la glucemia de los pacientes con DMT2 del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca

Características	Control de la glucemia		P valor
	Glucemia controlada (n=38)	Glucemia mal controlada (n=59)	
Edad (años)	58 \pm 11.4	53.1 \pm 11.1	*0.041
Peso (kg)	79.1 \pm 18.7	73.5 \pm 15.4	0.141
Género			
Femenino (%)	24 (63.2%)	43 (72.9%)	*0.028
Masculino (%)	14(36.8%)	16 (27.1%)	0.855
Tiempo diagnóstico de la DMT2 (años)	4.00 (1.80,8.00)	6.00 (3.00,14.00)	0.060
Tiempo tratamiento de la DMT2 (años)	4.00 (1.40,8.00)	6.00 (3.00,14.00)	0.073
Índice de Masa Corporal (kg/m²)	29.86 (26.6,35.2)	28.92 (25.7,35.1.)	0.318
Obesidad (%)	16 (42%)	24 (40.7%)	0.732

Los datos se presentan como media \pm desviación estándar para datos con distribución normal o como mediana (percentiles 25 - 75) para datos con distribución no normal. * valores con significancia estadística (p<0.05)

Para las características bioquímicas se encontraron diferencias para el % HbA1c (6.0% y 8.7 %, p<0.001), y la glucemia (103 mg/dl y 189 mg/dl, p<0.001). Para las variables relacionadas con el perfil lipídico, y la tensión arterial tanto sistólica como diastólica, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. [Tabla 10.19]

Tabla 10.19. Características clínicas y bioquímicas de los pacientes con DMT2 del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca de acuerdo al control de la glucemia

Características	Control de la glucemia		p valor
	Glucemia controlada n=38 (37.6%)	Glucemia mal controlada n=59 (58.4%)	
Tensión arterial sistólica (mmHg)	128 (118,139)	120 (113,130)	0.138
Tensión arterial diastólica (mmHg)	72 (70,80)	79 (70,82)	0.597
HbA1c (%)	6.0 (5.6-6.5)	8.7 (7.6-10.3)	*<0.001
Colesterol total (mg/dl)	172.6 (±39.9)	174.3 (±38.6)	0.843
Colesterol HDL (mg/dl)	42 (35,47)	41 (35,45)	0.443
Colesterol LDL (mg/dl)	102 (±35)	91.7 (±29.7)	0.238
Triglicéridos (mg/dl)	150 (106,206)	179 (129,251)	0.094

Los datos se presentan como media ± desviación estándar para datos con distribución normal o como mediana (percentiles 25 - 75) para datos con distribución no normal. * valores con significancia estadística (p<0.05)

Con respecto a las comorbilidades presentes en los pacientes, en ninguna se encontraron diferencias estadísticamente significativas. [Tabla 10.20]

Tabla 10.20. Comorbilidades en los pacientes con DMT2 de acuerdo al control de la glucemia del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca

Comorbilidad	Glucemia controlada	Glucemia mal controlada	p
Tensión arterial mal controlada (TAS: ≥ 140 mmHg, TAD: ≥ 90 mmHg)	7(18.42%)	6 (10.16 %)	0.159
Obesidad (IMC ≥ 30 kg/m ²)	16 (42.10%)	24 (40.67%)	0.732
Hipercolesterolemia (≥ 200 mg/dl)	9 (23.68%)	11 (18.64%)	0.506
Hipertrigliceridemia (≥ 150 mg/dl)	15 (39.47%)	30 (50.84%)	0.328
Reacciones Adversas	3 (7.89%)	4 (6.77%)	1.000
Cáncer	4(10.52%)	5 (8.47%)	0.734
Complicaciones DMT2			
Neuropatía diabética	3 (7.89%)	4 (6.77%)	1.000
Retinopatía diabética	0 (0.00%)	1(1.69%)	-
Ambas	1 (2.63%)	1(1.69%)	1.000

Con respecto al grado de obesidad y los pacientes, en ninguno de los grupos se encontraron diferencias estadísticamente significativas, aunque hay una mayor cantidad de pacientes con obesidad para los tres grupos para los pacientes que presentan glucemia mal controlada. [Tabla 10.21]

Tabla 10.21. Grado de obesidad de acuerdo a la clasificación de la OMS en los pacientes con DMT2 de acuerdo al control de la glucemia del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca

Obesidad	Glucemia controlada	Glucemia mal controlada	p
Grado I (%)	6 (37.50%)	10 (41.66%)	0.957
Grado II (%)	7 (43.75%)	11 (45.83%)	0.938
Grado III (%)	3 (18.75%)	3 (12.50%)	0.670

10.7. Resultados de acuerdo al control glucémico del paciente

Se dividió a los pacientes en dos grupos de acuerdo con el valor de HbA1c, considerando a los pacientes con buen control glucémico como aquellos con HbA1c <7%, mientras que se consideró un mal control glucémico a aquellos con HbA1c ≥ 7% [3,4]. En este apartado solo se tomaron en cuenta a pacientes que tuvieran medición de HbA1c en su expediente.

En las características antropométricas no hubo diferencias significativas en la edad, el peso, el género, el IMC y la obesidad. Se encontraron diferencias para el tiempo de diagnóstico, donde los pacientes con buen control glucémico fueron menores que los de mal control glucémico (mediana de 2 y 7 años, respectivamente, $p < 0.001$), y también para el tiempo de tratamiento, donde los pacientes con buen control glucémico fueron menores que los de mal control glucémico (mediana de 2 y 7 años, respectivamente, $p < 0.001$). [Tabla 10.22]

Tabla 10.22. Características generales de acuerdo al estado de control glucémico de los pacientes con DMT2 del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca

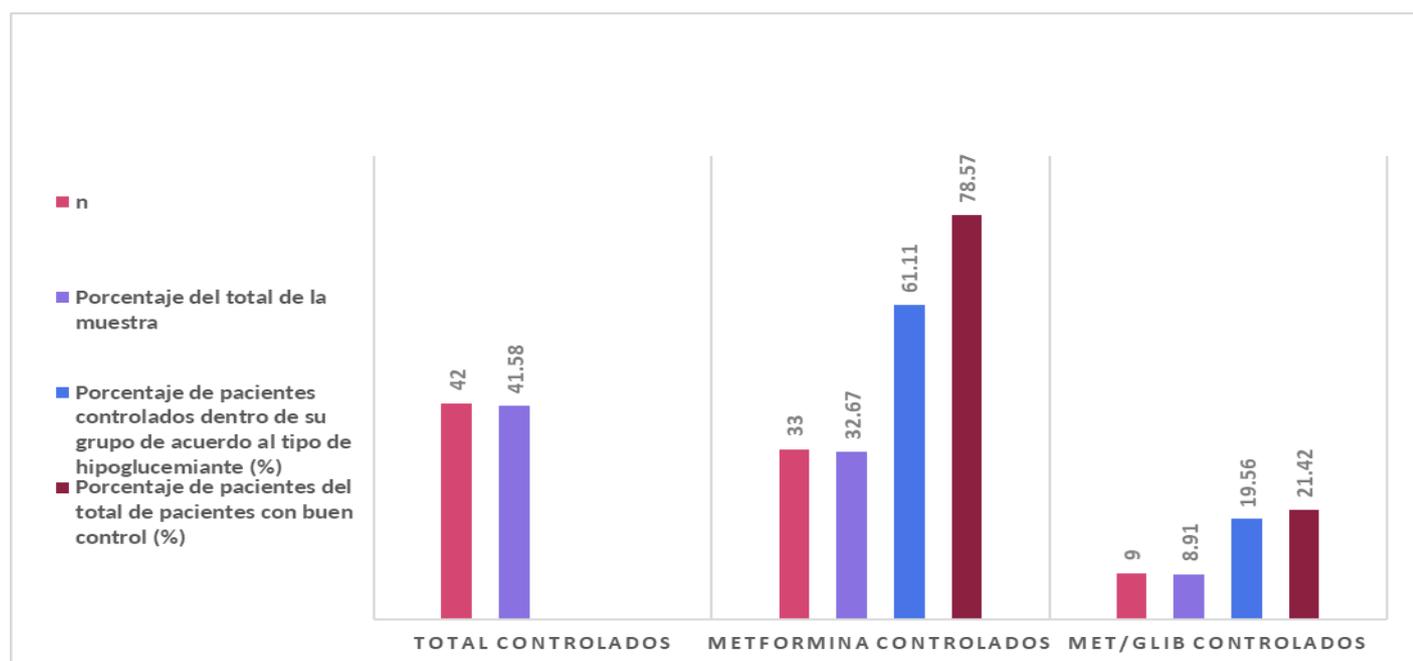
Características	Control Glucémico (HbA1c)		P valor
	Buen control glucémico (HbA1c <7%) (n=42)	Mal control glucémico (HbA1c ≥7%) (n=44)	
Edad (años)	56.91 ±12.85	52.11 ±9.73	0.054
Peso (kg)	75.4 (66.08,85.4)	71.2 (63.15-84.00)	0.393
Género			
Femenino (%)	23 (61.1%)	41(38.9%)	0.641
Masculino (%)	9(45.5%)	16(54.5%)	0.640
Tiempo diagnóstico de la DMT2 (años)	2.00 (1.00-6.25)	7.00 (4-15)	*<0.001
Tiempo tratamiento de la DMT2 (años)	2.00 (1.00-6.25)	7.00 (3.50-15)	*<0.001
Índice de Masa Corporal (kg/m ²)	29.99 (26.05-35.23)	28.92 (26.24-34.93)	0.614
Obesidad (%)	20 (52.6%)	17 (42.5%)	0.370

Los datos se presentan como media ± desviación estándar para datos con distribución normal o como mediana (percentiles 25 - 75) para datos con distribución no normal.

* valores con significancia estadística ($p < 0.05$)

Al considerar a los pacientes por tipo de tratamiento hipoglucemiante, de los 32 pacientes controlados (29.9%), 26 pacientes reciben metformina (24.3% del total de los pacientes del estudio); mientras que, si los comparamos dentro de su grupo, es decir de todos los pacientes que reciben metformina, el 44.1 % están controlados, y dentro de todos los controlados, son la mayoría (81.3%). En contraste, solo 6 de los 32 pacientes controlados reciben metformina y glibenclamida, 5.6% del total de pacientes estudiados, al 13.0% de todos los pacientes que reciben metformina y glibenclamida, y aporta el 18.8% de todos los pacientes controlados.

[Gráfica 10.4].



Gráfica 10.4. Porcentaje de pacientes con DMT2 general y por tipo de tratamiento hipoglucemiante que presentan un buen control glucémico del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca

Se encontró también que la gran mayoría de los individuos controlados son del grupo de los pacientes en monoterapia con metformina, y si comparamos por la cantidad de pacientes dentro de su grupo, al dividir 61.11% entre 19.56%, que los individuos con metformina se mantienen 3 veces más controlados que los individuos que reciben metformina + glibenclamida. [Tabla 10.23]

Tabla 10.23. Eficacia del tratamiento hipoglucemiante de los pacientes con DMT2 del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca.

	Metformina (A)	Metformina y Glibenclamida (B)
Pacientes que alcanzan HbA1c <7%	61.11%	19.56%
Comparación directa (A vs. B → HbA1c<7%)	61.11%/19.56%= 3.12	

Otras diferencias son el % HbA1c (6.2% y 9.3%, $p<0.001$), y la glucemia (107 mg/dl y 200 mg/dl, $p<0.001$).

No hubo diferencias significativas para los valores de tensión arterial sistólica; y diastólica, el colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL y triglicéridos. Tampoco hubo diferencia con respecto a las complicaciones asociadas a DMT2. [Tabla 10.24]

Tabla 10.24. Características clínicas y bioquímicas de los pacientes con DMT2 de acuerdo al estado de control glucémico del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca.

Características	Control glucémico		p valor
	Buen control glucémico (HbA1c<7%) n=42 (48.83%)	Mal control glucémico (HbA1≥7%) n=44 (51.16%)	
Tensión arterial sistólica (mmHg)	126.56 (±16)	124 (±16)	0.557
Tensión arterial diastólica (mmHg)	76 (±10)	75 (±11)	0.678
HbA1c (%)	6.2 (5.7,6.4)	9.3 (8.3,10.8)	*<0.001
Glucemia en ayuno (mg/dl)	107 (101,123)	200 (175,250)	*<0.001
Colesterol total (mg/dl)	168.76 (±38.31)	176.4 (±41.80)	0.401
Colesterol HDL (mg/dl)	41 (35,45)	41 (36,45)	0.892
Colesterol LDL (mg/dl)	94.02 (±34.64)	98.4 (±31.41)	0.638
Triglicéridos (mg/dl)	162 (108,205)	159 (126,248)	0.195

Los datos se presentan como media ± desviación estándar para datos con distribución normal o como mediana (percentiles 25 - 75) para datos con distribución no normal. * valores con significancia estadística ($p<0.05$)

A su vez, hubo más comorbilidades en los pacientes con mal control glucémico en todos los rubros: tensión arterial mal controlada, obesidad, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, reacciones adversas y cáncer.

[Tabla 10.25]

Tabla 10.25. Comorbilidades en los pacientes con DMT2 de acuerdo al estado de control glucémico del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca

Comorbilidades	Buen control glucémico (HbA1c<7%)	Mal control glucémico (HbA1≥7%)	p
Tensión arterial mal controlada (TAS: ≥140mmHg, TAD: ≥90mmHg)	8 (22.2%)	4(10.3%)	0.158
Obesidad (IMC≥30kg/m2)	16 (55.17%)	21 (42.85%)	0.370
Hipercolesterolemia (≥200mg/dl)	8 (21.1%)	9 (22.0%)	0.923
Hipertrigliceridemia (≥150 mg/dl)	20 (57.1%)	21 (56.8%)	0.974
Eventos Adversos	4 (9.8%)	3 (6.8%)	0.622
Cáncer	3 (7.1%)	4 (9.1%)	0.714
Complicaciones DMT2			
Neuropatía diabética	4 (9.52%)	3 (6.81%)	0.646
Retinopatía diabética	0 (0.00%)	1(2.27%)	-
Ambas	1 (2.38%)	1(2.27%)	0.973

Finalmente, al comparar la cantidad de pacientes con obesidad, el grupo de pacientes con mal control glucémico tuvo mayor número de obesos, y con mayor porcentaje de obesidad grado II, pero hay diferencias estadísticas. [Tabla 10.26]

Tabla 10.26. Grado de obesidad de acuerdo a la clasificación de la OMS en los pacientes con DMT2 por control glucémico del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca

Obesidad	Buen control glucémico	Mal control glucémico	p
Grado I (%)	8 (40.00%)	7 (41.17%)	0.691
Grado II (%)	9 (45.00%)	8(47.05%)	0.694
Grado III (%)	3 (15.00%)	2 (11.76%)	0.602

10.8. Resultados con respecto a la dosis prescrita y la concentración plasmática

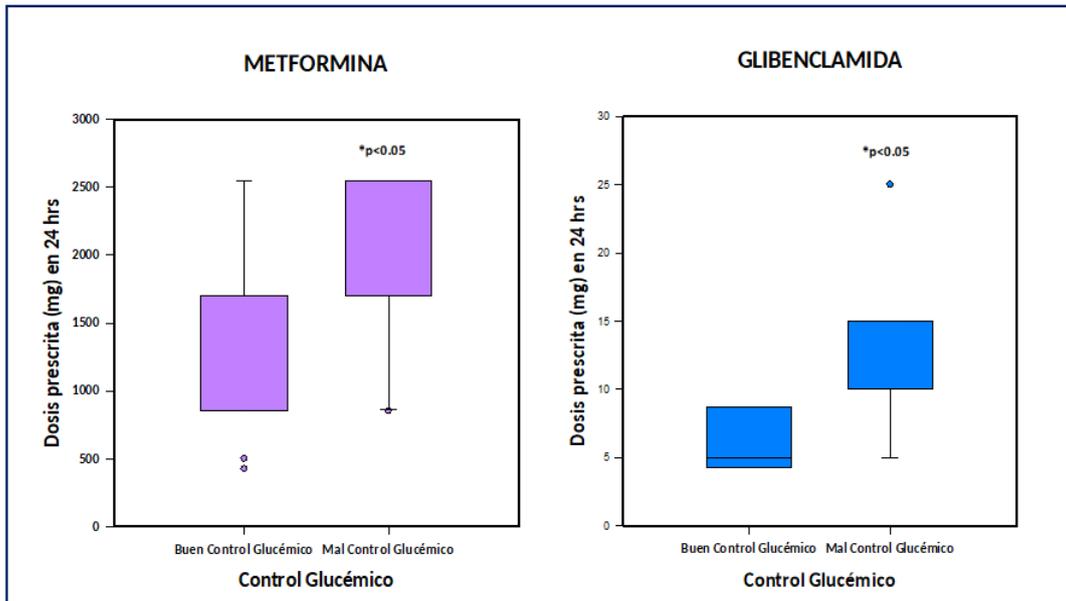
Respecto a las dosis preescritas de metformina y glibenclamida, no hubo diferencias por género para metformina ni para metformina + glibenclamida; sin embargo, si hubo diferencias significativas de la dosis prescrita de metformina al día, al dividir por tratamiento hipoglucemiante ($p=0.049$), con mayor dosis aquellos que recibían ambos fármacos ($p=0.004$). [Tabla 10.27]

Sin embargo al comparar entre los grupos de buen control glucémico y mal control glucémico tanto para la metformina ($p<0.001$), como la metformina + glibenclamida ($p=0.001$), si hubo diferencias significativas, dado que la dosis prescrita fue mayor en aquellos pacientes con mal control glucémico. En dicha gráfica [Gráfica 10.5] se hizo una comparación de las dosis que recibían los pacientes que están dentro del grupo de los bien controlados, y el grupo de los mal control glucémico, hallando que los pacientes con mal control recibían una dosis prescrita mayor en 24 horas que los pacientes con buen control glucémico; y que la diferencia es estadísticamente significativa ($p<0.05$). [Tabla 10.27]

Tabla 10.27. Dosis prescrita (mg/día) y concentración plasmática de metformina y glibenclamida (ng/ml) de los pacientes con DMT2 del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca

	Género		Tratamiento hipoglucemiante				Control glucémico		
	Femenino	Masculino	p	Metformina	Met/Glib	p	Buen control glucémico (HbA1c <7%)	Mal control glucémico (HbA1c ≥7%)	p
Metformina dosis prescrita (mg/día)	1700 (1000, 2550)	1700 (850, 2550)	0.459	1700 (850,1700)	1700 (1000,2550)	*0.049	1700 (850,1700)	2550 (1700, 2550)	*<0.001
Metformina dosis prescrita (mg/día) /peso del paciente (kg)	21.38 (15.26, 32.03)	24.35 (11.49, 28.49)	0.279	20.38 ±8.58	27.14 ±11.79	*0.004	19.76 ±8.97	28.19 ±10.80	*<0.001
Concentración plasmática Metformina (ng/ml)	526.334 (107.89, 933.35)	258.574 (129.16, 1000.50)	0.899	572.596 (115.20, 911.81)	268.72 (126.62, 1019.21)	0.690	526.33 (120.14, 915.36)	296.55 (136.53, 942.765)	0.722
Glibenclamida dosis prescrita (mg/día)	10 (5,15)	10 (5,15)	0.733	-	10 (5-15)	-	5 (4.25,8.75)	10 (10,15)	*0.001
Glibenclamida dosis prescrita (mg/día) /peso del paciente (kg)	0.156 ±0.081	0.145 ±0.077	0.689	-	0.153 ±0.079	-	0.089 ±0.063	0.172 ±0.073	*0.01
Concentración plasmática Glibenclamida (ng/ml)	19.114 (4.90, 96.48)	37.423 (16.14, 65.93)	0.472	-	31.891 (9.89, 73.73)	-	15.03 (3.63, 30.61)	42.74 (11.33, 113.02)	0.156

Los datos se presentan como media ± desviación estándar para datos con distribución normal o como mediana (percentiles 25 - 75) para datos con distribución no normal. * valores con significancia estadística (p<0.05)



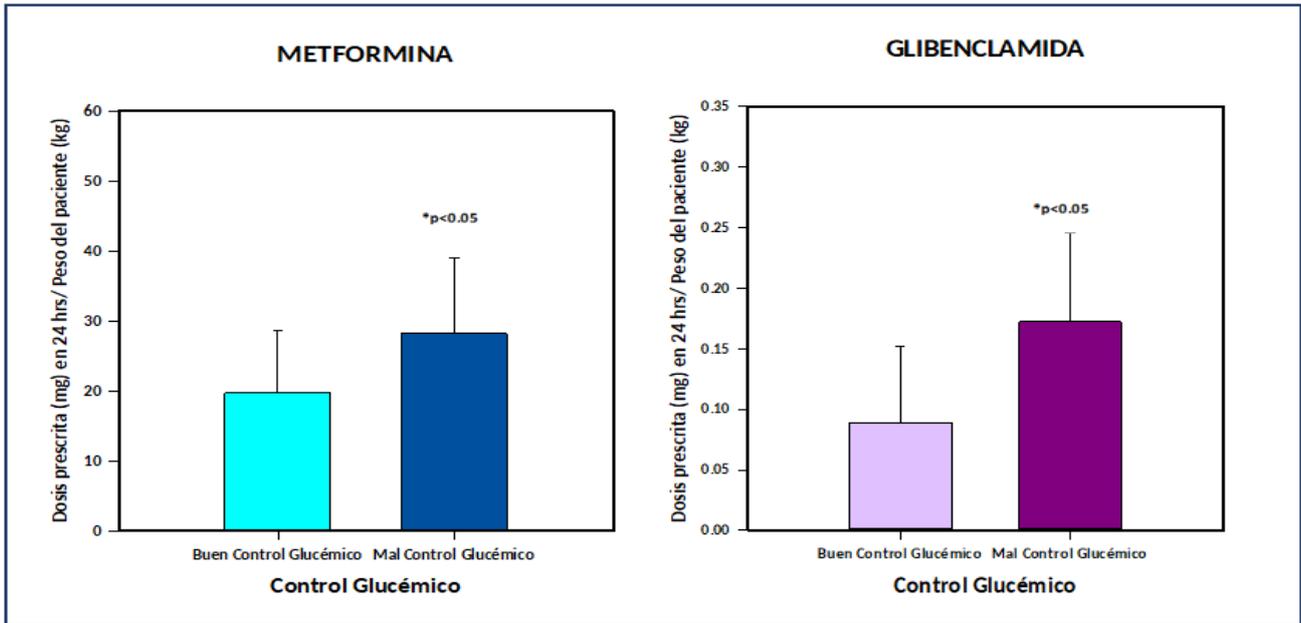
Los datos se presentan como media \pm desviación estándar para datos con distribución normal o como mediana (percentiles 25 - 75) para datos con distribución no normal.

* valores con significancia estadística ($p < 0.05$)

Gráfica 10.5. Dosis de metformina y glibenclamida prescrita en 24 hrs de acuerdo al control glucémico de los pacientes con DMT2 del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca

Al considerar la dosis prescrita en 24 horas dividida entre el peso (kg) de los pacientes, con respecto su género no hubo diferencia significativa, mientras que la diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0.05$) tanto para el tipo de terapia recibida, y para el control glucémico . [Gráfica 10.6] [Tabla 10.27]

Con respecto a la concentración plasmática de la metformina y la glibenclamida (ng/ml), no hubo diferencias significativas para género, para tratamiento hipoglucemiante y para control glucémico, pese a que se presentaron diferencias llamativas en la media de estos grupos. [Gráfica10.7] [Tabla 10.27]

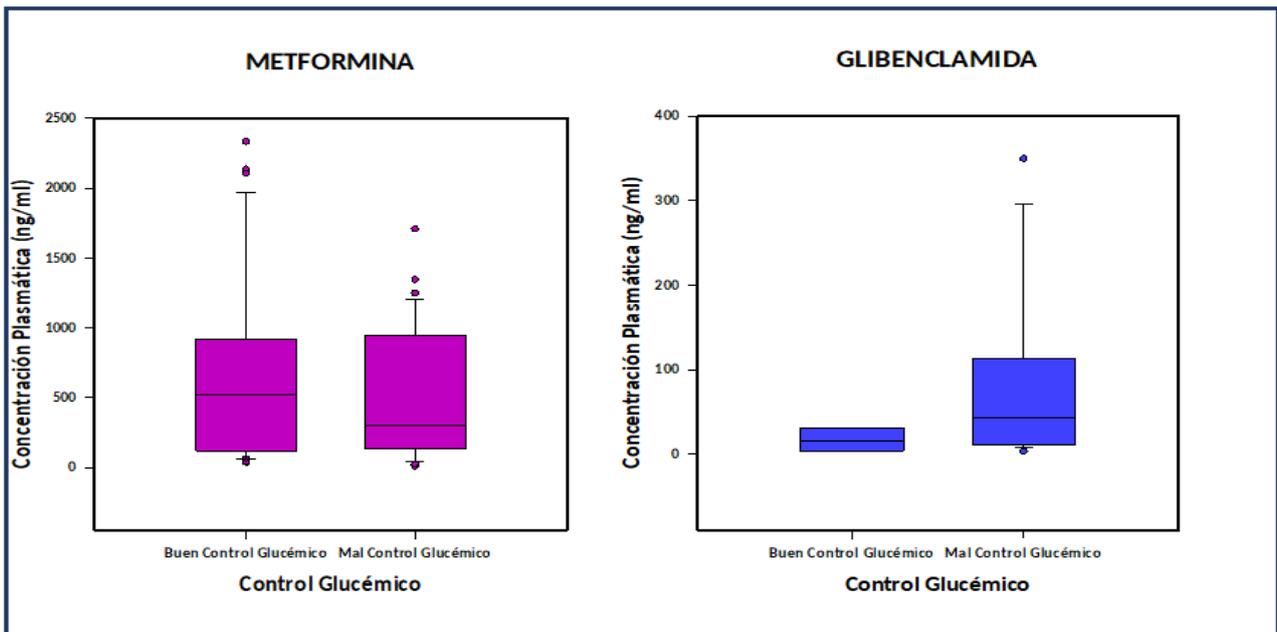


Los datos se presentan como media \pm desviación estándar para datos con distribución normal o como mediana (percentiles 25 - 75) para datos con distribución no normal.

* valores con significancia estadística ($p < 0.05$)

Gráfica 10.6. Dosis de metformina y glibenclamida prescrita en 24 hrs entre el peso (kg) de acuerdo al control glucémico de los pacientes con DMT2 del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca

Los datos se presentan como media \pm desviación estándar para datos con distribución normal o como mediana (percentiles 25 - 75) para datos con



distribución no normal.

Gráfica 10.7. Concentración plasmática (ng/dl) de metformina y glibenclamida de acuerdo al control glucémico de los pacientes con DMT2 del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca

10.9. Factores de riesgo (Análisis bivariado y multivariado)

Mediante OR, se determinó cuáles variables tenían riesgo para un mal control glucémico, de ellas fueron significativas el tipo de terapia recibida: monoterapia con metformina y terapia combinada con metformina y glibenclamida (OR=7.86, IC95%=2.97-20.78, $p<0.001$), así como el tiempo de diagnóstico (OR= 7.32, IC95%=1.92-27.9, $p=0.004$) y el tiempo de tratamiento (OR= 7.32, IC95%=1.92-27.9, $p=0.004$).

Las variables edad, género, eventos adversos, complicaciones asociadas a DMT2, obesidad, tensión arterial y hipertrigliceridemia no tuvieron significancia en el control glucémico ni se consideraron variables de relevancia clínica por el OR (OR<1, $p>0.05$). [Tabla 10.28]

Para el análisis multivariado, se seleccionaron aquellas variables con significancia estadística o clínica y tuvieran OR>1. De estos, la terapia hipoglucemiante (OR=10.321, IC95%: 3.116-34.181, $p<0.001$), el tiempo de diagnóstico (OR=6.058, IC95%: 1.34-27.39, $p=0.019$), el tiempo de tratamiento (OR=6.058, IC95%: 1.34-27.39, $p=0.019$) tuvieron significancia estadística y OR >1 y al final, la hipercolesterolemia (OR=1346, IC95%=0.341-5.316, $p=0.671$) y el cáncer (OR=1.062, IC95%: 0.144-7.832, $p=0.953$) aunque con OR>1, no son variables con significancia estadística. [Tabla 10.29]

Tabla 10.28. Análisis bivariado de acuerdo a las características, tipo de terapia y comorbilidades de los pacientes con DMT2 del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca

Factor	OR	IC 95%	p
Edad			
• < de 55 años	0.429	0.180-1.02	0.055
• > de 55 años			
Género			
• Femenino	0.938	0.365-2.41	0.893
• Masculino			
Tipo de terapia empleada			
• Monoterapia			
• Terapia Combinada	7.86	2.97-20.78	*<0.001
Eventos adversos			
• Presentes	0.677	0.142-3.226	0.624
• Ausentes			
Complicaciones DMT2			
• Presentes			
• Ausentes	0.949	0.254-3.55	0.938
Tiempo de Diagnóstico			
• <10 años			
• ≥10 años	7.32	1.92-27.9	*0.004
Tiempo de Tratamiento			
• <10 años			
• ≥10 años	7.32	1.92-27.9	*0.004
Obesidad			
• IMC <30			
• IMC ≥30	0.665	0.272-1.626	0.371
Hipercolesterolemia			
• Colesterol total <200mg/dl	1.055	0.360-3.09	0.923
• Colesterol total ≥200mg/dl			
Hipertrigliceridemia			
• <150mg/dl			
• ≥150mg/dl	0.984	0.387-2.503	0.974
Tensión Arterial			
• Controlada	0.400	0.109-1.466	0.167
• Mal controlada			
Cáncer			
• Presente	1.300	0.273-6.19	0.742
• Ausente			

* Se indica a aquellos valores con significancia estadística (p<0.05)

Tabla 10.29. Análisis multivariado de los eventos clínicamente significativos de los pacientes con DMT2 del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca

Factor	β	p	OR	IC 95%
Tiempo de diagnóstico	1.801	*0.019	6.058	1.340-27.39
• <10 años				
• \geq 10 años				
Tiempo de tratamiento	1.801	*0.019	6.058	1.340-27.39
• <10 años				
• \geq 10 años				
Terapia hipoglucemiante	2.334	*<0.001	10.32	3.116-34.181
• Monoterapia				
• Terapia Combinada				
Hipercolesterolemia	0.297	0.671	1.346	0.341-5.316
• <200mg/dl				
• \geq 200mg/dl				
Cáncer	0.060	0.953	1.062	0.144-7.832
• <150mg/dl				
• \geq 150mg/dl				

* Se indica a aquellos valores con significancia estadística (p<0.05)

11. DISCUSIÓN

Actualmente la DMT2 se considera una epidemia a nivel mundial y México se encuentra en los primeros diez países con mayor cantidad de pacientes con diabetes de acuerdo al panorama internacional. Las guías indican que para considerar a un paciente con DMT2 en un buen estado de control metabólico, el paciente debe encontrarse dentro las metas establecidas tanto por la ADA, la GPC y la NOM. A su vez, indican que, para lograr alcanzar dichas metas, es necesario en aquellos pacientes en quienes los cambios en el estilo de vida no sean suficientes, el uso de la terapia farmacológica coadyuvante.

Hablar de control metabólico en los pacientes con DMT2 es mencionar de múltiples factores involucrados en el desarrollo de la enfermedad: genéticos, ambientales, socioeconómicos, la edad, el IMC, el perfil lipídico, el tiempo de evolución de la enfermedad, antecedentes familiares, comorbilidades asociadas, la dieta, también deben ser considerados para evaluar de manera integral al paciente con DMT2, y llevar al paciente a un adecuado estado de control metabólico.

La prevalencia de DMT2 en nuestro país es elevada: 10.3% de los encuestados dijo haber sido diagnosticado con esta enfermedad de acuerdo a la ENSANUT 2018 [5], esto se asemeja a países como España 14%, mientras que en Europa es 5% de acuerdo con Arrieta y cols. [60], y en la India es 8.2% para su población urbana y 2.4% para su población rural, según Agrawal y cols. [61], mientras que, en nuestro país, la prevalencia de la enfermedad no difiere de manera significativa con estas poblaciones.

Conforme a los hallazgos de este estudio, tenemos que:

a) Género

Con respecto al género de los pacientes con DMT2, el 68.2% del total son mujeres y 31.8% son hombres. Del total de las mujeres de este estudio, 61.1% tuvieron control adecuado de la glucemia y de los hombres 45%;

sin embargo, al someter el género al modelo bivariado, no influye en el control glucémico. La diferencia con respecto a la cantidad de hombres y mujeres es semejante a lo estudiado por Cuautle-Rodríguez et al. [62] en la Ciudad de México.

b) Edad

La media de edad en el estudio fue 55 años. Al separar por el tratamiento hipoglucemiante recibido no hubo diferencias entre ambos grupos; por otro lado, al tomar en cuenta el control glucémico de los pacientes, encontramos que aquellos con mal control glucémico, tenían menor edad, aunque la diferencia no fue significativa, en comparación a los de buen control; así como mejores cifras de glucemia en ayuno, pero al dividir por grupos de edad en menores de 55 años, es visible que la diferencia no es significativa y que la edad en este grupo no tiene influencia en el control glucémico. Los datos con respecto a la edad se asemejan a los de otros estudios [37,63,64,65], aunque otros han encontrado que la media de edad fue 60-65 años. [6,62,66]

c) Índice de Masa Corporal

Mientras la media de los pacientes se encontró con sobrepeso, la mayor cantidad se encontró en el grupo de obesidad, donde predominan aquellos con obesidad grado II (43.9%).

Al comparar por tratamiento, aquellos pacientes que recibían metformina, la media se encontró dentro del grupo de obesidad, mientras que aquellos con metformina y glibenclamida se encontraron en sobrepeso, y al comparar con Garber y cols. [67], los pacientes con metformina, y los que recibían metformina y gliburida tenían obesidad; sin embargo, en este estudio a pesar de esta diferencia de medias, no fueron significativas.

Los pacientes del grupo con adecuado control glucémico tienen parámetros como obesidad, en comparación a los que tienen mal control que tienen sobrepeso, sin embargo, la diferencia tampoco fue significativa. Estos resultados fueron distintos a los hallados en México por Rodríguez-Rivera et al. [68], donde la mediana ubicó a ambos grupos de tratamiento en el sobrepeso, pero si podía apreciarse que los pacientes que recibían

terapia combinada tenían menor IMC que los pacientes que solo recibían metformina, semejante a lo encontrado en este estudio. En el resto de las variables empleadas en el análisis, no se encontró diferencias estadísticamente significativas.

La asociación del IMC con la DMT2 se ha estudiado de manera amplia, y se ha demostrado que a mayor prevalencia de obesidad hay mayor riesgo de esta enfermedad. Sin embargo, lo que podría explicar esta diferencia es que el envejecimiento, la disminución de la actividad física, o el uso de fármacos asociados, han permitido la disminución en el IMC [69], o también considerar que los pacientes con politerapia, tienen mayor tiempo de diagnóstico y tratamiento, y en ellos las medidas para pérdida de peso son de evolución más larga.

d) Tensión arterial

En este estudio la media de los pacientes los ubica en cifras dentro de los parámetros normales, con tres cuartas partes de los pacientes en cifras que se consideran control de la tensión arterial, estos datos coinciden con lo hallado en Perú [66], donde también la mayor parte de los individuos tenía adecuado control de la TA, no encontrando diferencia entre pacientes con metformina y aquellos con metformina y glibenclamida, y también coincide con otro estudio [62]; por otro lado, aunque no fue estadísticamente significativo, la mayor parte de pacientes con inadecuado control de TA se encuentran en aquellos que presentar obesidad. Los pacientes con buen control glucémico tienen cifras más elevadas de tensión arterial sistólica en comparación a los mal controlados, siendo esta la diferencia más significativa en relación a este parámetro.

e) Complicaciones asociadas a DMT2

La mayoría de los pacientes de este estudio no tuvo adecuada valoración de las complicaciones asociadas a DMT2, o diagnóstico establecido de las mismas, por lo que solo el 11.2% tuvo una complicación claramente descrita o reportada en su expediente. De estas complicaciones, la más frecuente es la neuropatía diabética, que se presenta en el 70% de los pacientes con una complicación diagnosticada. De acuerdo a Huang et al. [70], más frecuentes en los Estados Unidos son las complicaciones macrovasculares y cardiovasculares,

seguidas de la hipoglucemia y enfermedades oculares; sin embargo, en este estudio, la hipoglucemia se detectó sólo en dos pacientes, lo que puede sugerir subdiagnóstico, misma situación para la retinopatía diabética, debido a que solo tres pacientes tenían valoración un oftalmólogo para descartar complicaciones en el fondo de ojo.

Sin embargo, dichos hallazgos son compatibles con lo hallado en México [62], donde también la complicación con mayor frecuencia fue la neuropatía diabética. También se tomó en cuenta la presencia de cáncer de cualquier tipo en el paciente, sin embargo, esta variable no fue significativa con respecto al control de la DMT2 en ninguno de los grupos analizados.

f) HbA1c y glucemia

Con respecto a las cifras de HbA1c y de glucemia, la media para los pacientes del estudio fue 7.4%, mientras que para la glucemia fue de 141 mg/dl, lo que ubica a la mayor parte de los pacientes con inadecuado control glucémico. Más adelante se menciona la comparación con respecto al tratamiento hipoglucemiante recibido, coincidiendo con valores reportados.

Para la glucemia, se encontró que los pacientes con glucemia mal controlada tenían una mayor cantidad de individuos para todas las comorbilidades enlistadas, aunque al comparar con el grupo de la glucemia controlada, ninguna de las diferencias fue estadísticamente significativas. [62,68,71]

g) Perfil lipídico

En el perfil lipídico, los pacientes tuvieron valores de colesterol total, C-HDL y C-LDL dentro de parámetros de control, aunque el C-HDL tuvo valores por debajo de lo recomendado en DMT2; a pesar de que los pacientes mantienen un buen perfil con respecto al colesterol total, aunque en el grupo con control inadecuado la cifra de colesterol total fue menor; sin embargo, el C-HDL era menor en el grupo de pacientes controlados, sin ser significativo. Por otro lado, al dividir por grupos de edad, la diferencia fue estadísticamente significativa,

demostrando que los pacientes que presentan mejores cifras son los pacientes ≥ 55 años; y con respecto al tipo de tratamiento hipoglucemiante, tuvieron cifras menores los pacientes con metformina y glibenclamida, aunque la diferencia no es significativa.

Al realizar el análisis bivariado, el hipercolesterolemia mostró 5.5% de riesgo en pacientes no controlados, por lo que se consideró como variante de relevancia clínica y se incorporó en el modelo multivariado aún sin significancia estadística. En el modelo multivariado, su OR=1.34, indica que el hipercolesterolemia puede influir en el control del paciente diabético, aunque no fue significativo.

Las cifras encontradas son semejantes a las halladas el estudio ESD-2 [60], en Madrid, y con respecto a las cifras en pacientes con adecuado control y pacientes con inadecuado control difiere con los hallazgos de Pérez y cols. [72] en el estudio DIABES, donde los pacientes con HbA1c $> 7\%$ tuvieron cifras más elevadas de colesterol total. Estos hallazgos difieren en el caso de la trigliceridemia, dado que la mayoría de los pacientes tuvieron hipertrigliceridemia en comparación a hipercolesterolemia, donde difiere con lo hallado para los Estados Unidos [73], donde predomina el hipercolesterolemia sobre la hipertrigliceridemia, pero los pacientes con metformina tuvieron cifras de triglicéridos más elevadas que los de metformina y glibenclamida.

También podemos ver que los pacientes con buen control glucémico tuvieron cifras más elevadas de triglicéridos que los de control inadecuado. Sin embargo, el análisis bivariado no mostró relevancia clínica, ni significancia estadística. La hipertrigliceridemia en pacientes diabéticos ya ha sido descrita en otros estudios. [68,72,74]

h) Tiempo de diagnóstico y tiempo de tratamiento

Con respecto al tiempo de diagnóstico y de tratamiento, la mayor parte de pacientes comenzó con el tratamiento farmacológico desde el momento del diagnóstico, ya que los valores obtenidos de ambos rubros no fueron distintos entre sí. Con respecto a la edad, los pacientes con ≥ 55 años tenían mayor tiempo de diagnóstico y mayor tiempo de tratamiento, siendo esta diferencia estadísticamente significativa; por otro

lado, con para el control glucémico, los pacientes con mayor tiempo de evolución de la enfermedad estaban peor controlados en las cifras de HbA1c en comparación con los de tiempo de diagnóstico más reciente, independientemente del tratamiento que usaban, o de las otras variables. Al someter el tiempo de diagnóstico y de tratamiento al modelo multivariado, los pacientes con tiempo de evolución mayor de diez años, el control era peor, y dado su significancia estadística, se considera el segundo en influencia para el control de los pacientes en las variables de los análisis univariado y multivariado. Esto coincide con lo descrito [72,75,76] , donde los pacientes con peor control glucémico, tenían mayor tiempo de evolución, independientemente de si recibían dosis altas de hipoglucemiantes o de insulina, o si las usaban en conjunto.

i) Tipo de prescripción empleada

Con respecto al tipo de prescripción, los pacientes con metformina de manera exclusiva, tenían mejor control que los de terapia combinada metformina y glibenclamida, siendo esta diferencia la más significativa al someterla al análisis bivariado y al multivariado. Podemos ver que para la HbA1c la mediana fue 6.4% para pacientes con metformina, mientras que los metformina y glibenclamida fue 8.7%, mientras que la glucemia la mediana fue 116 mg/dl y 186 mg/dl, respectivamente. Por otro lado, el porcentaje de pacientes controlados fue más del 60% con metformina, en contraste con metformina y glibenclamida, cuyo porcentaje fue 19.56%, lo que indica que una quinta parte de este grupo está controlada.

Este es uno de los puntos que más interés despiertan de este trabajo, ya que el incremento de los fármacos empleados busca que los pacientes lleguen a las metas establecidas para considerarlos con control adecuado, de acuerdo a las guías. También se pudo ver que los pacientes con mal control tuvieron mayor cantidad de dosis prescrita en 24 h en ambos hipoglucemiantes, en comparación con los bien controlados, esto se puede explicar debido a que en los pacientes con DMT2 siempre hay una combinación de resistencia y un déficit de secreción de insulina, que es progresiva y lleva a la desaparición de la función de las células beta pancreáticas, lo que lleva a modificar el tratamiento de acuerdo al mecanismo que cause hiperglucemia, lo que lleva a modificar la terapia recibida por los pacientes para lograr los objetivos glucémicos en cada paciente. [77]

j) Concentración plasmática de metformina y glibenclamida.

Al comparar las concentraciones plasmáticas metformina y de glibenclamida en los pacientes, no hubo diferencias en ningún grupo ni por género, ni por tipo de tratamiento hipoglucemiante, ni por control glucémico para la concentración plasmática obtenida, al igual que los pacientes con metformina y glibenclamida, tenían prescritas dosis mayores que los pacientes con metformina, y los pacientes con buen control glucémico tenían mayor concentración plasmática en comparación con los de mal control.

Este hallazgo sugiere que la falla del control glucémico no es por la concentración plasmática de los fármacos, sino por otros factores como el deterioro progresivo del paciente, ya que es probable que el control glucémico se vuelva más complicado conforme pasa el tiempo, independientemente del aumento de intensidad de la terapia [76]. Sin embargo, podría ser necesario expandir este estudio, para ver si esta tendencia se conserva.

Otro punto importante al respecto es que en pacientes con registro de que tenían prescrita únicamente metformina dicho por ellos o por el expediente, al medir la concentración plasmática de ambos fármacos hubo algunos pacientes con glibenclamida plasmática, lo que podría indicar que los pacientes desconocían su prescripción real o cuáles hipoglucemiantes reciben, o hay un error en el registro de los fármacos recibidos por estos pacientes. Estos pacientes tuvieron que ser eliminados del estudio para evitar sesgos y confusiones, pero se considera que es un reflejo de la situación de muchos pacientes diabéticos a nivel nacional.

k) Eficacia (Eficiencia)

En este estudio se definió como eficacia terapéutica (eficiencia) que el paciente tuviera cifras de HbA1c <7%; respecto a ello, poco más de dos quintas partes de la población estudiada tuvo buen control glucémico

Si bien es cierto que el porcentaje de controlados es mayor que lo reportado en estadísticas a nivel nacional, consideramos que no es una cifra adecuada para la importancia de la DM2, en especial dado su impacto en la población. En este aspecto más de tres quintas partes de la población de este estudio que recibe metformina

están controladas, mientras que la población que recibe metformina y glibenclamida no llega a ser una quinta parte.

Por otro lado, al comparar la proporción de individuos controlados con metformina con respecto a los individuos controlados con metformina + glibenclamida, hay 3.12 veces más la probabilidad de tener buen control glucémico si el paciente está entre los que reciben terapia hipoglucemiante con metformina.

Esto puede estar explicado con las otras variables contempladas: los individuos con metformina y glibenclamida tenían mayor tiempo de diagnóstico y de tratamiento, así como mayor porcentaje de individuos con comorbilidades asociadas, lo que implica que es el deterioro progresivo podría ser la causa de esto; sin embargo, no podemos dejar de mencionar el impacto de la terapia empleada, que se demostró por los análisis bivariado y multivariado. Resulta un punto interés dado que, si se analiza a un paciente que solo recibe metformina, podría hablarnos de que tiene menor tiempo de diagnóstico, menos comorbilidades, y mejor control de la glucemia, lo que daría pauta para mantener al paciente en ese estado y prevenir el deterioro progresivo de su estado de salud.

Finalmente, al valorar cuantos pacientes tiene adecuado control de las principales variables consideradas en el manejo integral del paciente, es alarmante observar que ningún paciente de este estudio tuvo de manera completa lo siguiente, que se indica tanto en las guías de la ADA y la GPC: IMC <25, HbA1c<7.0%, Colesterol total <200mg/dl, C-LDL <100 mg/dl, C-HDL > 50 mg/dl en mujeres y >40 mg/dl en mujeres, tensión arterial sistólica <140 mmHg y tensión arterial diastólica < 90 mmHg.

Aunque estas variables no tuvieron relevancia clínica o significancia estadística, se puede observar que todas ellas tienden a ser factores de riesgo para el control inadecuado de la DMT2. Lo hallado en esta población contrasta con lo que se encontró en Madrid [72], y en los Estados Unidos [75,76] donde se reporta que entre el 20% al 30% de los individuos poseen evaluación integral y adecuado control. Esto podría explicarse debido a que muchos pacientes no tienen expedientes completos con esos datos, lo que puede limitar este análisis;

sin embargo, es importante recalcar que las valoraciones deben estar presentes en el manejo del paciente con DMT2 como parte del tratamiento de todas las comorbilidades asociadas.

12. CONCLUSIONES

- Los pacientes con DMT2 de este estudio tienden al inadecuado control glucémico conforme pasa el tiempo de diagnóstico y de tratamiento de la enfermedad, así como también a presentar menor control de la glucemia en ayuno a mayor edad.
- Los pacientes tratados con metformina tienen mayor probabilidad (3.12) de tener buen control glucémico en comparación a aquellos que reciben metformina y glibenclamida.
- A pesar de que los pacientes reciben tratamiento con metformina y glibenclamida, e incluso a dosis mayores; no se logra que la mayor parte de estos pacientes lleguen al control glucémico, por lo tanto, no se cumple con la eficacia terapéutica con este tipo de prescripción.
- Al comparar la concentración plasmática de metformina y glibenclamida entre los pacientes por el control glucémico (HbA1c <7%), no hubo diferencias para ninguno de estos dos grupos, por lo que es necesario considerar otras variables o condiciones del paciente para evaluar la influencia que ejercen en el control glucémico de los pacientes y, por ende, la eficacia terapéutica.
- La concentración plasmática de fármacos no está asociada a la eficacia terapéutica.

13. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

- Al tratarse de un estudio transversal, solo se realiza una medida con respecto al tiempo; por lo cual es imposible describir si los pacientes están controlados constantemente en la evolución de la enfermedad, se requieren múltiples mediciones y comparaciones.
- El uso de los términos de eficacia y efectividad de manera indistinta por la literatura médica y también en el campo, puede prestar a confusiones al respecto. En este trabajo, se decidió mantener el término de eficacia terapéutica, debido a su manejo habitual y a la mejor comprensión al respecto en la práctica médica.
- El uso del término “hipoglucemiantes orales” para definir a la metformina, se mantiene pese a que ésta no es un hipoglucemiante, si no un antihiperlicemiante, debido a la agrupación que tiende a hacerse de este fármaco dentro de este grupo.
- Debido a falta de presupuesto fue necesario retirar el cálculo del péptido C, insulinemia, limitando que dichos componentes se involucraran en la investigación.
- El reclutamiento de los pacientes fue a partir de pacientes de los diferentes servicios del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca, por lo que muchos de ellos no tenían datos en su expediente para los análisis de las variables de interés de este estudio, lo que puede influir en sus resultados. La fiabilidad de los datos es dependiente de la fiabilidad de los expedientes por los médicos tratantes del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca.
- Debido a que el Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca es un hospital de tercer nivel de atención, muchos de los pacientes llevan el control de la DMT2 en centros de salud o en hospitales considerados de segundo nivel, así que no tienen el manejo integral de la enfermedad en el hospital.
- Algunos pacientes no tenían del todo claro su prescripción, por lo tanto, se escogió el fármaco que estaba indicado en el expediente, a pesar de diferir con lo que se obtuvo en la entrevista realizada al paciente.

- En las prescripciones analizadas, no se encontró ningún paciente que recibiera de manera exclusiva glibenclamida en el tratamiento de la DMT2, por lo cual este grupo no fue considerado dentro del análisis estadístico.
- No se tomó en cuenta el uso de fármacos como estatinas, antihipertensivos u otros que puedan influir en el control adecuado e integral del paciente con DMT2.
- El reclutamiento de pacientes finalizó cuando por condiciones propias a la sede, no fue posible obtener más pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión, exclusión y expulsión que recibieran tratamiento en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca.

14. BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud. Diabetes Mellitus. Temas de Salud. [Online].; 2016 [cited 2020 Enero 06]. Available from: [https://www.who.int/topics/diabetes_mellitus/es/].
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. [Online].; 2019. Available from: [<http://www.diabetesatlas.org>].
3. Instituto Mexicano del Seguro Social. Tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2 en el primer nivel de atención. [Online].; 08/07/2014 [cited 2020 enero 11]. Available from: [<http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/catalogoMaestroGPC.html>].
4. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. Standards of Medical Care-2020. Diabetes Care. 2020; 43(Suppl.1): p. S14-S31.
5. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018. Presentación de Resultados. [Online]. [cited 2020 enero 13]. Available from: [https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2018/doctos/informes/ensanut_2018_presentacion_resultados.pdf].
6. Rojas-Martínez R, Basto-Abreu A, Aguilar Salinas C, Zarate-Rojas E, Villalpando S, Barrientos-Gutiérrez T. Prevalencia de diabetes por diagnóstico médico previo en México. Salud Pública Mex. 2018; 60: p. 224-232.
7. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Evidencia para la política pública en salud. Diabetes en adultos: urgente mejorar la atención y el control. [Online]. [cited 2020 enero 13]. Available from: [https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2012/doctos/analiticos/Calid_ProceDiabet.pdf].
8. Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-2010. Para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento y control de la Diabetes Mellitus...
9. PROYECTO de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-015-SSA2-2018. Para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento y control de la Diabetes Mellitus.
10. Instituto Nacional de Geografía y Estadística. Defunciones por Diabetes Mellitus por Entidad federativa de residencia habitual de la persona fallecida. Grupo quinquenal de la edad. [Online].; 2019 [cited 2020 enero 13]. Available from: [https://www.inegi.org.mx/app/tabulados/interactivos/default?px=Mortalidad_04&bd=Mortalidad].
11. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016. Informe final de resultados. Capítulo 5: Resultados. 2016; p. 46-63.
12. Pérez F. Epidemiología y fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2. Rev Med Clin. 2009; 20(5): p. 565-71.
13. Cervantes-Villagrana , RD; Presno-Bernal, JM. Fisiopatología de la Diabetes y los mecanismos de muerte de las células B pancreáticas. Revista de Endocrinología y Nutrición. 2013; 21(3): p. 98-106.
14. Cruz M, García-Mena J, López-Orduña E, Valladeres A, Sánchez R, Wachter-Rodarte N, et al. Genes candidatos como posibles marcadores de susceptibilidad a diabetes tipo 2. REB. 2005; 24(3).
15. Wiebe J, Wagner A, Novoa Mogollón F. Genética de la diabetes mellitus. Nefrología. 2011; 2(1): p. 111-119.
16. A D. Marcadores bioquímicos emergentes relacionados con diabetes mellitus tipo 2 (Doctoral dissertation, Universitat Rovira i Virgili). [Online].; 2015 [cited 2020 febrero 15]. Available from: [<https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=114392&orden=0&info=link>].
17. Gil-Velázquez L, Sil-Acosta M, Domínguez-Sánchez E, Torres-Arreola L, Medina-Chávez J. Guía de práctica clínica: Diagnóstico y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013; 51(1): p. 104-19.

18. Mediavilla Bravo J. Guías clínicas diabetes melitus. Guías clínicas Semergen. 2015; p. 55.
19. Flores Ramírez J, Aguilar Rebolledo F. Diabetes Mellitus y sus complicaciones. La epidemiología, las manifestaciones clínicas de la diabetes tipo 1 y 2. Diabetes gestacional. Parte 1. *Plast & Rest Neurol*. 2006; 5(2): p. 139-151.
20. American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets. Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020; 43(Suppl.1): p. S66-S76.
21. Rewers A. Chapter 17: Acute metabolic complications in diabetes. In National Institutes of Health. NIH Pub 17-1468. 3rd ed.; 2017. p. 17-1.
22. American Diabetes Association. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management. Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020; 43(Suppl.1): p. S98-S110.
23. American Diabetes Association. 11. Microvascular Complications and Foot Care. Standards of Medical Care-2020. *Diabetes Care* 2020. 2020; 43(Suppl.1): p. S135-S151.
24. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment. Standards of Medical in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020; 43(Suppl.1): p. S98-S110.
25. Ortega-Millán C. Metformina (primer escalón terapéutico): titulación de la dosis. *Diabetes Práctica*. 2003; 34: p. 3-10.
26. Castro-Martínez M, Castillo-Anaya V, Ochoa-Aguilar A, Godínez-Gutiérrez S. La metformina y sus aplicaciones actuales en la clínica. *Med Int Méx*. 2014; 30: p. 562-574.
27. Crespo Herrera S. Metformina, a 50 años de su uso: Eficacia, tolerancia, seguridad y nuevas indicaciones. *Revista Científica Ciencia Médica*. 2009; 12(2): p. 23-25.
28. Gaochao Z, Myers R, Li Y, Chen Y, Shen X, Fenyk-Melody J, et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest*. 2001; 108(8): p. 1167-1174.
29. Álvarez Torices J. El principio de las sulfonilureas. *Diabetes Práctica, Diabetes*. 2013; 4(1): p. 42.
30. Wang B, Wang J, Huang S, Su H, Zhou S. Genetic polymorphism of the human cytochrome P450 2C9 gene and its clinical significance. *Current drug metabolism*. 2009; 10(7): p. 781-834.
31. Chong E, Novey W. Diabetes mellitus tipo 2: Hipoglicemiantes orales. *Revista Médico Científica*. 2002; 15(1): p. 38-42.
32. Rodríguez-Rivera N, Cuautle-Rodríguez P, & Molina-Guarneros J. Hipoglucemiantes orales para el tratamiento de Diabetes Mellitus tipo 2: uso y regulación en México. *Revista del Hospital Juárez de México*. 2017; 84(4): p. 203-211.
33. Sánchez L. Sulfonilureas en el tratamiento del paciente con diabetes mellitus tipo 2. *Endocrinología y Nutrición*. 2008; 55: p. 17-25.
34. Alemán Sánchez J, Álvarez Guisasola F. Seguridad de las sulfonilureas. *Diabetes Práctica*. 2017; 08(Supl Extr 2): p. 1-32.
35. Holstein A, Beil W, & Kovacs P. CYP2C metabolism of oral antiabetic drug impact on pharmacokinetics, drug interactions and pharmacogenetic aspects. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*. 2012; 8(12): p. 1549-1563.
36. Jönsson A, Rydberg T, Sterner G&MA. Pharmacokinetics of glibenclamide and its metabolites in diabetic patients with impaired renal function. *European journal of clinical pharmacology*. 1995; 53(6): p. 429-435.
37. Kalra S&GY. Sulfonilureas. *JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association*. 2015; 65(1): p. 101-104.
38. Llinás Castro R, Alvis Estrada L&MGL. Evaluación de la prescripción de glibenclamida en diabéticos tipo 2. *Revista de la Universidad Industrial de Santander. Salud*. 2017; 49(1): p. 9-15.

39. Lynch S. Manual MSD para profesionales. [Online].; 2019 [cited 2020 septiembre 14. Available from: [<https://www.msdmanuals.com/es/professional/farmacología-clínica/conceptos-farmacoterapéuticos/eficacia-y-seguridad-del-fármaco>].
40. Monter H. ¿Qué sabe usted acerca de eficacia y efectividad de los fármacos? Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas. 2009; 39(1): p. 53-54.
41. Olasagasti J. Eficacia y efectividad: una distinción útil para la práctica y la investigación clínicas. Nefrología. 2002; 22(3): p. 219-222.
42. Rascón-Pacheco R, Candia-Plata M, Rivera-Icedo B, Romero-Arredondo M, Brito-Zurita O & GRF. Codificación geométrica y análisis de conglomerados para evaluar el control metabólico de pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Rev Panam Salud Pública. 2010; 27(4): p. 276-82.
43. Nesto R. Beyond Low-Density Lipoprotein. American Journal of Cardiovascular Drugs. 2005; 5(6): p. 379-387.
44. Maldonado Saavedra O, Ramírez Sánchez I, García Sánchez J, Ceballos Reyes GM & Méndez Bolaina E. Colesterol: Función biológica e implicaciones médicas. Revista mexicana de ciencias farmacéuticas. 2012; 43(2): p. 7-22.
45. Parreño Tipián JE, & Gutiérrez Paredes E. Colesterol y triglicéridos y su relación con el Índice de Masa Corporal en pacientes adultos en Lima Metropolitana. Revista de Investigación de la Universidad Norber Wiener. 2010; 1(3): p. 59-74.
46. Brites F, Meroño T, Boero L, Menafra M, Gómez L. Lípidos y Lipoproteínas. Características, Fisiología y Acciones Biológicas. Fisiopatología y Diagnóstico Bioquímico de las Dislipidemias. In Curso de Capacitación de Posgrado a Distancia Síndrome Metabólico y Riesgo Vascular; 2013.
47. Instituto Mexicano del Seguro Social: 08/07/2014. Actualización total. Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión Arterial en el Primer Nivel de Atención México. [Online]. Available from: [<http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/catalogoMaestroGPC.html>].
48. Roessler E. Manejo de la hipertensión arterial en Diabetes Mellitus. Rev. Med Clin. Condes. 2016; 27(2): p. 204-212.
49. Hernández C, & Soto J. Determinación de niveles de glucosa antes del tratamiento dental, comparando dos métodos no invasivos y un invasivo en pacientes de las clínicas de posgrado de la UDLSB. Nova Scientia. 2014; 1(1): p. 65-79.
50. Siles Rivas E. Tema 2: Análisis de la glucemia y parámetros relacionados. Universidad de Jaén. [Online].; 2007 [cited 2020 enero 30. Available from: [<http://www4.ujaen.es/~esiles/TEMA%202.pdf>].
51. Cabrerizo-García J, Gímeno-Orna J, Zalba-Etayo B, & Pérez-Calvo J. La hiperglucemia como factor de mal pronóstico en el síndrome coronario agudo. Revista Clínica Española. 2011; 211(6): p. 275-282.
52. Rueda Páez E, Maldonado Obando Y, & Caballero Pérez L. Comportamiento de cifras de glucemia en pacientes diabéticos tipo 2 con a ingesta de dos desayunos con igual cantidad de carbohidratos. Nutrición Hospitalaria. 2015; 31(4): p. 1558-1565.
53. Pérez P, Rodríguez W, Díaz G, & Cabrera J. Mitos y realidad de la hemoglobina glucosilada. Med Int Mex. 2009; 25(3): p. 202-9.
54. Bracho-Nava M, Stepenka-Álvarez V, Sindas-Villasmil M, de Casal Y, de González M, & Durán-Mojica A. Hemoglobina glicosilada o hemoglobina glicada ¿cuál de las dos? SABER. Revista Multidisciplinaria del Consejo de Investigación de la Universidad de Oriente. 2015; 27(4): p. 521-529.
55. Campuzano-Maya G, & Latorre-Sierra G. La HbA1c en el diagnóstico y en el manejo de la diabetes. Medicina & Laboratorio. 2010; 16(05-06): p. 211-241.
56. Martín del Campo Cervantes J, González González L, & Gámez-Rosales A. Relación entre el índice de masa corporal, el porcentaje de grasa y la circunferencia de cintura en universitarios. Investigación y Ciencia de la Universidad Autónoma de Aguascalientes. 2015; 65: p. 26-32.

57. Suárez-Carmona W, & Sánchez-Oliver A. Índice de masa corporal: ventajas y desventajas de su uso en la obesidad. Relación con la fuerza y la actividad física. *Nutrición Clínica*. 2018; 12(3): p. 128-139.
58. Kamath A, Shivaprakash G, & Adhikari P. Body mass index and waist circumference in type 2 diabetes mellitus patients attending a diabetes clinic. *Int J Biol Med Res*. 2011; 2(3): p. 636-638.
59. American Diabetes Association. 8. Obesity Management for the Treatment of Type 2 Diabetes. Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020; 43(Suppl.1): p. S89-S97.
60. Arrieta F, Salinero M, Piñera M, Botella-Carretero J, Iglesias P, Abanades J, et al. Estudio descriptivo de la evolución clínico-asistencial de la población con diabetes tipo 2 en la Comunidad de Madrid. Estudio de seguimiento diabético tipo 2 (ESD-2). *Avances en Diabetología*. 2011; 27(2): p. 53-60.
61. Agrawal N, Agrawal M, Kumari T, Kumar S. Correlation between body mass index and blood glucose levels in Jharkhand population. *IJCMR*. 2017; 4(8): p. 1633-6.
62. Cuautle-Rodríguez P, Rodríguez-Rivera N, De Andrés F, Castillo-Nájera F, Llerena A, & Molina-Guarneros JA. Frequency of CYP2C9 (*2, *3 and IVS8-109A>T) allelic variants, and their clinical implications, among Mexican patients with diabetes mellitus type 2 undergoing treatment with glibenclamide and metformin. *Biomedical reports*. 2019; 10(5): p. 283-295.
63. Castelán-Martínez O, Hoyo-Vadillo C, Bazán-Soto T, Cruz M, Tesoro-Cruz E, & Valladares-Salgado A. CYP2C9*3 gene variant contributes independently to glycaemic control in patients with type 2 diabetes treated with glibenclamide. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2018; 43(6): p. 768-774.
64. DeFronzo R, & Goodman A. Multicenter Metformin Study Group. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine*. 1995; 333(9): p. 541-549.
65. Mourão-Júnior C, Sá J, Guedes O, & Dib S. Effects of metformin on the glycemic control, lipid profile, and arterial blood pressure of type 2 diabetic patients with metabolic syndrome already on insulin. *Brazilian journal of medical and biological research*. 2006; 39(4): p. 489-494.
66. Azañedo D, Bendezú-Quispe G, Lazo-Porras M, Cárdenas-Montero D, Beltrán-Ale G, Thomas N, et al. Calidad de control metabólico en pacientes con diabetes tipo 2 atendidos en una clínica privada. *Acta Med Peru*. 2017; 34(2): p. 106-13.
67. Garber A, Donovan Jr D, Dandona P, Bruce S, & Park J. Efficacy of glyburide/metformin tablets compared with initial monotherapy in type 2 diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003; 88(8): p. 3598-3604.
68. Rodríguez-Rivera N, Cuautle-Rodríguez P, Castillo-Nájera F, & Molina-Guarneros J. Identification of genetic variants in pharmacogenetic genes associated with type 2 diabetes in a Mexican-Mestizo population. *Biomedical Reports*. 2017; 7(1): p. 21-28.
69. Kamath A, Shivaprakash G, & Adhikari P. Body mass index and waist circumference in type 2 diabetes mellitus patients attending a diabetes clinic. *International Journal of Biological & Medical Research*. 2011; 2(3): p. 636-638.
70. Huang E, Laiteerapong N, Liu J, John P, Moffet H, & Karter A. Rates of complications and mortality in older patients with diabetes mellitus: the diabetes and aging study. *JAMA internal medicine*. 2014; 174(2): p. 251-258.
71. Camacho Saavedra L, & Soberón Requena M. Eficacia de la glibenclamida con metformina en el control de la glicemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Rev. Soc. Peru Med. Interna*. 2001; 14(3): p. 148-152.
72. Pérez A, Franch J, Cases A, Juanatey J, Conthe P, Gimeno E, et al. Relación del grado de control glucémico con las características de la diabetes y el tratamiento de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2. Estudio DIABES. *Med Clin (Barc)*. 2012; 138(12): p. 505-511.

73. Smith Jr S. Multiple risk factors for cardiovascular disease in diabetes mellitus. *The American journal of medicine*. 2007; 120(3): p. S3-S11.
74. Shepherd J, Barter P, Carmena R, Deedwania P, Fruchart J, S H, et al. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: The Treating of New Targets (TNT) study. *Diabetes Care*. 2006; 29(6): p. 1220-1226.
75. Benoit S, Fleming R, Philis-Tsimikas A, & Ji M. Predictors of glycemic control among patients with type 2 diabetes: a longitudinal study. *BMC public health*. 2005; 5(1): p. 36.
76. SJ S, Nutting P, Galliher J, Peterson K, Pavlik V, Dickinson L, et al. Management of type 2 diabetes in primary care setting: a practice-based research network study. *The Annals of Family Medicine*. 2006; 4(1): p. 23-31.
77. Ruiz Velasco G. Hipoglucemiantes orales para diabetes mellitus tipo 2. [Online].; 2019 [cited 2020 septiembre 14. Available from: <http://med-cmc.com/hipoglucemiantes-orales-para-diabetes-mellitus-tipo-2/>].

15. ANEXOS

ANEXO 1: CONSENTIMIENTO INFORMADO

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

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

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Dr. Eliseo Pérez Silva

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

NOMBRE DEL PACIENTE:

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

Propósito del estudio

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

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

1

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

Procedimientos

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

Beneficios, riesgos y molestias

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

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

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

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

Alternativas

Usted tiene como alternativas participar o no en este estudio.

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

Información y muestras codificadas

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

Almacenamiento y análisis posteriores de las muestras

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

Información personal y resultados

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

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

Su información médica y resultados de la investigación formarán parte de los medios que permitirá a su médico comprender la respuesta al medicamento, y servirá para desarrollar nuevos medicamentos o pruebas diagnósticas para predecir su respuesta. Su información y sus resultados

3

se almacenarán en una base de datos electrónica de una computadora. Se seguirá la normativa internacional que regula la información almacenada en estas computadoras. Todas las previsiones legales sobre la confidencialidad y acceso a sus datos de carácter personal serán respetadas en este estudio y en los que de él se deriven.

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

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

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

Aspectos comerciales

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

Participación voluntaria

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

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

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

Persona de contacto para el estudio

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

CONSENTIMIENTO PARA PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

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

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

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

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con el Dr. Eliseo Pérez Silva.

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

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

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

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

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

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

Testigo:

Testigo:

.....

.....

Firma del participante:

Firma del Investigador:

(Manuscrita del participante)

.....

.....

Dr. Eliseo Pérez Silva

CARTA DE REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

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

Investigador principal: Dr. Eliseo Pérez Silva.

Sede donde se realizará el estudio: Hospital Regional de Alta Especialidad Ixtapaluca, Secretaría de Salud.

Nombre del participante: _____

Por este conducto deseo informar mi decisión de retirarme de este protocolo de investigación por las siguientes

Razones (este apartado es opcional y puede dejarse en blanco si así lo desea):

Firma del participante o del padre o tutor Fecha

Testigo Fecha

Testigo Fecha

ANEXO 2: APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA FACULTAD DE MEDICINA PARA EL PROYECTO.



COMISIONES DE INVESTIGACIÓN Y DE ÉTICA

OFICIO NO. FMED/CI/RGG/016/2016

ASUNTO: Registro de Proyecto 001/SR/2016

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

Estimado Dr. Molina Guarneros:

Me complace informarle que su proyecto 001/SR/2016 de título "**Estudio de polimorfismos del CYP2C9 en pacientes diabéticos tipo 2 que reciben tratamiento con glibenclamida, metformina o ambas y su asociación con la eficacia terapéutica**" ha sido revisado y **REGISTRADO** por las Comisiones de Investigación y de Ética en sesión ordinaria de fecha 17 de enero de 2017, con una vigencia de registro de 3 años a partir de la fecha de la sesión.

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

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

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

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

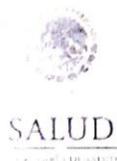
LA SECRETARIA TÉCNICA

DRA. ROSALINDA GUEVARA GUZMÁN
*RGG/ETF/dmcp.

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

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

ANEXO 3: APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA DEL HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DE IXTAPALUCA



Ixtapaluca, Estado de México, 25 de noviembre de 2016.
Asunto: constancia de aprobación de protocolo.

DR. C. B. JUAN ARCADIO MOLINA GUARNEROS
JEFE DEL LABORATORIO DE INMUNOFARMACOLOGÍA
FACULTAD DE MEDICINA, CIUDAD UNIVERSITARIA
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
P R E S E N T E

Por este medio, me permito comunicarle que el protocolo "ESTUDIO DE POLIMORFISMOS DEL CYP2C9 EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 QUE RECIBEN TRATAMIENTO CON GLIBENCLAMIDA, METFORMINA O AMBAS Y SU ASOCIACIÓN CON LA EFICACIA TERAPÉUTICA", con número de registro **NR-004-2016** se presentó ante el Comité de Investigación (CI), y al haber sido revisado y analizado en la sesión extraordinaria del 7 de abril de 2016, no se detectaron inconvenientes en el planteamiento metodológico, por lo que el CI decidió **APROBAR** el protocolo de investigación para su ejecución y desarrollo en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca, dentro de los términos especificados en el proyecto. Por parte del Hospital el investigador responsable es el Dr. **Eliseo Pérez Silva**. Se hace mención de que Usted está considerado ante el comité como investigador responsable ante su institución del protocolo. No omito aclararle que cualquier modificación a este proyecto deberá someterse a consideración al Comité.

Así mismo, le informo que este dictamen empezó su vigencia a partir de la fecha de su emisión, solicitándole se coordine con el Dr. Eliseo Pérez para que presenten informes técnicos-descriptivos parciales de manera semestral y anual, además de reportar a la Unidad de Investigación la finalización del proyecto.

Sin otro particular, me reitero a su disposición para la concreción de los objetivos.

ATENTAMENTE

DR. GUSTAVO ACOSTA ALTAMIRANO
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN
HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD IXTAPALUCA
CORREO: gacosta@hraei.gob.mx
TEL. 59729800 EXT. 1202

c.c.p Archivo, Unidad de Investigación HRAEI

Carretera Federal, México - Puebla Km. 34.5, Pueblo de Zoquiapan, Municipio de Ixtapaluca,
Estado de México, C.P. 56530. Tel. 5972 9800. www.hraei.gob.mx

