

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA



**DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
MÉDICO CIRUJANO**

**ÍNDICE LEUCO-GLUCÉMICO Y VOLUMEN MEDIO PLAQUETARIO COMO
PREDICTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES DIABÉTICOS,
QUE ACUDIERON A UN CENTRO DE SALUD DE PRIMER NIVEL EN QUITO
DURANTE EL AÑO 2017**

GABRIELA ELIZABETH CABEZAS TRIVIÑO

SHARON SABNÉ VALLADARES SÁNCHEZ

DIRECTOR: DR. FRANCISCO BARRERA

QUITO, 2019

Dedicatoria

El presente trabajo de titulación lo dedicamos principalmente a Dios, quien ha sido nuestra guía, respaldo y nos ha brindado la fuerza para continuar en este proceso de obtener una de las metas más deseadas.

A nuestros padres, por su amor, apoyo incondicional, trabajo y sacrificio en todos estos años, gracias a ustedes hemos logrado llegar hasta aquí y convertirnos en lo que somos. Es un orgullo y privilegio ser sus hijas, les amamos.

A nuestros hermanos por estar siempre presentes, acompañándonos y por el apoyo moral, que nos brindaron a lo largo de nuestras vidas.

A todas las personas que nos han apoyado, nos abrieron las puertas y compartieron sus conocimientos para que este trabajo se realice con éxito.

Agradecimiento

Queremos expresar nuestra gratitud a Dios por brindarnos salud, fortaleza y por ser nuestra guía en aquellos momentos de dificultad y debilidad para culminar con éxito esta meta.

Gracias a nuestros padres: Marco y Sabné; y, Guillermo y Sandra, por ser los principales promotores de nuestros sueños, por confiar y creer en nuestras expectativas, por los consejos, valores y principios que nos han inculcado.

Agradecemos a nuestros docentes de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, por haber compartido sus conocimientos a lo largo de nuestra carrera, de manera especial, al Dr. Francisco Barrera Guarderas, director de nuestro trabajo de titulación, quien nos ha guiado con sus consejos, correcciones, paciencia y rectitud, gracias a él hoy podemos culminar este trabajo.

1. Tabla de Contenido

Resumen.....	VII
Introducción	X
Justificación	XI
Problema de investigación	XII
Hipótesis	XII
Objetivos.....	XII
1. Marco Teórico.....	1
1.1. Diabetes.....	1
1.1.1. Definición.....	1
1.1.2. Epidemiología.....	1
1.1.2.1. Panorama mundial de la diabetes.....	1
1.1.2.2. Panorama de la diabetes en Latinoamérica y en Ecuador.....	2
1.1.3. Tipos de diabetes.....	3
1.1.3.1. Diabetes tipo 1.....	3
1.1.3.2. Diabetes tipo 2.....	4
1.1.3.3. Diabetes gestacional.....	5
1.1.3.4. Otros tipos específicos de diabetes.....	5
1.1.4. Clínica.....	7
1.1.5. Diagnóstico.....	8

1.1.6. Complicaciones de la Diabetes.....	8
1.1.6.1. Complicaciones agudas de la diabetes mellitus.....	8
1.1.6.1.1 Hipoglicemia.....	8
1.1.6.1.2 Cetoacidosis Diabética.....	10
1.1.6.1.3 Estado hiperglucémico hiperosmolar.....	10
1.1.6.2. Complicaciones crónicas de la diabetes mellitus.....	11
1.1.6.2.1 Complicaciones oftalmológicas.....	11
1.1.6.2.2 Complicaciones renales.....	12
1.1.6.2.3 Complicaciones neurológicas.....	12
1.1.6.2.4 Complicaciones cardiológicas.....	12
1.1.6.2.5 Otras complicaciones.....	12
1.2. Enfermedad Cardiovascular.....	12
1.3. Riesgo Cardiovascular.....	13
1.3.1. Factores de riesgo cardiovascular no modificables.....	13
1.3.1.1. Edad.....	13
1.3.1.2. Sexo.....	14
1.3.1.3. Etnia.....	14
1.3.1.4. Antecedente familiar.....	14
1.3.2. Factores de riesgo cardiovascular modificables.....	15
1.3.2.1. Hipertensión.....	15

1.3.2.2. Tabaco.....	15
1.3.2.3. Sedentarismo.....	16
1.3.2.4. Obesidad.	16
1.3.2.5. Dislipidemia.....	17
1.4. Diabetes y Riesgo Cardiovascular.....	17
1.5. Predictores de Riesgo Cardiovascular.....	18
1.5.1. Framingham Risk Score.	18
1.5.2. UKPDS Risk Engine.	19
1.6. Marcadores de Inflamación.....	19
1.6.1. Índice leuco-glucémico.....	19
1.6.2. Volumen medio plaquetario.	20
2. Métodos.....	21
2.1. Muestra.....	21
2.2. Tipo de estudio.....	21
2.3. Obtención de consentimiento para la participación en el estudio	21
2.4. Confidencialidad de la información	21
2.5. Procesamiento de la Recolección de Información	22
2.6. Análisis de datos.....	25
3. Resultados.....	26
3.1. Características demográficas.....	26

3.2. Características clínicas	27
3.3. Factores de riesgo cardiovascular	28
3.4. Relación entre VMP con las variables sociodemográficas, antecedentes clínicos y factores de riesgo cardiovascular	30
3.5. Comparación de medias entre VMP con las variables cuantitativas.....	32
3.6. Relación entre índice leuco-glucémico con variables sociodemográficas, antecedentes clínicos y factores de riesgo cardiovascular	33
3.7. Comparación de mediana de índice leuco-glucémico con medias de las variables cuantitativas.....	36
3.8. Análisis de regresión logística binaria entre VPM y las variables estadísticamente significativas.....	37
3.9. Análisis de regresión logística binaria entre índice leuco-glucémico y las demás variables estadísticamente significativas	37
3.10. Diferencia de medias de riesgo cardiovascular y marcadores de inflamación sistémica.	38
4. Discusión.....	39
5. Conclusiones	45
6. Recomendaciones	45
7. Referencias.....	47

Índice de Tabla

Contenido	Pág.
Tabla 1 Otros tipos específicos de diabetes	5
Tabla 2 Características clínicas de la diabetes al momento del diagnóstico.....	7
Tabla 3 Criterios diagnósticos para diabetes mellitus.....	8
Tabla 4 Operacionalización de variables (Factores de riesgo cardiovascular)	23
Tabla 5 Características sociodemográficas	27
Tabla 6 Antecedentes clínicos y valores de laboratorio de los pacientes estudiados	28
Tabla 7 Factores de riesgo cardiovascular en los pacientes estudiados.....	29
Tabla 8 Relación entre VMP con las variables sociodemográficas antecedentes clínicos y factores de riesgo cardiovascular.	30
Tabla 9 Comparación de medias entre VMP con las variables cuantitativas.	33
Tabla 10 Relación entre el índice leuco-glucémico con variables sociodemográficas, antecedentes clínicos y factores de riesgo cardiovascular.	34
Tabla 11 Comparación de mediana de índice leuco-glucémico con medias de las variables cuantitativas.	36
Tabla 12 Análisis de regresión logística binaria entre VPM y las variables estadísticamente significativas.	37
Tabla 13 Análisis de regresión logística binaria entre índice leuco-glucémico y las demás variables estadísticamente significativas.	38
Tabla 14 Diferencia de medias riesgo cardiovascular y marcadores de inflamación sistémica. ..	38
Tabla 15 Artículos relevantes relacionados con el ILG Y VMP	40

Resumen

Antecedente: El índice leuco-glucémico y el volumen medio plaquetario son marcadores de inflamación sistémica utilizados recientemente como marcadores pronósticos de muerte y complicaciones intrahospitalarias en pacientes que han sufrido infarto agudo de miocardio o como indicadores indirectos de daño endotelial y activación plaquetaria, respectivamente; sin embargo, en los últimos estudios se han postulado como marcadores de riesgo cardiovascular. Pero la evidencia de esto aún se mantiene inconclusa en pacientes diabéticos.

Objetivo: Determinar la utilidad del índice leuco-glucémico y volumen medio plaquetario como predictores de riesgo cardiovascular en pacientes diabéticos, que acudieron a un centro de salud de primer nivel de Quito durante el año 2017.

Materiales y métodos: Se trata de un estudio transversal realizado a partir de datos recopilados de las historias clínicas de 452 pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 que contaban con biometría hemática y química sanguínea realizados durante el año de estudio. Se realizó una base de datos tomando en cuenta las características sociodemográficas, clínicas y factores de riesgo cardiovascular de cada paciente. Se calculó el índice leuco-glucémico y el porcentaje de riesgo cardiovascular a 10 años.

Se llevó a cabo la prueba de Kolmogorov Smirnov, con el fin de determinar si la distribución del índice leuco-glucémico y del volumen medio plaquetario era paramétrica o no paramétrica. Se determinó que el ILG presentaba una distribución no paramétrica. Para el análisis de variables cualitativas, se utilizó el contraste estadístico χ^2 de Pearson y para las variables cuantitativas se usó la prueba U de Mann Whitney. Para el VMP al presentar distribución paramétrica se usó el contraste estadístico χ^2 de Pearson para las variables cualitativas y la prueba T de Student para las variables cuantitativas. La significancia estadística fue establecida en 0.05 cuando se

contrastan las hipótesis. En el análisis multivariado se realizó una regresión logística binaria para lo cual se tomó en cuenta las variables que presentaron una $p < 0,05$ en el análisis bivariado.

Finalmente se realizó prueba de Kruskal-Wallis tomando el ILG y VMP como variables dependientes y el porcentaje de riesgo de cardiovascular como variable independiente.

Resultados: De los 452 pacientes, 363 (80.3%) fueron mujeres y 89 (19.69%) fueron hombres. La edad media de los pacientes fue de 64.56 (± 11.62) años. Se determinaron valores para el VMP mismo que presentó una media de 7.74 (± 0.62) mientras que la media para el Índice leuco-glucémico fue de 1132.52 (± 515.12). Se encontró asociación entre el VMP con la edad mayor o igual a 65 años, tiempo de enfermedad, dislipidemia, tratamiento de diabetes con metformina más insulina, HDL menor a 40 mg/dl en hombres y menor a 50 mg/dl en mujeres, plaquetas, hemoglobina glicosilada mayor a 8 % con una $p < 0.05$. Al realizar regresión logística binaria entre el VPM y estas variables, se encontró que los pacientes con HDL menor a 40 mg/dl en hombres y menor a 50 mg/dl en mujeres presentaron un Odds Ratio de (OD=1.897; IC: 1.294 – 2.781; $p=0.001$); en cuanto a la edad los pacientes mayores a 65 años presentan Odds Ratio (OD=1.572; IC: 1.079 – 2.292; $p=0.018$).

Para el ILG se encontró asociación significativa con la edad mayor o igual a 65 años, tiempo de enfermedad mayor o igual a 10 años, dislipidemia, función renal con CKD-EPI mayor o igual a 60 ml/h, hemoglobina glicosilada mayor o igual a 7%, triglicéridos mayor o igual a 150 mg/dL y plaquetas de 150 a 450 $\times 10^3 / \text{mm}^3$, VMP, hematocrito, tratamiento de diabetes con metformina, metformina más hipoglucemiante y metformina más insulina. Al realizar el análisis multivariado con regresión logística binaria se evidenció que los pacientes con hemoglobina glicosilada mayor a 7% presentaron un Odds Ratio de (OD=12.009; IC: 6.969 – 20.694; $p=0.000$). En cuanto a las plaquetas presentaron Odds Ratio (OD=5.059; IC: 1.288 – 19.867;

p=0.020). Con respecto a los triglicéridos mayor a 150 mg/dL se evidenció Odds Ratio (OD=2.036; IC: 1.309 – 3.167; p=0.002).

Por último, como resultado de la prueba Kruskal-Wallis se obtuvo que no existe diferencia significativa entre los valores de ILG y VMP con el porcentaje de riesgo cardiovascular a 10 años en la población estudiada.

Conclusión: Los valores del índice leuco-glicémico y volumen medio plaquetario no se correlacionaron con la probabilidad de presentar enfermedad cardiovascular a 10 años en nuestra serie de pacientes diabéticos. Sin embargo, estos valores se relacionaron de manera independiente con factores que intervienen en el desarrollo de enfermedad cardiovascular.

Introducción

La diabetes es un desorden metabólico multifactorial caracterizado por hiperglucemia. Se lo considera como uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial debido al gasto económico que genera y a su alta morbilidad. En el 2017, el costo total en salud dirigido a diagnóstico y tratamiento de diabetes a nivel mundial fue de 727 billones de dólares. Además, se estima que 425 millones de adultos tienen diabetes y se encuentra entre las primeras 10 causas de muerte a nivel mundial (International Diabetes Federation (IDF), 2017; Organización Mundial de la Salud (OMS), 2016).

Según informes de la OMS (2018), en el 2015 la diabetes fue la causa de 1,6 millones de muertes a nivel mundial, se conoce que de 2 a 27 de cada 1000 pacientes mueren por enfermedades cardiovasculares cada año. De estos, 2 de cada 7 fueron por enfermedad coronaria y 1 de cada 9 debido a enfermedad cerebrovascular (IDF, 2017). En el Ecuador, la diabetes se posicionó como la segunda causa de muerte en hombres y mujeres durante el año 2017 (Instituto Nacional de Estadística y Censo (INEC), 2017). Sin embargo, se desconoce el valor real de muertes debido a enfermedades cardiovasculares en pacientes diabéticos en el país.

Las personas con diabetes tienen un mayor riesgo de presentar enfermedades cardiovasculares a edades tempranas comparadas con las personas sin esta patología. Según la OMS los adultos con diabetes tienen un riesgo 2 a 3 veces mayor de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular (Sarwar et al., 2010). Aproximadamente dos de cada tres adultos diabéticos mueren a consecuencia de enfermedades cardiovasculares, y actualmente se considera a la diabetes como un factor de riesgo mayor independiente de enfermedad cardiovascular, junto al tabaquismo, hipertensión e hipercolesterolemia (Mediavilla, 2004).

Con el fin de disminuir la prevalencia de la enfermedad cardiovascular y la diabetes se requiere un acercamiento integral que incorpore tanto prevención como tratamiento de estas enfermedades. Cuando se habla de prevención debemos tomar en cuenta que tanto la diabetes como las enfermedades cardiovasculares comparten factores de riesgo modificables, por lo que se debería implementar un plan para reducir los mismos, promover el screening, prevención y tratamiento oportuno de estas enfermedades.

El índice leuco glucémico y el volumen medio plaquetario son marcadores de inflamación sistémica que se calculan a partir de la biometría hemática y la química sanguínea. El volumen medio plaquetario se ha propuesto como un marcador de activación plaquetaria y por ende como factor de riesgo trombótico, además ha demostrado ser un predictor de complicaciones vasculares secundarias a diabetes. Mientras que el índice leuco glucémico se ha propuesto como un marcador pronóstico de muerte y complicaciones intrahospitalarias en pacientes con infarto agudo de miocardio. En este estudio se busca conocer su utilidad como marcadores de riesgo cardiovascular en pacientes diabéticos que acudieron a consulta externa de un centro de Salud en Quito durante el año 2017.

Justificación

El propósito de este estudio es encontrar predictores de riesgo cardiovascular temprano de fácil acceso. El índice leuco-glucémico y volumen medio plaquetario son marcadores que se obtienen a partir de los valores de una biometría hemática y química sanguínea mismos que son asequibles para un médico en atención primaria, ayudando al profesional a diferenciar oportunamente qué pacientes tienen riesgo de presentar complicaciones cardiovasculares y requirieran una intervención integral y adecuada.

Problema de investigación

¿Son útiles el índice leuco-glucémico y el volumen medio plaquetario como predictores de riesgo cardiovascular en pacientes diabéticos?

Hipótesis

El índice leuco-glucémico y el volumen medio plaquetario son predictores de riesgo cardiovascular en pacientes diabéticos que acudieron a un centro de salud de primer nivel en Quito durante el año 2017.

Objetivos

Objetivo general

Determinar la utilidad del índice leuco-glucémico y volumen medio plaquetario como predictores de riesgo cardiovascular en pacientes diabéticos, que acudieron a un centro de salud de primer nivel en Quito durante el año 2017.

Objetivos específicos

1. Identificar factores de riesgo cardiovascular en pacientes diabéticos.
2. Determinar los rangos de índice leuco-glucémico y volumen medio plaquetario en la muestra estudiada.
3. Evaluar la relación entre el índice leuco-glucémico y los factores de riesgo cardiovascular en pacientes diabéticos.
4. Evaluar la relación entre el volumen medio plaquetario y los factores de riesgo cardiovascular en pacientes diabéticos.

1. Marco Teórico

1.1. Diabetes

1.1.1. Definición.

La diabetes es un desorden metabólico multifactorial caracterizado por hiperglucemia con alteración en el metabolismo de hidratos de carbono, grasa y proteínas, que resulta de defectos en la secreción y/o acción de la insulina (Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD), 2013). Con el tiempo, estos altos niveles de glucosa en la sangre provocan daño en varios tejidos del cuerpo, lo que lleva al desarrollo de complicaciones que pueden llegar a afectar la calidad de vida del paciente.

1.1.2. Epidemiología.

1.1.2.1. *Panorama mundial de la diabetes.*

La diabetes representa un problema sanitario a nivel mundial debido a su alta morbimortalidad. Se conoce que 1 de cada 11 adultos han sido diagnosticados de diabetes, es decir 425 millones de personas a nivel mundial y 1 de cada 2 adultos, 212 millones de personas, tienen diabetes sin embargo aún no han sido diagnosticado (IDF, 2017). La diabetes se encuentra entre las primeras 10 causas de muerte a nivel mundial (OMS, 2016), junto con las enfermedades cardiovasculares, cáncer y enfermedades respiratorias representan más del 80% de todas las muertes prematuras por enfermedades no transmisibles (IDF, 2017). Se estima que aproximadamente 5.0 millones de personas entre 20 y 79 años han muerto debido a diabetes según reportes del año 2015; se ha demostrado que hay más muertes atribuibles a la diabetes en mujeres que en varones (2.1:1.8 respectivamente) (OMS, 2018).

Dos tercios de los individuos afectados por diabetes, aproximadamente 327 millones de personas, se encuentran en edad productiva, lo que provoca una disminución de la esperanza de

vida y por lo tanto afecta en el crecimiento económico de los países, y en la reducción de su productividad (IDF, 2017).

Además, genera mayor gasto y sobrecarga en los sistemas sanitarios, debido al alto costo que la enfermedad genera. En el 2017 el costo total en salud dirigido a diagnóstico y tratamiento de diabetes a nivel mundial fue de 727 billones de dólares (OMS, 2018).

1.1.2.2. *Panorama de la diabetes en Latinoamérica y en Ecuador.*

A nivel mundial se estima que 425 millones de personas han sido diagnosticadas de diabetes. Solo en Latinoamérica, se estima que 26 millones de adultos entre las edades de 20 a 79 años padecen diabetes lo que representa una prevalencia del 8% para esta región, tomando en cuenta el rápido avance de esta patología se prevé que para el año 2045 esta cifra aumente hasta los 42 millones de pacientes, de acuerdo a las estadísticas reportadas en el año 2017. Debemos tomar en consideración que en estas estadísticas no se tomó en cuenta que el 40% de las personas con diabetes no han sido diagnosticadas (IDF, 2017).

Entre América Latina y el Caribe, el gasto generado para prevención, diagnóstico y tratamiento de diabetes fue estimado en 65.000 millones de dólares en el año 2002 (Organización Panamericana de la Salud (OPS), 2019). Solamente para Latinoamérica esto representa un 11% del fondo total destinado a gasto sanitario. Sin embargo, en países como Perú y Ecuador los recursos destinados representan solo el 8% (IDF, 2017). En el Ecuador una persona con diabetes genera un gasto anual mínimo aproximado de 335,41 dólares (ALAD, 2013).

Uno de los países de Latinoamérica con mayor prevalencia de diabetes es Puerto Rico con un 12,9% y se conoce que en Brasil han sido diagnosticadas 12,5 millones de personas, posicionándolo como el país con mayor cantidad de casos de diabetes en Sudamérica. El panorama en el Ecuador no es muy alentador ya que se han reportado 554.500 casos de diabetes

en el año 2017, lo que representa 5.5 % de prevalencia de esta enfermedad en nuestro país (IDF, 2017). Según estadísticas reportadas de la OMS (2016), la prevalencia de diabetes en Ecuador es mayor en mujeres que en hombres siendo estas de 7.9% y 6.7% respectivamente.

Según reportes de INEC (2017), la diabetes se estableció como la segunda causa de muerte en hombres y mujeres con un total de 4895 fallecimientos durante el año, lo que representa el 7.1%, siendo superada solamente por la enfermedad isquémica del corazón con 10.7%.

1.1.3. Tipos de diabetes.

La diabetes puede ser clasificada en cuatro grandes grupos:

- Diabetes tipo 1 (5-10%)
- Diabetes tipo 2 (90-95%)
- Diabetes gestacional
- Otros tipos de diabetes debido a causas específicas

1.1.3.1. *Diabetes tipo 1.*

La diabetes tipo 1 antes conocida como diabetes insulino dependiente o diabetes juvenil, es un trastorno catabólico en el que hay una virtual ausencia de insulina circulante, una elevación del glucagón pancreático y en el que las células β no responden ante ninguno de los estímulos insulínogénicos conocidos. En ausencia de insulina, los tres tejidos blanco principales de la insulina (hepático, muscular y graso) no sólo dejan de captar los nutrientes absorbidos de manera adecuada, sino que siguen suministrando glucosa, aminoácidos y ácidos grasos al torrente sanguíneo a partir de sus depósitos respectivos de almacenamiento (Gardner & Shoback, 2012).

Según la American Diabetes Association (ADA, 2019), este tipo de diabetes es causada por destrucción autoinmune de las células β -pancreáticas. Se encuentra relacionada con múltiples

factores ambientales además de una fuerte predisposición genética. Al momento se conocen 5 principales autoanticuerpos relacionados con esta patología que son:

- Autoanticuerpos citoplasmáticos de las células de los islotes
- Autoanticuerpos contra el ácido glutámico decarboxilasa (GAD65)
- Autoanticuerpos anti insulínicos (IAA)
- Autoanticuerpos asociados a la tirosin fosfatasa IA-2 y IA-2b
- Autoanticuerpos asociados a los transportadores 8 del zinc (ZnT8Ab).

Se conoce que los pacientes con diabetes tipo 1 tienen mayor predisposición a presentar otras enfermedades autoinmunes como son: enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto, vitíligo, hepatitis autoinmune, etc. (ADA, 2019).

La edad de presentación de la diabetes tipo 1 más común es durante la infancia y adolescencia, sin embargo, puede manifestarse a cualquier edad aun en la 8va y 9na década de vida (Gardner & Shoback, 2012).

1.1.3.2. *Diabetes tipo 2.*

La diabetes tipo 2 es un trastorno heterogéneo, multifactorial que se presenta como resultado de una deficiencia relativa de insulina, es decir un desequilibrio entre la producción de insulina y los requerimientos de la misma. Los principales factores relacionados a esta patología son de tipo inflamatorio, estrés metabólico e incluso factores genéticos. Existen varias causas de diabetes tipo 2 sin embargo no conoce una etiología específica para la misma (ADA, 2019; Gardner & Shoback, 2012).

En términos clínicos, los pacientes con diabetes tipo 2 pueden variar desde aquellos con una grave resistencia a la insulina y mínimos defectos en la secreción de la misma, hasta aquellos con un defecto primario en la liberación de dicha hormona (Gardner & Shoback, 2012), por lo tanto,

al menos inicialmente y a lo largo de su vida, no todos estos individuos requerirán tratamiento con insulina para sobrevivir.

Frecuentemente los pacientes con diabetes tipo 2 no son diagnosticados por varios años debido a que la hiperglucemia se desarrolla gradualmente y en estadios tempranos no es lo suficientemente severa para que el paciente note los síntomas clásicos de esta patología. Sin embargo, incluso en pacientes sin diagnóstico existe un alto riesgo de desarrollar complicaciones microvasculares y macrovasculares (ADA, 2019).

1.1.3.3. *Diabetes gestacional.*

Se conoce como diabetes gestacional a aquella que se diagnostica por primera vez durante el segundo o tercer trimestre de embarazo, en pacientes no han sido diagnosticadas de diabetes tipo 1 o tipo 2 preexistente (ADA, 2019). La diabetes gestacional desaparece después del parto, sin embargo, las pacientes que han presentado esta patología tienen mayor riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 en el futuro (ACOG, 2017).

1.1.3.4. *Otros tipos específicos de diabetes.*

Se conoce que existen otros tipos menos prevalentes de diabetes, sin embargo, deben ser tomados en cuenta al momento del diagnóstico. A continuación, en la Tabla 1 se muestran las más comunes.

Tabla 1
Otros tipos específicos de diabetes

Defectos genéticos en la función de la células β	
Cromosoma 20, HNF-4 α (MODY1)	Diabetes neonatal transitoria
Cromosoma 7, glucoquinasa (MODY2)	Diabetes neonatal permanente
Cromosoma 12, HNF-1 α (MODY3)	ADN mitocondrial
Otras formas muy raras de MODY	Otros

Defectos genéticos en la acción de la insulina	
Resistencia a la insulina tipo A	Leprechaunismo
Síndrome de Rabson-Mendenhall	Otros
Diabetes lipoatrófica	
Enfermedad del páncreas exocrino	
Pancreatitis	Neoplasia
Trauma de páncreas	Fibrosis quística
Pancreatectomía	Hemocromatosis
Pancreatopatía fibrocalculosa	Otros
Endocrinopatías	
Acromegalia	Feocromocitoma
Síndrome de Cushing	Hipertiroidismo
Glucagonoma	Somatostatina
Aldosteronoma	Otros
Inducida por drogas o químicos	
Pentamidina	Hormona tiroidea
Ácido nicotínico	Diazóxido
Glucocorticoides	Agonistas β -adrenérgicos
Tiazidas	Vacor
Alfa-interferón	Fenitoína
Otros	
Infecciones	
Rubéola congénita	Otros
Citomegalovirus	
Formas poco comunes de diabetes mediada inmunológicamente	
Síndrome del hombre rígido	Otros
Anticuerpos anti receptores de insulina	
Otros síndromes genéticos ocasionalmente asociados a diabetes	
Síndrome de Down	Síndrome de Klinefelter
Síndrome de Turner	Síndrome de Wolfram

Corea de Huntington	Síndrome de Lawrence-Moon-Biedl
Ataxia de Friedreich	Distrofia Miotónica
Síndrome de Prader-Willi	Corea de Huntington
Otros	

Fuente: Tomado de ALAD (2013)

1.1.4. Clínica.

Los pacientes con diabetes ya sea tipo 1 o tipo 2 exhiben síntomas y signos relacionados con hiperglucemia e hipercetonemia.

La presentación clínica típica de los pacientes con una deficiencia insulínica se manifiesta con los síntomas clásicos de poliuria, sed, visión borrosa, parestesias y fatiga.

En el siguiente cuadro se comparan las características clínicas en la diabetes tipo 1 y tipo 2 al momento del diagnóstico, sin embargo, la gravedad de la deficiencia de insulina y la agudeza con la que se desarrolle el estado catabólico determina la intensidad del exceso osmótico y cetósico (Gardner & Shoback, 2012).

Tabla 2

Características clínicas de la diabetes al momento del diagnóstico

	Diabetes tipo 1	Diabetes tipo 2
Poliuria y sed	++	+
Debilidad o fatiga	++	+
Polifagia con pérdida de peso	++	-
Visión borrosa recurrente	+	++
Vulvovaginitis o prurito	+	++
Neuropatía periférica	+	++
Enuresis nocturna	++	-

A menudo asintomática	-	++
-----------------------	---	----

Fuente: Gardner & Shoback (2012)

1.1.5. Diagnóstico.

Según ADA (2019), para el diagnóstico de la diabetes se deben tomar en cuenta los siguientes criterios:

Tabla 3
Criterios diagnósticos para diabetes mellitus

- Glucosa en ayuno ≥ 126 mg/dL (no haber tenido ingesta calórica en las últimas 8 horas). o
- Glucosa plasmática a las 2 horas de ≥ 200 mg/dL 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. O
- Hemoglobina glicosilada (A1C) $\geq 6.5\%$. Esta prueba debe realizarse en laboratorios certificados de acuerdo a los estándares A1C del DCCT. o
- Paciente con síntomas clásicos de hiperglicemia o crisis hiperglucémica con una glucosa al zar ≥ 200 mg/dL.

Fuente: ADA (2019)

1.1.6. Complicaciones de la Diabetes.

Las complicaciones de la diabetes mellitus se clasifican en agudas y crónicas.

1.1.6.1. *Complicaciones agudas de la diabetes mellitus.*

1.1.6.1.1 *Hipoglicemia.*

La hipoglicemia puede definirse como concentraciones por debajo de 70 mg/dl de glucosa en sangre, puede ser sintomática o asintomática.

Se caracteriza por presentar síntomas neurológicos de dos tipos: los de origen autonómico por activación del sistema simpático (taquicardia, palpitaciones, sudoración, temblor) y parasimpático (náuseas y hambre); los de origen neuroglucopénicos (irritabilidad, visión borrosa, confusión, dificultad para hablar), existiendo la posibilidad de llegar a pérdida del estado de consciencia y presentar convulsiones. En pacientes no diabéticos debido a la existencia de mecanismos contrareguladores el apareamiento de estos síntomas es progresivo dependiendo de la concentración de glucosa en sangre (síntomas autonómicos con valores entre 70 y 54 mg/dl, síntomas neuroglucopénicos valores por debajo de 50 mg/dl) mientras que en pacientes diabéticos la falta de respuesta frente al glucagón y la atenuación de las respuestas simpaticosuprarrenales, llevan a la disminución de los síntomas agudos (Gardner & Shoback, 2012). Debido a esta razón y para facilitar el manejo el ADA (2019) clasifica a la hipoglucemia en tres niveles:

Nivel 1.- Concentración de glucosa en sangre entre 70 y 54 mg/dl, manejándola con aumento en el consumo de hidratos de carbono.

Nivel 2.- Glucosa en sangre por debajo de 54 mg/dl (presencia de síntomas neuroglucopénicos) se maneja con administración de glucagón.

Nivel 3.- Alteración en el estado de consciencia o físico que requiera ayuda de un tercero, se maneja administrando glucagón; en todos hay que tener en cuenta la educación al paciente y la valoración del tratamiento recibido.

Dentro de los grupos de riesgo para desarrollar esta complicación se encuentran: pacientes con insulino terapia, en tratamiento con secretagogos (sulfonilureas), niños y ancianos (por la dificultad al informar los síntomas), el realizar ejercicio extenuante sin aumentar el número de calorías consumidas, y el retraso en los alimentos.

1.1.6.1.2 Cetoacidosis Diabética.

La cetoacidosis diabética complicación frecuente en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 debido al aumento en los requerimientos de insulina por un proceso de estrés sobreañadido (infecciones, traumatismos). Esta deficiencia de insulina lleva a una rápida movilización de los depósitos de glucosa, aumentando el flujo de aminoácidos hacia el hígado para su posterior conversión a glucosa y de ácidos grasos libres para conversión a cetonas, de igual forma aumentan las hormonas antagonistas de insulina, produciendo una disminución en la utilización de glucosa. Este desbalance provocado por la disminución de insulina y el aumento de producción de glucosa lleva a un estado de hiperglicemia y cetoacidosis. Se caracteriza clínicamente por presentar un pródromo de poliuria (diuresis osmótica), polidipsia, náuseas y vómito de uno o dos días de evolución, llevando a presentar un estado de sopor asociado a dolor abdominal y el marcado aliento afrutado debido a la acumulación de acetona. En los parámetros de laboratorio se identifica una hiperglucemia importante (glucosa en plasma entre 350-900 mg/dl), cetonuria, hiperosmolaridad, acidosis metabólica, hiperkalemia, hiperfosfatemia, hiponatremia, elevación de nitrógeno uréico y creatinina. El manejo se realiza mediante la hidratación del paciente con soluciones isotónicas (solución salina 0.9%) para lograr corregir la deshidratación, el uso de insulina y la corrección electrolítica (Gardner & Shoback, 2012).

1.1.6.1.3 Estado hiperglucémico hiperosmolar.

El estado hiperglucémico hiperosmolar más frecuente en pacientes ancianos y de mediana edad, se caracteriza por un estado de hiperglucemia, hiperosmolaridad >320 mOsmol/kg, y deshidratación sin cetosis marcada; se produce debido a la deficiencia parcial de insulina que lleva aumento en la producción hepática de glucosa, llevando al estado de hiperglicemia produciendo una diuresis osmótica que se traduce en deshidratación, la poca insulina circulante

logra contrarrestar la formación de cetonas mediante la inhibición de la lipólisis en las reservas adiposas. Clínicamente se caracteriza por presentar un cuadro insidioso precedido de un pródromo de poliuria, polidipsia y debilidad, al examen físico se identifican signos de deshidratación. En los parámetros de laboratorio se puede identificar un estado de hiperglicemia extrema (800 hasta 2400 mg/dl), hiperosmolar (320 hasta 440 mOsmol/kg), alteraciones hidroelectrolíticas (hiponatremia e hiperkalemia) y azotemia aguda. El tratamiento que se realiza es la hidratación con soluciones isotónicas (solución salina) y en caso de ser necesario insulina, menos utilizada en comparación con la cetoacidosis diabética (Gardner & Shoback, 2012; Hirsch & Emmett, 2018).

1.1.6.2. *Complicaciones crónicas de la diabetes mellitus.*

La mayoría de pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus y mal control de su enfermedad presentan complicaciones crónicas, dependiendo del tiempo de evolución. Se clasifican en dos grandes grupos: Complicaciones microvasculares y complicaciones macrovasculares. El primer grupo caracterizado por una proliferación de la membrana basal de los vasos sanguíneos de menor calibre que llevan a complicaciones como la retinopatía, la nefropatía. Mientras que el segundo grupo se identifica por presentar una aterosclerosis acelerada en los grandes vasos que lleva al aumento del riesgo de infartos, embolias y enfermedades cerebrovasculares. A continuación, se menciona brevemente estas complicaciones clasificadas por aparatos y sistemas.

1.1.6.2.1 *Complicaciones oftalmológicas.*

Las complicaciones oftalmológicas frecuentes en los pacientes diabéticos son:

- Retinopatía diabética: no proliferativa y proliferativa
- Edema de mácula

- Cataratas
- Glaucoma

1.1.6.2.2 Complicaciones renales.

- Nefropatía diabética:
 - Enfermedad renal aguda
 - Enfermedad renal crónica

1.1.6.2.3 Complicaciones neurológicas.

- Neuropatía diabética periférica
- Neuropatía diabética autónoma

1.1.6.2.4 Complicaciones cardiológicas.

- Enfermedad coronaria
- Enfermedad cerebrovascular
- Enfermedad arterial periférica

1.1.6.2.5 Otras complicaciones

1.2. Enfermedad Cardiovascular

La OMS (2015) define a la enfermedad cardiovascular como el conjunto de trastornos del corazón y de los vasos sanguíneos. Los principales tipos de enfermedad cardiovascular son: enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular y enfermedad arterial periférica. En el año 2012 fallecieron aproximadamente 17.3 millones de personas debido a estas enfermedades, mismo que representa el 30 % de las muertes a nivel mundial, es decir la enfermedad coronaria es la primera causa de mortalidad a nivel mundial con 7.4 millones de defunciones, dejando a la enfermedad cerebrovascular como segunda causa con 6.7 millones de defunciones.

En el Ecuador la enfermedad cardiovascular se ha colocado como la principal causa de muerte, siendo así que la enfermedad coronaria representa el 10.62% de muertes en el país hasta el año 2017, mientras que la enfermedad cerebrovascular representó el 6.43% de muertes; posicionándose como primera y tercera causa de muerte a nivel nacional, respectivamente (IHME, 2018).

Se conoce que la causa de la enfermedad cardiovascular es la aterosclerosis, misma que se debe a varios factores entre ellos: daño endotelial, dislipidemia, factores inmunológicos e inflamatorios, entre otros.

La aterosclerosis inicia con la acumulación de células espumosas y musculares lisas en la capa íntima arterial a esto se suma el daño endotelial que provoca la agregación plaquetaria y la liberación de factores plaquetarios lo que desencadena la proliferación de células musculares lisas en la íntima arterial, mismas que formarán la matriz extracelular para el atrapamiento de lipoproteínas, formando así la placa aterosclerótica.

Investigaciones posteriores identificaron varias vías y mediadores de la inflamación relacionadas con la formación y fijación de la placa aterosclerótica (Libby, Ridker, & Hansson, 2009).

1.3. Riesgo Cardiovascular

1.3.1. Factores de riesgo cardiovascular no modificables.

1.3.1.1. *Edad.*

El riesgo de presentar una enfermedad cardiovascular aumenta con la edad. Cuando un individuo envejece, se dan cambios estructurales y funcionales en la pared de los vasos sanguíneos, mismos que incluyen: el engrosamiento de la pared arterial y la pérdida de la flexibilidad. Estos cambios arteriales podrían conducir al desarrollo de la hipertensión sistólica,

lo que aumenta la poscarga ventricular izquierda causando hipertrofia ventricular izquierda. Los niveles del perfil lipídico influyen en el riesgo de presentar enfermedad cardiovascular en las personas mayores de una manera diferente a la de una población más joven, ya que, el tener un alto nivel de colesterol sérico total o altos niveles de LDL no predicen la mortalidad por enfermedad cardiovascular en la población de edad muy avanzada (> 85 años); sin embargo, el bajo nivel de HDL se mantiene como factor de riesgo de muerte por enfermedad coronaria (Balakumar, Maung-U, & Jagadeesh, 2016).

1.3.1.2. *Sexo.*

Se conoce que antes de los 60 años, los hombres presentan mayor riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular que las mujeres en edad premenopáusica; sin embargo, si se compara el riesgo entre hombres y mujeres post-menopáusicas dicho riesgo se iguala (IDF, 2016). Esto se debe a que la incidencia y prevalencia de diabetes, hipertensión y dislipidemia se incrementa en las mujeres después de la menopausia, elevando así dos veces más la incidencia de eventos cerebrovasculares en este grupo de mujeres en comparación con los hombres.

1.3.1.3. *Etnia.*

Se conoce en cuanto a la etnia como factor de riesgo cardiovascular, que los individuos con mayor riesgo de presentar enfermedad cardiovascular son los caucásicos y asiáticos. Por otro lado, la población de raza negra debido a su mayor predisposición a padecer hipertensión por lo que se asocia al aumento en la incidencia de cardiopatía isquémica (SEC, 2012).

1.3.1.4. *Antecedente familiar.*

Un historial familiar positivo para enfermedad cardiovascular, es decir, el tener un familiar de primer grado (padre o hermano) que haya presentado o fallecido por enfermedad cardiovascular

antes de los 55 años para hombres y 65 años para mujeres, se asocia con un mayor riesgo de desarrollar enfermedad coronaria (Wilson, 2019).

Las estadísticas de accidentes cerebrovasculares de la American Heart Association (AHA, 2017) informan que el 12,2% de los adultos tiene un padre o hermano con ataque cardíaco o angina antes de los 50 años.

1.3.2. Factores de riesgo cardiovascular modificables.

1.3.2.1. Hipertensión.

La hipertensión es uno de los principales y más importantes factores de riesgo para enfermedad cardiovascular, incluyendo apoplejía, enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular y enfermedad vascular periférica. Representa el 54 % de todos los accidentes cerebrovasculares (50% de los ECV isquémicos e incrementa el riesgo de presentar ECV hemorrágico) y el 47% de todos los eventos de cardiopatía isquémica a nivel mundial (AHA, 2017).

1.3.2.2. Tabaco.

Según la World Heart Federation (WHF, 2017), fumar es la segunda causa de enfermedad cardiovascular después de la hipertensión, y se estima que causa cerca del 10% de las enfermedades cardiovasculares. Además, se conoce que fumar es un factor de riesgo independiente para enfermedad coronaria y se cree que posee un efecto sinérgico con otros factores de riesgo cardiovascular como son la hipertensión arterial no tratada, niveles séricos elevados de lípidos, y diabetes mellitus (AHA, 2017).

Según la WHF (2017), el uso de tabaco, independientemente de la forma de consumo, provoca daño endotelial, disminuye la perfusión sanguínea la tolerancia al ejercicio, aumenta la presión sanguínea y genera un estado de hipercoagulabilidad. Se considera que todos estos

cambios contribuyen a la aparición de enfermedad cardiovascular eso explicaría el porqué los fumadores activos tiene de 2 a 4 veces más riesgo de presentar enfermedad cerebrovascular en comparación con los pacientes que nunca han fumado o con aquellos que dejaron de fumar por un periodo superior a 10 años.

Es importante mencionar que el tabaco no afecta solamente a la persona que lo consume, sino que también afecta a las personas que lo rodean tanto es así que, los fumadores pasivos expuestos a humo en sus casas o lugares de trabajo también tienen un riesgo considerable de desarrollar enfermedad coronaria de aproximadamente un 25-30% y de un 20-30% para desarrollar enfermedad cerebrovascular (AHA, 2017).

1.3.2.3. *Sedentarismo.*

La Physical Activity Guidelines for Americans recomienda al menos 150 minutos de actividad física moderada a intensa o 75 minutos de actividad aeróbica intensa por semana y la realización de actividades de estiramiento muscular al menos 2 veces por semana. Incluso el ejercicio en grado moderado tiene un efecto protector contra la enfermedad coronaria (DHHS, 2008).

Son bien conocidos los beneficios de realizar actividad física los cuales incluyen: elevación sérica de HDL, reducción de la presión arterial, disminución de la resistencia a la insulina y la pérdida de peso (Wilson, 2019). Por lo que se conoce que la actividad física reduce la mortalidad prematura, sin embargo, según datos de la OMS (2009), la falta de la misma representa al cuarto factor de riesgo cardiovascular, responsable de 3.2 millones de muertes al año, de las cuales 670.000 son en personas menores de 60 años.

1.3.2.4. *Obesidad.*

Según el estudio Framingham Offspring, la obesidad medida por el IMC predijo de forma significativa e independiente la aparición de enfermedad coronaria y enfermedad vascular cerebral después de ajustar los factores de riesgo tradicionales (Mckee, Castelli, McNamara, & Kannel, 1971).

El sobrepeso y obesidad son factores de riesgo importantes para enfermedad cardiovascular, incluyendo enfermedad coronaria enfermedad cerebrovascular, fibrilación auricular, tromboembolismo venoso e insuficiencia cardiaca.

Estudios muestran que un IMC sobre 21 es la causa del 58% de diabetes mellitus y 21% de las enfermedades cardíacas crónicas (WHF, 2015).

1.3.2.5. *Dislipidemia.*

La dislipidemia y alteraciones en la regulación del metabolismo de los lípidos y lipoproteínas juegan un papel importante en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular. La reducción de los niveles de LDL continúa siendo el principal objetivo para disminuir el avance de las enfermedades cardiovasculares; sin embargo, se sugiere que otros lípidos y factores de riesgo también se encuentran involucrados en la enfermedad cardiovascular (Balakumar et al., 2016).

Se ha visto un aumento de la prevalencia de dislipidemia en pacientes con enfermedad coronaria prematura, siendo tan alta como 75 a 85 % en comparación con aproximadamente 40 a 48 % en pacientes de la misma edad sin enfermedad coronaria.

1.4. Diabetes y Riesgo Cardiovascular

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de morbilidad y mortalidad en pacientes diabéticos. Aproximadamente el 9-41% de los diabéticos de entre 50-69 años presentan enfermedad cardiovascular y de estos 2 -27 de cada 1000 muere cada año (IDF, 2016)

El riesgo relativo de mortalidad por enfermedad coronaria en pacientes diabéticos es de 2.58 (95% CI 2.05-3.26) para mujeres y de 1.85 (95% CI 1.47-2.33) para hombres, comparado con mujeres y hombres sin diabetes (IDF, 2016).

Se conoce que la diabetes en sí confiere un riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad cardiovascular, así como la hipertensión y la dislipidemia. Estos factores de riesgo podrían tener antecedentes comunes tanto para la diabetes mellitus como para las enfermedades cardiovasculares, lo que refuerza el postulado de que ambos trastornos vienen independientemente de un "sustrato/origen común" (Martín-Timón, Sevillano, Segura, & Cañizo, 2014).

1.5. Predictores de Riesgo Cardiovascular

Hasta el momento no se ha encontrado un examen de laboratorio útil para predecir el riesgo cardiovascular en pacientes diabéticos, sin embargo, actualmente se utilizan varias herramientas para hacer un cálculo aproximado del mismo, entre las más utilizadas encontramos el Framingham Risk Score, y el UKPDS Risk Engine.

1.5.1. Framingham Risk Score.

Framingham Risk Score es una herramienta validada para predecir el riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) en pacientes asintomáticos. Este score va expresarse en el porcentaje de riesgo de presentar enfermedad coronaria en 10 años. Se considera riesgo bajo si el FRS es inferior al 10%, moderado si es del 10% al 19% y alto si es igual o superior al 20%.

Esta escala es utilizada en la práctica diaria en la atención primaria ya que ha demostrado gran confiabilidad. Desde su creación han existido varias adaptaciones y estudios sobre la misma, sin embargo, se ha visto que las calculadoras de riesgo basadas en el estudio de Framingham

desestiman el riesgo de los pacientes con diabetes debido a la escasa muestra de pacientes diabéticos en este estudio.

1.5.2. UKPDS Risk Engine.

El UKPDS Risk Engine es una calculadora de riesgo específica para pacientes diabéticos tipo 2, que provee el riesgo en porcentaje de presentar: enfermedad coronaria fatal y no fatal, enfermedad cerebrovascular fatal y no fatal.

Se considera riesgo bajo si es inferior al 15%, moderado si va de 15-20%, alto si es de 20-30% y muy alto si es mayor al 30%.

1.6. Marcadores de Inflamación

1.6.1. Índice leuco-glucémico.

Estudios han demostrado que tanto el conteo de leucocitos como la glucemia se han visto involucrados en estados inflamatorios y estrés metabólico, procesos que a su vez están implicados en la aterosclerosis y por ende en el desarrollo de enfermedad cardiovascular.

El índice leuco-glucémico es un marcador de inflamación sistémica que se calcula en base a los valores de leucocitos y glucemia utilizando la siguiente fórmula:

$$ILG = (\text{glucemia [mg/dl]} * \text{leucocitos [10}^6\text{/L]}) / 1000$$

Se conoce que el conteo total de glóbulos blancos elevado es utilizado como marcador inflamatorio, a su vez se ha demostrado que la relación entre el conteo de glóbulos blancos y la enfermedad coronaria es significativa e independiente debido al origen inflamatorio de la aterosclerosis. Además, juega un papel importante en la predicción de eventos cardiovasculares futuros en pacientes sin antecedente de patología cardíaca y en pacientes con antecedente de enfermedad coronaria juega un rol en la predicción de recurrencia de eventos y muerte (Madjid & Fatemi, 2013).

En cuanto a la glucemia también está implicada en la fisiopatología de la enfermedad cardiovascular puesto que estudios experimentales han demostrado que niveles altos de glucemia incrementa la expresión de moléculas de adhesión leucocitaria, disminuye la vasodilatación endotelio-dependiente y la circulación coronaria colateral.

1.6.2. Volumen medio plaquetario.

Las plaquetas expresan y secretan un gran número de sustancias consideradas mediadores cruciales en la coagulación, inflamación, trombosis y aterosclerosis. La actividad plaquetaria aumentada está asociada a un volumen plaquetario incrementado. Se considera que las plaquetas de mayor tamaño tienen mayor actividad metabólica y enzimática en comparación con las plaquetas de menor tamaño, ya que contienen mayor cantidad de gránulos alfa, los cuales liberan sustancias protrombóticas. Además, las plaquetas de mayor tamaño presentan una mayor expresión de receptores para glicoproteínas IIb-IIIa y aumento de tromboxano A₂ y B₂ por unidad de volumen en comparación con las plaquetas de menor tamaño. (Chu et al., 2010). Basado en estas observaciones se considera que el VMP, una medida cuantitativa del promedio del tamaño de las plaquetas cuyo valor normal varían entre 5 - 15 fL, como un indicador de actividad plaquetaria e indirectamente como un marcador de riesgo cardiovascular (Agrawal et al., 2017). Además, se ha observado un VMP más alto en pacientes con diabetes mellitus, hipertensión, hipercolesterolemia, fumadores o con obesidad, lo que sugiere que este es un mecanismo común por el cual estos factores aumentan el riesgo de enfermedad cardiovascular.

2. Métodos

2.1. Muestra

Se utilizó una muestra de 691 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 quienes acudieron a la consulta externa del Centro de Salud de Chimbacalle durante el periodo de enero hasta diciembre del año 2017.

Los pacientes que se tomaron en cuenta para nuestra investigación debían cumplir con los siguientes criterios: ser mayor de 18 años, diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2, contar con una biometría hemática y química sanguínea realizada durante el año de estudio. Se excluyeron a 239 pacientes por ser menores de 18 años de edad, mujeres embarazadas, pacientes que no contaron con todos los exámenes para realizar el estudio o se encontraban hospitalizados por otra causa distinta a la diabetes. Por lo que, la muestra final para nuestra investigación fue de 452 pacientes.

2.2. Tipo de estudio

Estudio transversal

2.3. Obtención de consentimiento para la participación en el estudio

Al ser un estudio en el cual se tomaron datos de fuentes secundarias (historias clínicas físicas) no se necesitó la firma de consentimientos informados por parte de los participantes, sin embargo, se contó con la aprobación para su desempeño por parte de la dirección del centro de salud y la coordinación zonal.

2.4. Confidencialidad de la información

La información de los pacientes fue manejada manteniendo el anonimato, para lo cual se asignó un código único a cada paciente con el fin de conservar la confidencialidad de los datos obtenidos.

2.5. Procesamiento de la Recolección de Información

Se realizó una base de datos tomando en cuenta las características sociodemográficas, clínicas y factores de riesgo cardiovascular de cada paciente. Dentro de las características sociodemográficas que se tomaron en cuenta: edad, sexo y etnia.

Se consideraron como características clínicas el tiempo de enfermedad, categorizando esta variable en dos subgrupos: pacientes con más 10 años y menos de 10 años de diagnóstico; tipo de tratamiento para la diabetes, dentro de los cuales se contemplaron 4 grupos: pacientes en tratamiento con metformina, metformina más otro hipoglucemiante, metformina más insulina e insulina; perfil lipídico tomado en cuenta los siguientes parámetros: colesterol, triglicéridos, LDL, HDL; valores de la química sanguínea dentro de ellos glucosa, creatinina y hemoglobina glicosilada; los valores de la biometría hemática que se tomaron en cuenta fueron leucocitos, hematocrito, plaquetas y volumen medio plaquetario. Además, se calculó en base a estos valores el índice leuco-glucémico.

Se tomaron como factores de riesgo cardiovascular a los siguientes: presentar antecedente familiar de enfermedades que aumentan el riesgo cardiovascular como diabetes, hipertensión, dislipidemia, ECV, IAM; actividad física misma que se consideró como factor protector a aquellos pacientes quienes realizaban ejercicio al menos 3 veces por semana durante el año de estudio y factor de riesgo a aquellos que realizaban menos de 3 veces a la semana o no realizaban actividad física; IMC mayor o igual a 25; fumar tabaco; hipertensión arterial; dislipidemia; dentro de las alteraciones electrocardiográficas para el presente estudio se tomaron como

anormales: infarto, arritmia y bloqueos; función renal para lo cual se tomó en cuenta el valor de la tasa de filtrado glomerular calculado con la fórmula de CKD-EPI y la microalbuminuria; y finalmente la hemoglobina glicosilada se consideró como factor de riesgo por ser un indicador de mal control glucémico.

Tabla 4
Operacionalización de variables (Factores de riesgo cardiovascular)

Variable	Definición	Indicador	Unidad medida	Técnica de medición
Antecedente familiar	Presentar antecedente familiar de enfermedades que aumentan el riesgo cardiovascular como diabetes, hipertensión, dislipidemia, ECV, IAM	Antecedente familiar	0= No 1= Si	Revisión historia clínica
Actividad física	Factor protector pacientes quienes realizaban ejercicio al menos 3 veces por semana durante el año de estudio	Días de actividad física a la semana	0= ≥ 3 días 1= < 3 días	Revisión historia clínica
Índice de masa corporal	Medida que relaciona el peso corporal con la talla.	Kilogramos/metros ²	0 = Normal 1 = Sobrepeso u obesidad	Revisión historia clínica
Hipertensión arterial	Enfermedad crónica no transmisible que se	Presión Arterial $\geq 140/80$ mmHg	0= No 1= Si	Revisión historia clínica

	presenta cuando la presión arterial es mayor o igual a 140/90, en dos tomas diferentes.	o Uso de fármacos antihipertensivos.		
		Colesterol > 200 mg/dl o		
Dislipidemia	Presencia de cantidades elevadas de lípidos en sangre (Colesterol, Triglicéridos, LDL)	Triglicéridos > 150 mg /dl LDL > 100 o HDL <40 mg/dl hombres y <50 mg/dl mujeres	0= No 1= Si	Revisión historia clínica
Tabaco	Consumo de productos hechos parcial o totalmente con tabaco.	Antecedente de consumo tabaco	0= No fuma 1= Fuma o fumaba	Revisión historia clínica
Cambios electrocardiográficos	Alteraciones electrocardiográficas	EKG anormal: infarto, arritmia, o bloqueos.	0= Normal 1= Anormal	Revisión historia clínica
Nefropatía	Término usado para denotar daño renal.	Tasa de filtrado glomerular < 60 ml/min/1.73m ²	0= No >60ml/m/1,73 m2 1= Si <60ml/m/1,73 m2	Revisión historia clínica
HbA1c	Medida indirecta del promedio de los valores de glucosa en sangre de los últimos 120 días aproximadamente	Valor de Hemoglobina glicosilada < 7%	0 = No < 7% 1= Si > 7%	Revisión historia clínica

A partir de los datos tomados de las historias clínicas se calculó el riesgo cardiovascular utilizando la calculadora UKPDS Risk Engine, obteniendo el riesgo a 10 años de desarrollar enfermedad coronaria fatal, enfermedad coronaria no fatal, enfermedad cerebrovascular fatal y enfermedad cerebrovascular no fatal.

2.6. Análisis de datos

Se elaboró una base de datos a partir de la información recopilada utilizando el programa Microsoft Excel versión 10, posteriormente se realizó la limpieza de la misma y se empleó el programa IBM SPSS Statistics versión 25 para el análisis y procesamiento de los datos.

Inicialmente se realizó el análisis descriptivo de las variables sociodemográficas, clínicas y factores de riesgo cardiovascular. Las variables continuas se definieron por medidas de tendencia central, no central y de dispersión. Las variables cuantitativas y cualitativas mediante distribución de frecuencias absolutas y relativas con intervalo de confianza del 95%.

Para el análisis entre variables cuantitativas y cualitativas se llevó a cabo la prueba de Kolmogorov Smirnov, con el fin de determinar si la distribución fue paramétrica o no paramétrica. Se determinó que el ILG presentaba una distribución no paramétrica, por lo que en lugar de utilizar la media se tomó en cuenta la mediana para realizar los análisis posteriores; para buscar la asociación con las variables cualitativas, se utilizó el contraste estadístico χ^2 de Pearson y para las variables cuantitativas se usó la prueba U de Mann Whitney. Por otro lado, el VMP presentó distribución paramétrica razón por la cual se utilizó la media en los análisis siguientes, de la misma manera se usó el contraste estadístico χ^2 de Pearson para las variables cualitativas y la prueba T de Student para las variables cuantitativas. Se estableció significancia estadística cuando la p era menor 0.05.

Se realizó el análisis multivariado utilizando una regresión logística binaria para lo cual se tomó en cuenta las variables que presentaron una $p < 0,05$ en el análisis bivariado. Para el VMP se tomaron las siguientes variables: dislipidemia, HDL, HbA1c $> 8\%$ y edad >65 años; mientras que para el ILG se incluyó las variables: edad >65 años, tiempo de enfermedad, función renal anormal, dislipidemia, triglicéridos, HbA1c $>7\%$, plaquetas. Sin embargo, para el modelo final se retiraron aquellas variables que no fueron significativas en la regresión binaria.

Con el fin de determinar si el VMP y ILG predicen el riesgo de presentar enfermedad cardiovascular a 10 años se realizó la prueba de Kruskal-Wallis, para esto se agrupó en cuatro categorías el porcentaje de riesgo de la siguiente manera: menos de 15% como bajo riesgo, 15 a 20% como riesgo intermedio, de 20 a 30% alto riesgo y mayor a 30% como muy alto riesgo, tanto para enfermedad coronaria, enfermedad coronaria fatal, enfermedad cerebrovascular, enfermedad cerebrovascular fatal y se tomó cada uno de estos como variable independiente, mientras que se consideró como variable dependiente a los valores del volumen medio plaquetario e índice leuco-glucémico. Se determinó significancia estadística cuando la p era menor 0.05.

3. Resultados

3.1. Características demográficas

Se estudiaron 452 pacientes, de los cuales 363 (80.3%) fueron mujeres y 89 (19.69%) fueron hombres. La edad media de los pacientes fue de 64.56 (± 11.62) años. Como se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5
Características sociodemográficas

Características	n=452
	(media \pm SD)
Edad, años (media \pm SD)	64.56 (11.62)
	(Número %)
Etnia (numero %)	
Mestizo	446 (98,7)
Afrodescendiente	6 (1.3)
Sexo (numero %)	
Femenino	363 (80.3)

3.2. Características clínicas

Dentro de las características clínicas tomadas en cuenta en este estudio, es importante mencionar que la media del tiempo de enfermedad para los pacientes fue de 12.15 años con una desviación estándar de ± 7.04 ; la hemoglobina glicosilada, parámetro que en nuestra muestra presento una media de 7.65% (± 1.43), lo que nos indica que existió un buen control glucémico general en los pacientes estudiados. En cuanto a perfil lipídico, la media de colesterol para los pacientes estudiados fue de 185.59 (± 43.72), triglicéridos 155.20 (± 90.79), HDL 51.38 (± 12.65), LDL 103.39 (± 34.25), mostrándose así un buen control de estos parámetros, sin embargo, se debe tomar en cuenta que la gran mayoría de estos pacientes han recibido tratamiento a base de estatinas.

Con respecto a los marcadores estudiados: el VMP presentó una media de 7.74 (± 0.62) mientras que los valores para el Índice leuco-glucémico fueron de 1132.52 (± 515.12).

Las demás características clínicas tomadas en cuenta para el estudio se pueden observar en la Tabla 6.

Tabla 6
Antecedentes clínicos y valores de laboratorio de los pacientes estudiados

	(media ± SD)
Tiempo de enfermedad (años)	12.15 (7.04)
Colesterol mg/dl	185.59 (43.72)
Triglicéridos mg/dl	155.20 (90.79)
HDL mg/dl	51.38 (12.65)
LDL mg/dl	103.39 (34.25)
Glucosa mg/dl	165.72 (68.3)
Creatinina mg/dl	0.94 (0.39)
Hematocrito %	45.04 (5.04)
Leucocitos (x10 ³ /mm ³)	6.19 (1.46)
Plaquetas (x10 ³ /mm ³)	259.02 (65.44)
VMP fL	7.74 (0.62)
ILG	1132.52 (515.12)
Hb A1c %	7.65 (1.43)
	(Numero %)
Tratamiento	
No farmacológico	1 (0.2)
Metformina	155 (34.3)
Metformina mas hipoglucemiante	92 (20.4)
Metformina mas insulina	186 (41.2)
Insulina	18 4)

3.3. Factores de riesgo cardiovascular

Con respecto a los factores de riesgo cardiovascular se encontró que los pacientes que presentaron antecedente familiar de riesgo cardiovascular fueron 270 (59.7%). En cuanto a la actividad física 143 pacientes no realizaban al menos tres días a la semana durante el estudio. Solamente se encontró IMC normal en 74 (16.4%) pacientes, el resto presentó sobrepeso u

obesidad. Con respecto al consumo de tabaco la mayor parte de estos pacientes no fumaban, 359 (79.4%), sin embargo 40 de ellos dejaron de fumar y 53 fumaban durante el año de estudio. Más del 60% de los pacientes presentaron otra patología asociada a riesgo cardiovascular como hipertensión arterial y dislipidemia.

Otras variables tomadas en cuenta como factores de riesgo se observan en la Tabla 7.

Tabla 7

Factores de riesgo cardiovascular en los pacientes estudiados.

	(Número %)
Antecedente familiar (numero %)	
No	182 (40.3)
Si	270 (59.7)
Ejercicio (numero %)	
No	143(31.6)
Si	309 (68.4)
IMC	
Normal	74 (16.4)
Sobrepeso u Obesidad	378 (83.6)
Tabaco (numero %)	
Fuma	53 (11.7)
Fumaba	40 (8.8)
No fuma	359 (79.4)
Dislipidemia (numero %)	
No	77 (17)
Si	375 (83)
HTA (numero %)	
No	144 (31.9)
Si	308 (68.1)
EKG (numero %)	
Normal	315 (73.4)

Anormal	114 (26.6)
Microalbuminuria (numero %)	
<30 ug/mg	237 (52.4)
≥30 ug/mg	202 (44.7)
Función Renal (numero %)	
<60 ml/min/1.73m ²	110 (24.3)
≥60 ml/min/1.73m ²	342 (75.7)
(media ± SD)	
Función Renal ml/min/1.73m ²	74.02 (19.57)
HbA1c %	7.65 (1.43)

3.4. Relación entre VMP con las variables sociodemográficas, antecedentes clínicos y factores de riesgo cardiovascular

Se encontró la asociación entre el VMP con la edad mayor o igual a 65 años, dislipidemia, hemoglobina mayor o igual a 8%, tratamiento de diabetes con metformina más insulina, HDL menor a 40 mg/dl en hombres y menor a 50 mg/dl en mujeres.

Al ser analizado el resto de las variables como dependientes al VMP no existió hallazgos significativos como se observa en la Tabla 8.

Tabla 8

Relación entre VMP con las variables sociodemográficas, antecedentes clínicos y factores de riesgo cardiovascular.

Variable	Categorización	Volumen medio plaquetario			
		< 7.7 fL	≥ 7.7 fL	X ²	p
Sexo	Masculino	52.8% (47)	↓ 7.2% (42)	1.327	0.249
	Femenino	46% (167)	54% (196)		
Etnia	Mestizo	48% (214)	52% (232)	5.468	0.019
	Afrodescendiente	0% (0)	100% (6)		

Edad (años)	<65	42.1% (96)	57.9% (132)	5.067	0.024
	≥65	52.7% (118)	47.3% (106)		
Tiempo de enfermedad (años)	<10	43.4% (96)	56.6% (125)	2.647	0.104
	≥10	51.1% (118)	48.9% (113)		
Antecedente familiar	No	48.4% (88)	51.6% (94)	0.124	0.725
	Si	46.7% (126)	53.3% (144)		
Ejercicio	No	46.2% (66)	53.8% (77)	0.119	0.730
	Si	47.9% (148)	52.1% (161)		
IMC	Normal	48.6% (36)	51.4% (38)	0.06	0.806
	Sobrepeso u obesidad	47.1% (178)	52.9% (200)		
Hipertensión	No	50% (72)	50% (72)	0.597	0.44
	Si	46.1% (142)	53.9% (166)		
Dislipidemia	No	59.7% (46)	40.3% (31)	5.72	0.017
	Si	44.8% (168)	55.2% (207)		
Tabaco	No	47.6% (171)	52.4% (188)	0.058	0.81
	Si	46.2% (43)	53.8% (50)		
Función renal (ml/min/1.73m ²)	≥60	46.2% (158)	53.8% (184)	0.741	0.389
	<60	50.9% (56)	49.1% (54)		
Hemoglobina glicosilada (%)	<8	52.5% (152)	47.6% (138)	8.339	0.004
	≥8	38.3% (62)	61.7% (100)		
Tratamiento diabetes	Metformina	48.4% (75)	51.6% (80)	0.103	0.749
	Otro tratamiento	46.8% (139)	53.2% (158)		
	Metformina más hipoglucemiante	53.3% (49)	46.7% (43)	1.622	0.203
	Otro tratamiento	45.8% (165)	54.2% (195)		
	Metformina más insulina	41.7% (78)	58.3% (109)	4.061	0.044
	Otro tratamiento	51.3 (136)	48.7% (129)		
	Insulina	61.1% (11)	38.9% (7)	1.425	0.233
	Otro tratamiento	46.8% (203)	53.2% (231)		

Índice leuco-glucémico (mediana)	<892	51.3% (116)	48.7% (110)	2.875	0.09
	≥ 892	43.4% (98)	56.6% (128)		
Colesterol (mg/dl)	<200	47.1% (137)	52.9% (154)	0.023	0.879
	≥ 200	47.8% (77)	52.3% (84)		
Triglicéridos (mg/dl)	<150	49.2% (131)	50.8% (135)	0.939	0.333
	≥ 150	44.6% (83)	55.4% (103)		
LDL (mg/dl)	<100	48.5% (111)	51.5% (118)	0.236	0.627
	≥ 100	46.2% (103)	53.8% (120)		
HDL (mg/dl)	<40 hombre; <50 mujer	38.5% (74)	61.5% (118)	10.367	0.001
	≥ 40 hombre; ≥ 50 mujer	53.8% (140)	46.2% (120)		
Glucosa (mg/dl)	0<80	33.3% (4)	66.7% (8)	3.225	0.199
	80<130	52.6% (81)	47.4% (73)		
	≥ 130	45.1% (129)	54.9% (157)		
Plaquetas (x10 ³ /mm ³)	150-450	47.9% (210)	52.1% (228)	2.043	0.153
	Otros valores	28.6% (4)	71.4% (10)		
Leucocitos (x10 ³ /mm ³)	4-11	46.7% (203)	53.3% (232)	2.136	0.144
	Otros valores	64.7% (11)	35.3% (6)		
Microalbuminuria (ug/mg)	<30	46% (109)	54% (128)	0.702	0.402
	≥ 30	50% (101)	50% (101)		
Electrocardiograma	Normal	47.6% (150)	52.4% (165)	0.19	0.663
	Anormal	50% (57)	50% (57)		

3.5. Comparación de medias entre VMP con las variables cuantitativas

Al realizar la comparación de medias tomando como variable independiente al VMP y utilizando T de Student se evidenció asociación con los siguientes parámetros: edad, tiempo de

enfermedad, plaquetas, HDL, hemoglobina glicosilada con una $p < 0.05$ como se observa en la tabla 9.

Tabla 9

Comparación de medias entre VMP con las variables cuantitativas.

N= 214/238	<7.7 fL Media (±DS)	≥7.7 fL Media (±DS)	T	p	95% de intervalo de confianza	
					Inferior	Superior
Edad (años)	65.93 (11.86)	63.31 (11.27)	2.406	0.017	0.480	4.759
Tiempo enfermedad (años)	13.01 (7.61)	11.37 (6.40)	2.487	0.013	0.344	2.937
IMC (kg/m ²)	29.40 (4.85)	29.81 (5.15)	-0,863	0,389	-1,335	0,521
TFG- CKD EPI (ml/min/1.73m ²)	72.91 (20.00)	75.01 (19.15)	-1,145	0,253	-5,730	1,512
Leucocitos (x10 ³ /mm ³)	6.15 (1.54)	06.23 (1.39)	-0,524	0,600	-0,343	0,199
Hematocrito (%)	44.86 (4.75)	45.20 (5.29)	-0,703	0,482	-1,267	0,599
Plaquetas (x10 ³ /mm ³)	288.45 (63.94)	232.55 (54.66)	10,017	0,001	44,932	66,866
Glucosa (mg/dl)	159.56 (61.93)	171.25 (73.25)	-1,838	0,067	-24,193	0,811
Creatinina (mg/dl)	0.96 (0.42)	0.93 (0.37)	0,796	0,426	-0,043	0,102
Colesterol (mg/dl)	185.43 (40.33)	185.73 (46.65)	-0,073	0,942	-8,405	7,802
Triglicéridos (mg/dl)	147.22 (75.64)	162.38 (102.16)	-1,804	0,072	-31,672	1,355
LDL (mg/dl)	103.20 (31.84)	103.55 (36.35)	-0,107	0,914	-6,696	6,002
HDL (mg/dl)	52.61 (12.40)	50.27 (12.79)	1,973	0,049	0,009	4,678
Hb A1c (%)	7.46 (1.41)	7.82 (1.43)	-2,760	0,006	-0,631	-0,106
Microalbuminuria* ug/mg	33.19 (38.52)	29.69 (33.81)	1,012	0,312	-3,291	10,283

*13 pacientes no presentaron valores de microalbuminuria, por lo tanto, para esta variable N fue de: 210 pacientes con VMP menor a 7.7fL y de 229 pacientes con VMP ≥7.7 fL.

3.6. Relación entre índice leuco-glucémico con variables sociodemográficas, antecedentes clínicos y factores de riesgo cardiovascular

Se encontró asociación entre el índice leuco-glucémico con la edad mayor o igual a 65 años, tiempo de enfermedad mayor o igual a 10 años, dislipidemia, función renal mayor o igual a 60

ml/h, hemoglobina glicosilada mayor o igual a 7%, tratamiento de diabetes con metformina, metformina más hipoglucemiante y metformina más insulina, triglicéridos mayor o igual a 150 y plaquetas de 150 a 450 x 10³/ mm³.

Al ser analizado el resto de las variables demográficas y metabólicas como dependientes al índice leuco-glucémico no existió hallazgos significativos como se observa en la Tabla 10.

Tabla 10

Relación entre el índice leuco-glucémico con variables sociodemográficas, antecedentes clínicos y factores de riesgo cardiovascular.

Variable	Categorización	Índice leuco-glucémico		X ²	P
		<892	≥892		
Sexo	Masculino	42.7% (38)	57.3% (51)	2.364	0.124
	Femenino	51.8% (188)	48.2% (175)		
Etnia	Mestizo	50% (223)	50% (223)	0	1
	Afrodescendiente	50% (3)	50% (3)		
Edad	<65 años	44.3% (101)	55.7% (127)	5.983	0.014
	≥65 años	55.8% (125)	44.2% (99)		
Tiempo de enfermedad (años)	<10	57% (126)	43% (95)	8.509	0.004
	≥10	43.3% (100)	56.7% (131)		
Antecedente familiar	No	48.9% (89)	51.1% (93)	0.147	0.701
	Si	50.7% (137)	49.3% (133)		
Ejercicio	No	47.6% (68)	52.4% (75)	0,501	0,479
	Si	51.1% (158)	48.9% (151)		
IMC	Normal	50% (37)	50% (37)	0	1
	Sobrepeso u obesidad	50% (189)	50% (189)		
Hipertensión	No	50.7% (73)	49.3% (71)	0.041	0.84
	Si	49.7% (153)	50.3% (155)		
Dislipidemia	No	63.6% (49)	36.4% (28)	6.903	0.009
	Si	47.2% (177)	52.8% (198)		

Tabaco	No	51.8% (186)	48.2% (173)	2.288	0.13
	Si	43% (40)	57% (53)		
Función renal (ml/min/1.73m ²)	≥ 60	47.4% (162)	52.6% (180)	3.893	0.048
	<60	58.2% (64)	41.8% (46)		
Hemoglobina glicosilada (%)	<7	85.2% (115)	14.8% (20)	95.322	0.001
	≥7	35% (111)	65% (206)		
Tratamiento diabetes	Metformina	71% (119)	29% (45)	41.484	0.001
	Otro tratamiento	39.1% (116)	60.9% (181)		
	Metformina más hipoglucemiante	39.1% (36)	60.9% (56)	5.459	0.019
	Otro tratamiento	52.8% (190)	47.2% (170)		
	Metformina más insulina	37.4% (70)	62.6% (117)	20.149	0.001
	Otro tratamiento	58.9% (156)	41.1% (109)		
	Insulina	50% (9)	50% (9)	0	1
	Otro tratamiento	50% (217)	50% (217)		
Volumen medio plaquetario (fL)	<7.7	54.2% (116)	45.8% (98)	2.875	0.09
	≥7.7	46.2% (110)	53.8% (128)		
Colesterol (mg/dl)	<200	52.6% (153)	47.4% (138)	2.171	0.141
	≥200	45.3% (73)	54.7% (88)		
Triglicéridos (mg/dl)	<150	54.9% (146)	45.1% (120)	6.176	0.013
	≥150	43% (80)	57% (106)		
LDL (mg/dl)	<100	49.3% (113)	50.7% (116)	0.08	0.778
	≥100	50.7% (113)	49.3% (110)		
HDL (mg/dl)	<40 hombre; <45 mujer	50.3% (97)	49.7% (96)	0.009	0.994
	≥40 hombre; ≥40 mujer	49.8% (129)	50.2% (130)		
Plaquetas (x10 ³ /mm ³)	150-450	49.1% (215)	50.9% (223)	4.718	0.030
	Otros valores	78.6% (11)	21.4% (3)		

Leucocitos (x10 ³ /mm ³)	4-11	49.7% (216)	50.3% (219)	0.55	0.458
	Otros valores	58.8% (10)	41.2% (7)		
Microalbuminuria (ug/mg)	<30	49.4% (117)	50.6% (120)	0.017	0.895
	≥30	50% (101)	50% (101)		
Electrocardiograma	Normal	48.6% (153)	51.4% (162)	1.499	0.221
	Anormal	55.3% (63)	44.7% (51)		

3.7. Comparación de mediana de índice leuco-glucémico con medias de las variables cuantitativas

Al realizar la comparación de medias tomando como variable independiente al índice leuco-glucémico y utilizando U de Mann-Whitney se evidenció asociación con los siguientes parámetros: edad, tiempo de enfermedad, VMP, leucocitos, hematocrito, glucosa, triglicéridos y hemoglobina glicosilada con una $p < 0.05$ como se observa en la Tabla 11.

Tabla 11

Comparación de mediana de índice leuco-glucémico con medias de las variables cuantitativas.

Índice Leuco-glucémico (N=226/226)	Rango promedio		Z	Sig. Asintótica (bilateral)
	<892	≥892		
Edad (años)	243.64	209.36	-2.79	0.005
Tiempo de enfermedad (años)	209.39	243.60	-2.79	0.005
IMC (kg/m ²)	227.72	225.28	-0.20	0.842
TFG CKD-EPI (ml/min/1.73m ²)	217.85	235.15	-1.41	0.158
VMP (fL)	211.75	241.25	-2.40	0.016
Leucocitos (x 10 ³ /mm ³)	172.60	280.40	-8.78	0.001
Hematocrito (%)	209.09	243.91	-2.83	0.004
Plaquetas (x 10 ³ /mm ³)	219.13	233.87	-1.20	0.230
Glucosa (mg/dl)	126.27	326.73	-16.31	0.001

Creatinina (mg/dl)	225.55	227.45	-0.16	0.874
Colesterol (mg/dl)	218.70	234.30	-1.27	0.204
Triglicéridos (mg/dl)	205.43	247.57	-3.43	0.000
LDL (mg/dl)	226.15	226.85	-0.06	0.954
HDL (mg/dl)	232.95	220.05	-1.05	0.293
HBA1c (%)	153.24	299.76	-11.92	0.001
Microalbuminuria* (ug/mg)	218.64	221.34	-0.25	0.806

*13 pacientes no presentaron valores de microalbuminuria, por lo tanto, para esta variable N fue de: 210 pacientes con ILG <892 y de 229 pacientes con ILG \geq 892.

3.8. Análisis de regresión logística binaria entre VPM y las variables estadísticamente significativas

El HDL menor a 40 mg/dl en hombres y menor a 50 mg/dl, hemoglobina glicosilada mayor a 8% y la edad mayor de 65 años fueron las variables que se asociaron de forma independiente con VPM mayor o igual a 7.7 fL como se evidencia en la Tabla 12.

Tabla 12

Análisis de regresión logística binaria entre VPM y las variables estadísticamente significativas.

	B	Error estándar	Sig.	Exp (B)	95% C.I. para Exp (B)	
					Inferior	Superior
HDL	0,646	0,197	0,001	1,907	1,298	2,803
Edad > 65 años	0,372	0,196	0,057	1,451	,989	2,130
Hb A1c >8%	0,525	0,205	0,011	1,690	1,130	2,527

3.9. Análisis de regresión logística binaria entre índice leuco-glucémico y las demás variables estadísticamente significativas

La hemoglobina glicosilada, plaquetas y triglicéridos fueron las variables que se asociaron de forma independiente con ILG mayor o igual a 892 como se evidencia en la Tabla 13.

Tabla 13

Análisis de regresión logística binaria entre índice leuco-glucémico y las demás variables estadísticamente significativas.

	B	Error estándar	Sig.	Exp (B)	95% C.I. para Exp (B)	
					Inferior	Superior
Hb A1c >7%	2,486	0,278	0,000	12,009	6,969	20,694
Plaquetas	1,621	0,698	0,020	5,059	1,288	19,867
Triglicéridos	0,711	0,225	0,002	2,036	1,309	3,167

3.10. Diferencia de medias de riesgo cardiovascular y marcadores de inflamación sistémica

No existen diferencias significativas entre el porcentaje de riesgo para presentar enfermedad coronaria, enfermedad coronaria fatal, enfermedad cerebrovascular y enfermedad cerebrovascular fatal y el VMP ni con ILG por lo tanto se deduce que estos índices no predicen el riesgo cardiovascular a 10 años en este grupo de pacientes diabéticos como se evidencia en la Tabla 14.

Tabla 14

Diferencia de medias riesgo cardiovascular y marcadores de inflamación sistémica.

Volumen medio plaquetario				Índice leuco-glucémico			
CHD %	N	Media	p	CHD %	N	Media	p
0<15	255	229,05	0.854	0<15	255	219,28	0.218
15<20	59	222,49		15<20	59	229,36	
20<30	66	214,86		20<30	66	220,48	
≥30	72	231,43		≥30	72	255,26	
Fatal CHD%				Fatal CHD%			
0<15	309	232,33	0.130	0<15	309	220,07	0.101
15<20	49	200,89		15<20	49	224,24	
20<30	53	200,36		20<30	53	229,28	

>30	41	246,99		>30	41	274,06	
Stroke %				Stroke %			
0<15	310	234,33	0.063	0<15	310	232,57	0.192
15<20	36	242,36		15<20	36	189,79	
20<30	50	187,44		20<30	50	207,45	
≥30	56	207,82		≥30	56	233,52	
Fatal stroke%				Fatal stroke%			
0<15	451	226,05	0.119	0<15	451	226,73	0.437
15<20	1	429,50		15<20	1	125,00	

4. Discusión

La presencia de nuevas investigaciones acerca de marcadores inflamatorios fáciles de realizar, accesibles a la atención primaria y para tamizaje, ha despertado el interés de varios investigadores en los últimos años, un ejemplo de esto se refleja en este estudio donde la utilidad del índice leuco-glucémico y el volumen medio plaquetario fueron investigados como marcadores de riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes. El índice leuco-glucémico y el volumen medio plaquetario son marcadores de inflamación sistémica que se calculan a partir de la biometría hemática y la química sanguínea. El volumen medio plaquetario se ha propuesto como un marcador de activación plaquetaria y por ende como factor de riesgo trombótico, además ha demostrado ser un predictor de complicaciones vasculares secundarias a diabetes (Chu et al., 2009). Mientras que el índice leuco glucémico se ha propuesto como un marcador pronóstico de muerte y complicaciones intrahospitalarias en pacientes con infarto agudo de miocardio (León-Aliz, Moreno-Martínez, Pérez-Fernández, Vega-Fleites, & Rabassa-López-Calleja, 2014). Se expone en la Tabla 15 los estudios más relevantes que han sido motivación para este trabajo de investigación.

Tabla 15
Artículos relevantes relacionados con el ILG Y VMP

Investigador	Año	Estudio	(N=)	Punto de corte
		Índice leuco-glucémico como marcador		
León-Aliz, et al.	2014	pronóstico de la evolución intrahospitalaria en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del ST	128	1.158
García Álvarez, et al.	2018	Índice leuco glucémico como predictor a corto plazo de mortalidad en el ictus isquémico	45	1 355
Vélez JL, et al.	2016	Evaluación del índice leuco-glicémico como predictor de mortalidad en pacientes sépticos clínico-quirúrgicos y críticos	100	1879.9 ± 1845.2
Reyes ML, et al.	2013	Teoría inflamatoria del SCA: índice leuco-glucémico como factor pronóstico	142	> 15500
Agrawal, et al.	2017	Mean platelet volume (MPV) the neglected marker of cardiovascular risk and glycosylated hemoglobin in diabetic patient	200	10.11 fL
Shah, et al.	2012	The relationship between diabetes, metabolic syndrome, and platelet activity as measured by mean platelet volume	13021	9.31 fL
Kodiatte, et al.	2012	Mean Platelet Volume in Type 2 Diabetes Mellitus	506	8.239 fL

Mean Platelet Volume is Elevated in Patients				
Varol, et al.	2014	With Low High-Density Lipoprotein Cholesterol	115	8.7 fL
Sansanayudh, et al.	2015	The association between mean platelet volume and cardiovascular risk factors	2967	7.26 fL
Verdoia M, et al.	2014	Diabetes, glucose control and mean platelet volume: a single-centre cohort study.	1272	11 fL

Este estudio tuvo como objetivo determinar la utilidad del índice leuco-glucémico y volumen medio plaquetario como predictores de riesgo cardiovascular en pacientes diabéticos, que acudieron a un centro de salud de primer nivel en Quito durante el año 2017. Se asoció de manera independiente los factores de riesgo cardiovascular a los marcadores de inflamación donde existió relación entre el VMP con el c- HDL, edad mayor a 65 años, hemoglobina glicosilada mayor a 8%, mientras que, para el índice leuco-glucémico se encontraron las siguientes asociaciones: edad del paciente, tiempo de enfermedad, triglicéridos, hemoglobina glicosilada, plaquetas y hematocrito.

Los resultados del estudio muestran que el VMP, como un indicador de actividad plaquetaria, se encuentra significativamente elevado en pacientes con c-HDL menor de 40 mg/dl en hombres y menor 50 mg/dl en mujeres, se cree que el c-HDL podría reducir la activación plaquetaria directamente e indirectamente al provocar daño en las células endoteliales. Además, el c-HDL podría regular la activación de las plaquetas mediante la inhibición del factor de activación plaquetario y la síntesis y liberación de óxido nítrico desde las células endoteliales (Varol, Aksoy, Bas, Ari, & Ozaydin, 2014). Varol, et al. publicó en el año 2014 un artículo donde encuentra que existe una elevación estadísticamente significativa del VMP (8.7 ± 0.6 vs 7.1 ± 0.5

fL; $p < 0.001$) en pacientes con c-HDL disminuido comparado con pacientes que tienen valores normales o elevados de c-HDL (Varol et al., 2014). Asimismo, Shah et al. obtuvo resultados significativos en su estudio con una muestra de 10775 pacientes donde el VMP fue mayor en pacientes con c-HDL ≤ 40 mg/dl en hombres y ≤ 50 mg/dl en mujeres con una $p=0.04$ (Shah, Sha, Xie, Mohler, & Berger, 2012).

En cuanto a la hemoglobina glicosilada, en este estudio, el VPM es significativamente mayor en pacientes diabéticos con un mal control glicémico, es decir con niveles mayores a 8 % HbA1c. Sin embargo, en estudios anteriores se han encontrado resultados similares con valores de HbA1c $> 6.5\%$ como el estudio de Agrawal, et al. quienes mencionan que los pacientes con niveles de HbA1c $> 6.5\%$ presentan un VMP elevado (Agrawal et al., 2017). A su vez Kodiatte, et al. encontró que VMP era significativamente elevado en pacientes diabéticos con HbA1c $\geq 6.5\%$ (Kodiatte et al., 2012). Este hallazgo significativo se explicaría a que la reactividad plaquetaria se puede ver afectada por la hiperglicemia ya que esta induce glicosilación no enzimática de las proteínas en la superficie de la plaqueta por el efecto osmótico de la glucosa y de la proteincinasa C esta glicosilación disminuye la fluidez de la membrana y la hace más propensa a la activación plaquetaria. La función plaquetaria está regulada directamente por la insulina a través del receptor de insulina que se encuentra en la superficie plaquetaria. Las plaquetas de los pacientes con diabetes expresan mayor selectina P y glicoproteína IIb/IIIa que la hace más sensible a su activación y agregación (Kodiatte et al., 2012).

Los resultados obtenidos del estudio con respecto a la relación entre el VMP y la edad, fueron que los pacientes mayores de 65 años presentaron un VMP mayor a 7.7 fL, hallazgos similares obtuvo Lippi et al. quienes reportaron valores de VMP de 7.8 fL en pacientes mayores de 59 años [6.4-9.9 fL] (>59 años; $n= 985$) (Lippi, Meschi & Borghi, 2012). Sin embargo, no se ha

encontrado bibliografía que respalde la causa de esta relación, por lo que se deberían realizar más estudios para analizar dicha asociación.

Por otro lado, en relación al índice leuco-glucémico, un marcador inflamatorio poco conocido, mostró ser de gran importancia en esta investigación ya que presentó una fuerte asociación con los triglicéridos, plaquetas y hemoglobina glicosilada ($p < 0.005$) mismos que son parte de los factores de riesgo cardiovascular. Estudios relacionados con el ILG como el de León et al. sugieren que el índice leuco-glucémico se relaciona con una mayor ocurrencia de complicaciones intrahospitalarias, muerte y trombolisis fallida, además que constituyó un predictor independiente de muerte y complicaciones hospitalarias en la muestra estudiada, así también, García et al. quienes encontraron en su estudio que el índice leuco glucémico constituye un marcador de riesgo de mortalidad en pacientes con ictus isquémico (García-Álvarez, García-Albero, & Santana-Álvarez, 2018; León-Aliz, et al., 2014). Se conoce que los pacientes con diabetes tienen mayor riesgo cardiovascular por lo que cree que la relación entre el ILG y las variables de nuestro estudio se debe a que la hiperglucemia estimula la expresión de distintos mediadores de adhesión de macrófagos y linfocitos, promueve la trombosis plaquetaria, reduce el óxido nítrico y la prostaciclina y por ende la elevación de endotelina, produciendo vasoconstricción; por otra parte la leucocitosis favorece la obstrucción microvascular, todos estos factores influyen en el desarrollo de la aterosclerosis (León-Aliz et al., 2014). Por lo tanto, consideramos que se deberían realizar más estudios sobre el ILG con el fin de considerarlo como una herramienta útil en la práctica clínica ya que analiza, en conjunto, el efecto sinérgico de la respuesta inflamatoria e hiperglucemia en pacientes con factores de riesgo cardiovascular.

Por último, se puede decir que a pesar de que no se evidenció asociación entre el ILG y VMP con el porcentaje de riesgo cardiovascular a 10 años calculado con UKPDS Risk Engine, se

encontró relación independiente entre el ILG y otras variables que pueden contribuir a la enfermedad cardiovascular.

Se debe tomar en cuenta que existieron limitantes en el estudio. En cuanto a la muestra, esta fue recopilada en un solo centro de salud de primer nivel de Quito, razón por la que surge la probabilidad de que no sea representativa de la población en general. Además, estuvo comprendida en su totalidad de pacientes con diabetes por lo que no hubo un grupo control con quien comparar los hallazgos obtenidos.

El tiempo de realización del estudio fue otro limitante, ya que, el periodo de un año para evaluar la predicción del riesgo cardiovascular, es corto, por lo que debería considerarse la elaboración de un estudio longitudinal para la valoración de estos marcadores a largo plazo.

Sumado a lo anterior, los pacientes se encontraban en tratamiento con estatinas y antiagregantes plaquetarios, debido a sus comorbilidades, por lo que existe la probabilidad que los valores del volumen medio plaquetario y perfil lipídico estuvieran alterados.

Aún queda por delante un camino en la búsqueda de asociar estos marcadores a las diferentes enfermedades, y su comportamiento individual por lo que se sugiere se realicen más estudios que permitan determinar o descartar su utilidad en este campo.

5. Conclusiones

En este estudio no se evidenció asociación entre el ILG y VMP con el porcentaje de riesgo cardiovascular a 10 años calculado con UKPDS Risk Engine.

Se encontró relación independiente entre el ILG y otras variables como edad mayor o igual a 65 años, tiempo de enfermedad mayor o igual a 10 años, dislipidemia, función renal mayor o igual a 60 ml/h, hemoglobina glicosilada mayor o igual a 7%, triglicéridos mayor o igual a 150 y plaquetas de 150 a 450 x 10³/ mm³, mismos que pueden contribuir al desarrollo de enfermedad cardiovascular.

A su vez el VMP presentó asociación con las siguientes variables edad mayor o igual a 65 años, dislipidemia, HDL menor a 40 mg/dl en hombres y menor a 50 mg/dl en mujeres, las cuales intervienen en la fisiopatología de aterosclerosis y por ende en la enfermedad cardiovascular.

6. Recomendaciones

Se recomienda realizar un estudio multicéntrico longitudinal de casos y controles para próximas investigaciones para así determinar su utilidad como predictores de riesgo cardiovascular con una muestra que represente de mejor manera a la población ecuatoriana.

Debido a que existe la probabilidad que los valores del volumen medio plaquetario y perfil lipídico estuvieran alterados por el uso de estatinas y antiagregantes plaquetarios, en los pacientes del estudio, se recomienda que para futuros estudios considere el uso otros medicamentos como una variable independiente para el cálculo del riesgo cardiovascular.

Al conocer ahora la importancia de estos índices en la práctica clínica, se recomienda que se incentive y profundice el aprendizaje detallado de los parámetros de la biometría hemática y química sanguínea, pues son de fácil acceso, bajo costo y sencilla interpretación.

Se sugiere se realicen más estudios que permitan determinar o descartar su utilidad en este campo.

7. Referencias

- American College of Obstetricians and Gynecologists. (2017). Gestational Diabetes. Retrieved May 30, 2019, from The American College of Obstetricians and Gynecologists website: <https://www.acog.org/-/media/For-Patients/faq177.pdf?dmc=1&ts=20181204T1913110825>
- American Diabetes Association. (2019). Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*, 42, 2–6.
- Agrawal, J., Singh, V. B., Meena, B., Yadav, R., Shareef, M., & Saini, V. (2017). Mean platelet volume (MPV) the neglected marker of cardiovascular risk and glycosylated hemoglobin in diabetic patient. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*, 11(2), 109–112. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2016.08.014>
- American Heart Association. (2017). Heart Disease and Stroke Statistics'2017 Update: A Report from the American Heart Association. In *American Heart Association. Circulation* (Vol. 135). <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000485>
- Asociación Latinoamericana de Diabetes. (2013). Guías ALAD sobre el Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2. *Revista de La Asociación Latinoamericana de Diabetes*, 28. Retrieved from http://www.revistaalad.com/pdfs/Guias_ALAD_11_Nov_2013.pdf
- Balakumar, P., Maung-U, K., & Jagadeesh, G. (2016). Prevalence and prevention of cardiovascular disease and diabetes mellitus. *Pharmacological Research*, 113(Pt A), 600-609. doi:10.1016/j.phrs.2016.09.040

Chu, S. G., Becker, R. C., Berger, P. B., Bhatt, D. L., Eikelboom, J. W., Konkle, B., Berger, J. S.

(2010). Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 8(1), 148–156.

<https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03584.x>

García Álvarez, P. J., García Albero, Á. P., & Santana Álvarez, J. (2018). Índice leuco glucémico

como predictor a corto plazo de mortalidad en el ictus isquémico. *Revista Médica*

Camaguey, 22(2), 163–170. Retrieved from

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552018000200006

Gardner, D. G., & Shoback, D. (2012). *Greenspan endocrinología básica y clínica* (Novena edi;

McGraw-Hill, ed.).

HirHirsch, I., & Emmett, M. (2018). Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic

state in adults: Clinical features, evaluation, and diagnosis. Retrieved July 18, 2019, from

Uptodate website: [https://www.uptodate.com/contents/diabetic-ketoacidosis-and-](https://www.uptodate.com/contents/diabetic-ketoacidosis-and-hyperosmolar-hyperglycemic-state-in-adults-clinical-features-evaluation-and-diagnosis?search=hiperglucemia)

[hyperosmolar-hyperglycemic-state-in-adults-clinical-features-evaluation-and-](https://www.uptodate.com/contents/diabetic-ketoacidosis-and-hyperosmolar-hyperglycemic-state-in-adults-clinical-features-evaluation-and-diagnosis?search=hiperglucemia)

[diagnosis?search=hiperglucemia](https://www.uptodate.com/contents/diabetic-ketoacidosis-and-hyperosmolar-hyperglycemic-state-in-adults-clinical-features-evaluation-and-diagnosis?search=hiperglucemia)

[hiperosmolar&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_r](https://www.uptodate.com/contents/diabetic-ketoacidosis-and-hyperosmolar-hyperglycemic-state-in-adults-clinical-features-evaluation-and-diagnosis?search=hiperglucemia)

[ank=3](https://www.uptodate.com/contents/diabetic-ketoacidosis-and-hyperosmolar-hyperglycemic-state-in-adults-clinical-features-evaluation-and-diagnosis?search=hiperglucemia)

International Diabetes Federation. (2017). IDF Diabetes Atlas, 8th edition. In *International*

Diabetes Federation. [https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31679-8](https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31679-8).

International Diabetes Federation. (2016). Diabetes and cardiovascular disease. In *International*

Diabetes Federation (Vol. 241). <https://doi.org/10.1001/jama.1979.03290450033020>

Institute for Health Metrics and Evaluation. (2018). GBD Compare Data Visualization. Retrieved from University of Washington website: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>

Instituto Nacional de Estadística y Censos. (2017). Registro Estadístico de Nacidos Vivos y Defunciones 2017. In *Instituto Nacional de Estadística y Censos*. Retrieved from <http://www.ecuadorencifras.gob.ec/nacimiento-defunciones/>

Kodiatte, T. A., Manikyam, U. K., Rao, S. B., Jagadish, T. M., Reddy, M., Malligere, H. K., & Lakshmaiah, V. (2012). Mean platelet volume in diabetes mellitus. *Journal of Laboratory Physicians*. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.qjmed.a068755>

León-Aliz, E., Moreno-Martínez, F. L., Pérez-Fernández, G. A., Vega-Fleites, L. F., & Rabassa-López-Calleja, M. A. (2014). Índice leuco-glucémico como marcador pronóstico de la evolución intrahospitalaria en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del ST. *Clinica e Investigacion En Arteriosclerosis*, 26(4). <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2014.01.002>

Lippi, G., Meschi, T., & Borghi, L. (2012). Mean platelet volume increases with aging in a large population study. *Thrombosis Research*, 129(4), e15-e160. [doi:10.1016/j.thromres.2011.12.031](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2011.12.031)

Libby, P., Ridker, P. M., & Hansson, G. K. (2009). Inflammation in Atherosclerosis. From Pathophysiology to Practice. *Journal of the American College of Cardiology*, 54(23). <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.09.009>

Madjid, M., & Fatemi, O. (2013). Components of the complete blood count as risk predictors for coronary heart disease. *Texas Heart Institute Journal*, 40.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3568280/>

Martín-Timón, I., Sevillano, C., Segura, A., & Cañizo, F. (2014). Type 2 diabetes and cardiovascular disease: Have all risk factors the same strength? *World Journal of Diabetes*,

5(4). <https://doi.org/10.4239/wjd.v5.i4.444>

Mckee, P. A., Castelli, W. P., McNamara, P. M., & Kannel, W. B. (1971). The Natural History of Congestive Heart Failure: The Framingham Study. *The New England Journal of Medicine*, 285.

Mediavilla, J. (2004). Diabetes y riesgo cardiovascular. In *Mesa redonda: Síndrome metabólico. Nuevas perspectivas de antiguos conocidos* (Vol. 30, pp. 36–38).

Organización Mundial de la Salud. (2009). Global health risks: Mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Retrieved July 9, 2019, from Organización Mundial de la Salud website: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44203>

Organización Mundial de la Salud. (2018). Diabetes. Retrieved June 13, 2019, from Organización Mundial de la Salud website: <https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/diabetes>

Organización Mundial de la Salud. (2015). ¿Qué son las enfermedades cardiovasculares? Retrieved July 8, 2019, from Organización Mundial de la Salud website: https://www.who.int/cardiovascular_diseases/about_cvd/es/#.XSNnT009P8s.mendeley

Organización Mundial de la Salud. (2016). Informe Mundial Sobre la diabetes. *Organización Mundial de La Salud*.

Organización Panamericana de la Salud. (2019). Día mundial de la diabetes: una enfermedad que aumenta en las Américas. Retrieved June 18, 2019, from Organización Panamericana de la Salud website:

https://www.paho.org/per/index.php?option=com_content&view=article&id=1569:dia-mundial-diabetes-enfermedad-que-aumenta-americas&Itemid=900

Reyes Prieto, M. L., Echeverría, F., Chuquel, C., Lange, J. M., Escalante, J., Comisario, R., . . . Burgos, C. (2013). Teoría inflamatoria del SCA: índice leuco-glucémico como factor pronóstico. *Sociedad de Cardiología de Corrientes*, 30, 17-21. Retrieved July 25, 2019, from http://www.socacorr.org.ar/wp-content/uploads/2013/04/R30_Cap05_TeoriaInflamatoriaDeSCA.pdf

Sansanayudh, N., Muntham, D., Yamwong, S., Sritara, P., Akrawichien, T., & Thakkinstian, A. (2016). The association between mean platelet volume and cardiovascular risk factors. *European Journal of Internal Medicine*, 30, 37–42. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2015.11.028>

Sarwar, N., Gao, P., Kondapally Seshasai, S. R., Gobin, R., Kaptoge, S., Di Angelantonio, E., . . . Wormser, D. (2010). Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: A collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *The Lancet*, 375(9733), 2215–2222. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60484-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60484-9)

Sociedad Española de Cardiología. (2012). La raza condiciona el riesgo cardiovascular.

Retrieved June 16, 2019, from Sociedad Española de Cardiología website:

<https://secardiologia.es/comunicacion/notas-de-prensa/notas-de-prensa-sec/4293-raza-condiciona-riesgo-cardiovascular>

Shah, B., Sha, D., Xie, D., Mohler, E. R., & Berger, J. S. (2012). The relationship between diabetes, metabolic syndrome, and platelet activity as measured by mean platelet volume: The National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2004. *Diabetes Care*, *35*(5), 1074–1078. <https://doi.org/10.2337/dc11-1724>

U.S. Department of Health and Human Services. (2008). Physical Activity Guidelines for Americans. In *Health* (San Francisco).

Varol, E., Aksoy, F., Bas, H. A., Ari, H., & Ozaydin, M. (2014). Mean platelet volume is elevated in patients with low high-density lipoprotein cholesterol. *Angiology*, *65*(8), 733-736. doi:10.1177/0003319713504024

Vélez, J., Vélez, P., Bucheli, R., Ortiz, M., Enriquez, P., & Ibarra, J. (2016). Evaluación del índice leuco-glicémico como predictor de mortalidad en pacientes sépticos clínico-quirúrgicosy críticos. *Revista Médica Vozandes*, (January 2018).

Verdoia, M., Schaffer, A., Barbieri, L., Casseti, E., Nardin, M., Bellomo, G., ... De Luca, G. (2014). Diabetes, glucose control and mean platelet volume: A single-centre cohort study. *Diabetes Research and Clinical Practice*, *104*(2), 288–294. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2013.12.020>

World Heart Federation. (2017). Tobacco: totally avoidable risk factor of CVD. *World Heart Federation*.

World Heart Federation. (2015). Diet, overweight and obesity. *World Heart Federation, (Cvd)*, 4–5.

World Heart Organization. (2009). Global Health Risks Mortality and burden of disease attributable to selected major risks. *World Heart Organization*. Retrieved from http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GlobalHealthRisks_report_full.pdf

Wilson, P. W. (2019). Overview of established risk factors for cardiovascular disease. Retrieved July 23, 2019, from Uptodate website: [https://www.uptodate.com/contents/overview-of-established-risk-factors-for-cardiovascular-disease?search=factores de riesgo cardiovascular&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H5](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-established-risk-factors-for-cardiovascular-disease?search=factores%20de%20riesgo%20cardiovascular&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H5)