



**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR**

**FACULTAD DE MEDICINA**

“Causas de hospitalización por descompensación aguda en los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 que ingresan por el servicio de Emergencia relacionado con los parámetros metabólicos.”

**DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE**

**MÉDICA CIRUJANA**

**ALEJANDRA RIVAS**

**DOMÉNICA TAPIA**

**DIRECTOR: DR. FRANCISCO BARRERA**

**DIRECTORA METODOLÓGICA: Ms. C. ANA MARÍA TROYA**

**QUITO – OCTUBRE 2017**

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradecemos a Dios, a nuestros padres, a mi hermano Gabriel, a nuestros abuelitos por su apoyo incondicional por estos 6 años.

A nuestros maestros, doctores que contribuyeron a la elaboración de la tesis, especialmente a nuestro querido director de tesis Dr. Francisco Barrera por habernos guiado, y compartido su sabiduría con dedicación, amor y perseverancia.

## DEDICATORIA

Dedicamos nuestra tesis y la culminación de nuestra carrera a nuestros padres, quienes con todo su amor y sacrificio nos impulsaron a perseverar por nuestro sueño.

Con amor,

Alejandra y Doménica

## CONTENIDO

AGRADECIMIENTOS .....	II
DEDICATORIA .....	III
CONTENIDO.....	IV
LISTA DE TABLAS .....	VI
LISTA DE FIGURAS.....	VII
GLOSARIO.....	1
RESUMEN.....	3
ABSTRACT .....	5
CAPÍTULO I .....	7
INTRODUCCIÓN .....	7
CAPÍTULO II .....	12
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	12
• Concepto .....	12
• Epidemiología .....	12
• Factores de riesgo .....	15
• Precipitantes de descompensaciones agudas .....	19
• Fisiopatología.....	21
Clasificación .....	25
Diagnóstico.....	25
Tratamiento: .....	26
CAPÍTULO III .....	32
MATERIALES Y MÉTODOS .....	32
Justificación.....	32
Problema de Investigación.....	32
Objetivos.....	33
Hipótesis .....	33
Operacionalización de Variables .....	32
Universo y Muestra .....	36
Tipo de Estudio.....	37
Procedimientos de Recolección de Información .....	37

Plan de análisis de datos .....	37
Aspectos Bioéticos.....	38
CAPÍTULO IV.....	39
RESULTADOS .....	39
CAPÍTULO V.....	48
DISCUSIÓN .....	48
CAPÍTULO VI.....	52
CONCLUSIONES.....	52
RECOMENDACIONES .....	54
BIBLIOGRAFÍA.....	56

## LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación según ADA 2017 .....	25
Tabla 2. Criterios diagnósticos de diabetes según ADA 2017 .....	26
Tabla 3. Criterios diagnósticos de las complicaciones agudas.....	26
Tabla 4. Familias de fármacos antidiabéticos orales e insulina.....	27
Tabla 5. Operacionalización de las Variables.....	32
Tabla 6. Características Sociodemográficas de la Población .....	40
Tabla 7. Relación de los parámetros metabólicos según cada hospital .....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
Tabla 8. Relación de Hemoglobina Glicosilada.....	46
Tabla 10. Causas de descompensación metabólicas e infecciones.....	45

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Distribución de la causa aparente de hospitalización.....	41
Figura 2. Distribución de la frecuencia de ingreso hospitalario .....	41
Figura 3. Fármacos para DMT2 utilizados por los pacientes estudiados .....	42
Figura 4. Causas de descompensación aguda de los pacientes con DMT2 estudiados .....	44
Figura 5. Causas metabólicas de descompensación aguda.....	44
Figura 6. Correlación de HbA1c- Glucosas de ingreso.....	47

## **GLOSARIO**

ACV: Accidente cerebro vascular

ADN: Ácido desoxirribonucleico

AMP kinasa: Proteína quinasa activada por *AMP*

ATP III: Adult treatment panel III

CAD: Cetoacidosis diabética

DM: Diabetes mellitus

DMT2: Diabetes mellitus tipo 2

EHH: Estado hiperosmolar hiperglicémico

*EKG: Electrocardiograma*

ENSANUT: Encuesta nacional de nutrición y salud.

FA: Fibrilación auricular

GLUT 2: Transportador de glucosa 2

HbA1c: Hemoglobina Glicosilada

HCAM: Hospital Carlos Andrade Marín

HDL: Lipoproteína de alta densidad

HOMA: Modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina.

HPLC: Cromatografía líquida de alta eficacia

HSFQ: Hospital San Francisco de Quito

IAM: Infarto agudo de miocardio

IDF: International Diabetes Federation

IESS: Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social

IGT: Intolerancia a la glucosa

IL-6: Interleuquina 6

IL-8: Interleuquina 8

IMC: Índice de masa corporal.

*IV: Intravenoso*

IVU: Infección de vías urinarias

LDL: Lipoproteína de baja densidad

MET: Equivalentes metabólicos

MODY: Diabetes del adulto de instauración en la juventud

*PPAR: Proliferador de Peroxisoma Activados los Receptores*

TNF a: Factor de necrosis tumoral alfa

VIH/SIDA: Virus inmunodeficiencia humana / Síndrome inmunodeficiencia adquirida

## RESUMEN

**OBJETIVO:** Determinar las causas de ingreso hospitalario por emergencia y asociar con los parámetros metabólicos de pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2).

**MÉTODOS:** Estudio transversal retrospectivo multicéntrico con 295 pacientes diagnosticados de DMT2 en el periodo Enero – Diciembre 2016, mayores de 18 años, ingresados por causas de descompensación aguda no quirúrgica y que hayan sido hospitalizados desde el Servicio de Emergencia en los principales hospitales del Instituto Ecuatoriano del Seguro Social de la ciudad de Quito, Hospital Carlos Andrade Marín y Hospital San Francisco. En los cuales se revisaron sus historias clínicas en el sistema AS-400 con la aprobación de los comités de bioética de ambos hospitales.

**RESULTADOS:** La edad media de los participantes fue de  $64,78 \pm 14,57$  años, de los cuales 49,80% (n=147) fueron  $\geq 65$  años. Mujeres fueron 53,56% (n=158) y hombres 46,44% (n=137). La media de tiempo de enfermedad fue  $11,27 \pm 8,55$  años, acabaron la educación básica el 76,27% (n=225) y fueron jubilados 32,20% (n=95) en ambos hospitales.

La hiperglicemia fue la descompensación metabólica más frecuente 73,56% (n=217), seguida de cetoacidosis diabética 9,49% (n=28), hipoglicemia 9,15% (n=27), estado hiperosmolar 4,07% (n=12) y mixto 3,73% (n=11). La principal causa de ingreso hospitalario fue la infecciosa en un 61,36% (n=181), siendo la IVU 64,5% (n=122) seguida de la neumonía 20,63% (n=20,63).

Según los valores de hemoglobina glicosilada el 85,71% del total (n=295) que presentaron infecciones tienen un mal control metabólico (HbA1c  $>7\%$ ). La

correlación de los valores de HbA1c y la glicemia al ingreso hospitalario fue de 0,44 ( $p \leq 0,00$ ).

#### CONCLUSIONES:

En el presente estudio, las infecciones fueron la primera causa de descompensación aguda teniendo como base la descompensación metabólica. Los valores de glicemia y hemoglobina glicosilada al ingreso presentaron una correlación significativa por lo que se ratifica que el principal problema es el mal control metabólico. La frecuencia de ingreso subsecuente es cuatro veces mayor que el primer ingreso, relacionado con la mala adherencia al tratamiento.

## **ABSTRACT**

**OBJECTIVE:** To determine the causes of emergency hospitalization and to associate with the metabolic parameters of patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM).

**METHODS:** Multicenter retrospective cross - sectional study of 295 patients diagnosed with T2DM in the period January - December 2016, aged 18 years and older, admitted for non - surgical acute decompensation and who had been hospitalized from the Emergency Service in the main hospitals of the “Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social” of the city of Quito, Hospital Carlos Andrade Marín and Hospital San Francisco. In which they reviewed their medical records in the AS-400 system with the approval of the bioethics committees of both hospitals.

**RESULTS:** The mean age of participants was  $64.78 \pm 14.57$  years, of which 49.80% (n = 147) were  $\geq 65$  years. Women were 53.56% (n = 158) and men 46.44% (n = 137). The mean time of illness was  $11.27 \pm 8.55$  years, they finished basic education 76.27% (n = 225) and 32.20% (n = 95) were retired in both hospitals.

Hyperglycemia was the most frequent metabolic decompensation 73.56% (n = 217), followed by diabetic ketoacidosis 9.49% (n = 28), hypoglycemia 9.15% (n = 27), hyperosmolar state 4.07% (n = 12) and mixed 3.73% (n = 11). The main cause of hospital admission was infectious in 61.36% (n = 181), with IVU being 64.5% (n = 122) followed by pneumonia 20,63% (n = 20,63).

According to glycosylated hemoglobin values, 85.71% of the total (n = 295) who had infections have poor metabolic control (HbA1c > 7%). The correlation between HbA1c values and glycemia at hospital admission was 0.44 ( $p \leq 0.00$ ).

## CONCLUSIONS:

In the present study, infections were the first cause of acute decompensation based on metabolic decompensation. The values of glycemia and glycosylated hemoglobin at admission showed a significant correlation, which confirms that the main problem is poor metabolic control. The subsequent frequency of admission is four times greater than the first admission, related to poor adherence to treatment.

## **CAPÍTULO I**

### **INTRODUCCIÓN**

La diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) es una enfermedad crónica que está incrementándose alrededor de todo el mundo debido al aumento de desarrollo económico, envejecimiento, urbanización, menores dietas saludables y actividad física reducida (International Diabetes Federation (IDF), 2015).

La prevalencia de la diabetes en adultos a nivel mundial se estimó en un 4,0% en 1995 y se espera que aumente a 5,4% para el año 2025. El número de adultos con diabetes aumentará de 135 millones en 1995 a 300 millones en el 2025. Existirá un incremento del 42% (51 a 72 millones) en los países desarrollados y del 170% (84 a 228 millones) en los países en desarrollo. Por lo tanto, para el año 2025, más del 75% de las personas con diabetes residirá en los países en desarrollo, en comparación con el 62% en 1995. En los países en desarrollo, la mayoría de las personas con diabetes están en el rango de edad de 45-64 años a diferencia de los países desarrollados en donde la mayoría de las personas con diabetes tienen alrededor de 65 años. Hay más mujeres que hombres con diabetes, especialmente en los países desarrollados. La diabetes se concentra cada vez más en las zonas urbanas. Además, uno de cada dos diabéticos desconoce su diagnóstico (KING, AUBERT, & HERMAN, 1998).

La diabetes mellitus tipo 2 es una patología que ha tenido un notable crecimiento en América Latina debido a la transición epidemiológica por la adquisición de estilos de vida de países desarrollados (Schargrotsky et al., 2008).

La diabetes es una de las cinco primeras causas de mortalidad en la mayoría de países Latinoamericanos. El 12,3% de las muertes en adultos son debidas a esta patología. Las principales causas de muerte son: cardiopatía isquémica e infartos cerebrales. A más de que es la primera causa de ceguera, insuficiencia renal, amputaciones no debidas a traumas e incapacidad prematura y se encuentra entre las diez primeras causas de hospitalización y atención médica (ALAD., 2013).

En Ecuador, la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 según la Federación Internacional de Diabetes es de 8,5% en el grupo etario de 20 a 79 años en el 2015 (International Diabetes Federation (IDF), 2015). Siendo más prevalente en mujeres (7%) que en hombres (5%). Acorde al estudio CARMELA realizado en 7 ciudades de América Latina, Quito tiene la prevalencia más alta de hipercolesterolemia (20%), 5,9% de diabetes, 16,3% de obesidad y 13,7% de síndrome metabólico. (Schargrotsky et al., 2008). En nuestro país es la primera causa de mortalidad general según el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos en 2014 (Instituto Nacional de Censos y Estadísticas, 2014).

Los pacientes diabéticos conforman un 30 a 40% de los pacientes atendidos en los servicios de emergencias y representan un 25% de los hospitalizados. La duración media de hospitalización es de 1 – 3 días más que los no diabéticos. Los pacientes con hiperglucemia al ingreso es más probable que requieran la unidad de cuidados intensivos (Carreño, Bustamante, & García, 2005).

Varios estudios indican que la incidencia estimada de las hospitalizaciones por cetoacidosis diabética (CAD) es de 4 a 8 casos por 1.000 pacientes ingresados por diabetes, teniendo la cetoacidosis 140.000 hospitalizaciones en Estados Unidos en el año 2009; la tasa de hospitalización por el estado hiperosmolar es menos del 1%

de todas las causas de hospitalización por DM (Gosmanov, Gosmanova, & Kitabchi, 2000).

Las causas desencadenantes de descompensaciones agudas más frecuentes fueron infecciosas (33,2%), dieta no saludable y/u omisión de dosis de insulina (30,7%). Los episodios de CAD fueron leves (18,9%), moderados (31,7%) y graves (49,4%). Se ha reportado una superposición entre CAD y estado hiperglicémico hiperosmolar (EHH) en más de un tercio de pacientes. Aproximadamente, 10% de pacientes presentan CAD euglicémica. La admisión en la unidad de cuidados intensivos fue necesaria en más del 50% de los casos y un 86,6% fue hospitalizado. La readmisión a los 28 días fue de 7,7% (Guisado-Vasco et al., 2014; Kitabchi, Umpierrez, Miles, & Fisher, 2009).

El estado hiperosmolar hiperglicémico (EHH) es la complicación aguda más seria, tiene una mortalidad en un 10 a 20% de los pacientes que tienen este estado, siendo 10 veces más alta que la mortalidad en los pacientes con cetoacidosis diabética. La mayoría de los casos se presenta en la tercera edad. Hay varias causas que precipitan a esta complicación; la principal, las infecciones entre el 40 a 60%; las más comunes infección de vías urinarias (IVU), neumonía y algunas enfermedades como accidente cerebro vascular (ACV), infarto agudo de miocardio (IAM) y traumas (Pasquel & Umpierrez, 2014).

El rango de hipoglicemia en pacientes con diabetes mellitus tipo II es de 35 a 70 cada 100 pacientes/año. Debido al mal uso de insulina, uso de hipoglicemiantes y combinación con otros fármacos (Mantovani et al., 2016).

Los factores que predisponen a tener un primer episodio de hipoglicemia severa son tiempo de enfermedad mayor de 8 años de diabetes, tratamiento con insulina, tiempo de uso de insulina mayor de un año, clearance de creatinina < 60 ml/min por 1.73

m2, neuropatía periférica, 5 o más fármacos prescritos, terapia anticoagulante (Davis et al., 2010). Aproximadamente, el 25% de pacientes que acuden al servicio de Emergencia por hipoglicemia requieren hospitalización. Además, se ha reportado que el 34% con hipoglicemia severa que requieren admisión en Emergencia mueren dentro de los 3 primeros años del primer evento (Chen, Yang, Huang, Chen, & Hwu, 2015).

Una de las principales causas de mortalidad en la DMT2 es la enfermedad cardiovascular. Se ha relacionado el aumento de la misma con el consumo de algunos hipoglicemiantes como sulfonilureas, existiendo más riesgo de enfermedad cardiovascular cuando se produce un descenso brusco de la Hemoglobina Glicosilada (HbA1c). La complicación cardiovascular más prevalente es la hipertensión arterial y la segunda es el infarto agudo de miocardio. Alrededor de un tercio de pacientes ingresados por causas cardiovasculares son diabéticos, siendo el diagnóstico más frecuente los síndromes coronarios agudos. Estudios muestran que pacientes diabéticos tipo 2 tienen igual riesgo de infarto en 8 años desde el diagnóstico de la diabetes que los pacientes que tienen enfermedad coronaria. Además, esta patología incrementa la estancia hospitalaria y la mortalidad en 5,6% a diferencia de pacientes sin diabetes 1,7%. Representando una carga económica para los servicios de salud debido a que la mayor parte de los costos de esta enfermedad está dada por las hospitalizaciones (Cordero et al., 2016; Muičević-Katanec & Reiner, 2011; Vaidya, Gangan, & Sheehan, 2015).

La prevalencia de la fibrilación auricular (FA) y diabetes mellitus están aumentando. Las dos patologías ocurren comúnmente juntas; debido a la activación intensiva del sistema de coagulación, disminución de la actividad fibrinolítica, alteraciones plaquetarias y daño en la función endotelial. Además, en los pacientes diabéticos se

ha demostrado un diámetro mayor de la aurícula izquierda ocasionando una mayor predisposición a la formación de trombos. Por lo cual, pueden servir como enlaces entre la diabetes, FA y accidentes cerebrovasculares (Bansilal et al., 2015).

## **CAPÍTULO II**

### **REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

- **Concepto**

La Diabetes Mellitus tipo II (DMT2) es una patología compleja en la que el organismo no es capaz de producir una cantidad suficiente de insulina o no tiene la capacidad de responder a ella por una falla en las células beta del páncreas. Estos mecanismos van aumentando progresivamente junto con una ingesta calórica elevada y disminución de actividad física. (Inzucchi, 2012)

- **Epidemiología**

La diabetes mellitus es una enfermedad de alto impacto en la salud pública. Se la considera la tercera causa de mortalidad prematura. Sin embargo, aún persiste un alto porcentaje de personas sin ser diagnosticadas (46,5%) debido a la poca sintomatología inicial al momento del diagnóstico (International Diabetes Federation (IDF), 2015).

Según la IDF en el 2015, a nivel mundial existieron 415 millones de personas entre 20 - 79 años equivalente al 8,8% con diabetes mellitus, 5 millones fallecieron por esta causa, ocasionando un fallecimiento cada 6 segundos. Representando el 14,5% de mortalidad en el mundo, siendo incluso un porcentaje más alto que las muertes a causa de enfermedades como VIH/SIDA y malaria en el 2013. El 46,6% ocurrió en la población menor de 60 años y en América del Sur mayormente en mujeres debido a que en esta región son otras las causas de mortalidad en hombres. En Centro y Sur

América, esta patología tiene una prevalencia de 9,4% de los cuales un 39% no está diagnosticado (International Diabetes Federation (IDF), 2015).

En Ecuador, según el ENSANUT, la diabetes tiene una prevalencia en la población urbana de 3,2% y en la rural de 1,6%, siendo Quito con 4,8% y la Costa urbana con 3,8% los lugares con mayor prevalencia de hiperglicemia. Desde edades tempranas, se reporta la alta prevalencia de resistencia a la insulina determinada mediante el índice de HOMA, siendo elevado hasta un 30,3% en adolescentes con glicemias normales que incrementa con la edad, llegando a presentarse en 4 de 10 habitantes en el grupo de 50 a 59 años (Freire et al., 2013).

La hipercolesterolemia (> 200mg/dl) está presente en 24,5% de ecuatorianos entre 10 y 59 años, con una prevalencia de 51,1% en la quinta década de vida. Con valores de HDL disminuidos como factor de riesgo según lo establecido en el ATP III (< 50 mg/dl) en 53,3%, mayormente en mujeres (61%). La prevalencia de LDL elevado fue del 19,9% (>130mg/dl), lo cual representa un factor de riesgo para aterosclerosis. En relación con la hipertrigliceridemia, se encuentra en un 28,7% en todo el país (Freire et al., 2013).

La prevalencia del estado nutricional a nivel nacional en la población de 19 a 60 años se encuentra en: 1,3% delgadez, 62,8% de sobrepeso y obesidad; siendo ésta última mayor en mujeres (65,5%), en afroecuatorianos (64,4%), en mayor porcentaje en la provincia de Galápagos (75,9%) y con mayor prevalencia en el grupo etario entre 40 a 50 años. En todo el país, el 70% tiene exceso de peso, es decir, 6 de cada 10 habitantes presenta un IMC mayor a 25 (Freire et al., 2013).

En los últimos años, Ecuador ha sufrido una acelerada transición nutricional debida a una mayor urbanización y sedentarismo. Pasando de una dieta basada en

carbohidratos complejos y fibra a una con alto contenido de grasas saturadas y azúcares simples. Con un 29,2% de consumo elevado de carbohidratos, los principales alimentos consumidos: arroz, pan, pollo, aceite de palma y azúcar (Freire et al., 2013).

El consumo de tabaco en la población comprendida entre 20 a 59 años tiene una prevalencia del 31,5%, mayor en hombres (38,2%) que en mujeres (15%), con un consumo en promedio de 2,5 por día. Los afroecuatorianos y la población en el grupo etario de 50 a 59 años son los que más consumen. La ingesta de alcohol tiene una prevalencia del 41,3% de los ecuatorianos entre 20 a 59 años, de igual manera mayor prevalencia en hombres (56,5%) que en mujeres (25,4%) con un consumo promedio de 1,1 días a la semana (Freire et al., 2013).

La actividad física es un factor protector de vital importancia para la prevención del síndrome metabólico. Incluso, el sedentarismo se reconoce como el cuarto factor de riesgo para mortalidad a nivel mundial, después de hipertensión arterial, tabaquismo e hiperglicemia. Para determinar este factor de riesgo en la población ecuatoriana de 18 a 60 años se han estudiado los siguientes parámetros: actividad física relacionada con el transporte, actividad física en tiempo libre, actividad física global. Obteniéndose, un 55,2% de habitantes realizan actividad física de niveles medianos a altos, 30% niveles bajos y 15% ninguno. En los cuales, los hombres tienen un menor porcentaje de inactividad (12,1%) frente a las mujeres (17,1%) (Freire et al., 2013).

La presente investigación se realizó en pacientes que acuden a uno de los principales sistemas de salud que existen en el país como es la Seguridad Social. Durante el año 2016, la población ecuatoriana afiliada a la Seguridad Social fue de 56,4% (9.317.819). De los cuales, afiliados activos fueron 34,10% (3.178.046), beneficiarios

de seguro social campesino 8,54% (796.448) y pensionistas 4,84% (451.422). El total de pacientes atendidos en el Hospital Carlos Andrade Marín (HCAM) es de 208.431 y 141.634 en el Hospital San Francisco de Quito (HSFQ) en el año establecido, siendo 2.514 y 1.351 pacientes con diabetes en HCAM y HSFQ respectivamente, de ellos 339 y 163 atendidos por el Servicio de Emergencia en HCAM y HSFQ (ESTADÍSTICAS IESS, 2016).

- **Factores de riesgo**

**-Genéticos:** DMT2 tiene una amplia y compleja relación entre factores genéticos y ambientales que promueven una alteración tanto en la secreción como en la acción de la insulina. Los factores genéticos se demuestran debido a la diferencia de prevalencia de diabetes en grupos étnicos que viven en el mismo ambiente y porque en gemelos homocigotos con un gemelo afectado el otro desarrolla la patología en un 90%. Los genes que promueven una disfunción de las células beta pancreática son MTNR1B que codifica la proteína del receptor de melatonina tipo 1B, TCF7L2 que codifica un factor de transcripción 7 like-2 que tiene una función moduladora del islote pancreático y KCNJ11 encargado de codificar subunidades del canal de potasio sensible al ATP que se encuentran en las células beta (Medicine & Mccarthy, 2010).

Los genes CDKAL1, CDKN2A, CDKN2B que regulan ciclinas dependientes de cinasas y HHEX quienes transcriben una proteína relacionada con el desarrollo de las células beta, cuando están alterados existe una reducción de la masa de las mismas y se asocian con un aumento de 15 al 20% de diabetes. Por lo tanto, estos dos últimos factores mencionados anteriormente conllevan a una reducción de la secreción de insulina. Por otra parte, la resistencia a la insulina está dada por la alteración de los genes IRS1 que codifica el sustrato 1 del receptor de insulina, cuya interrupción en su correcto funcionamiento perjudica la señalización de la insulina

tanto periférica (hígado, músculo esquelético) como en la función en la célula beta (Withers et al., 1998) y PPAR GAMMA, codifica un factor de transcripción que es fundamental en la diferenciación de los adipocitos y el gen FTO relacionado con la obesidad y metabolismo energético cuando tiene alteraciones homocigotas se observan un mayor IMC (Deeb et al., 1998).

El receptor beta 3 adrenérgico expresado en el tejido adiposo visceral al presentar un reemplazo de triptófano por arginina altera la regulación de la tasa metabólica y de lipólisis. Logrando que en personas homocigotas para la mutación la edad de presentación de la diabetes es más temprana ( $36 \pm 10$  años) que para los heterocigotos ( $41 \pm 11$  años) (Jeremy et al., 1995).

**-Antecedentes patológicos familiares:** El aumento de riesgo de padecer esta patología teniendo familiares diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2 se debe en parte a componentes genéticos y ambientales. El mayor riesgo se ha establecido cuando ambos padres tienen DMT2, especialmente si han sido diagnosticados antes de los 50 años con mayor incidencia si es de parte materna probablemente mediado por efectos epigenéticos conferidos desde el ambiente intrauterino. Además, el riesgo se incrementa de acuerdo con el número de familiares diagnosticados. Por lo tanto, tener un familiar con DMT2 está asociado con 2,5 veces más de riesgo y continúa incrementándose según el número de familiares afectados, así 2 y 3 familiares incrementan 4 a 5 veces respectivamente el riesgo (Scott et al., 2014).

**-Etnia:** Los asiáticos, hispanos y afroamericanos tienen mayor riesgo que personas de raza blanca (Shai et al., 2006).

**-Obesidad y sobrepeso:** El incremento de esta patología coincide con la mayor prevalencia de sus factores de riesgo modificables como son la obesidad y

sobrepeso. Se atribuye un riesgo de 44% para hombres y 53% para mujeres quienes tienen un IMC mayor de 25 kg/m<sup>2</sup> y quienes ganan 5 kg o más en un plazo de 10 años tienen un riesgo de 27% de presentar DMT2. La obesidad central determinada por el aumento de circunferencia abdominal en los adultos de edad media y después de los 65 años incrementa 1,7 veces más riesgo de desarrollar la patología. Quienes llegan a los 50 años con IMC normal e incrementan de peso (> 9kg) tienen 3 veces más de riesgo a diferencia de 5 veces más los que llegan a esta edad con IMC > 30 (Biggs et al., 2015). Por lo tanto, una intervención sobre los estilos de vida que permitan disminuir a penas 7% de peso ha demostrado reducir la progresión de prediabetes a DMT2 (Menke, Rust, Fradkin, Cheng, & Cowie, 2014).

**-Estilos de vida:** El consumo de cigarrillo está relacionado con la incidencia de DMT2. El número de cigarrillos consumidos están asociados con la resistencia a la insulina por lo que hay 1,48 veces más de riesgo con el consumo de 1 a 14 cigarrillos al día; 2,03 por el consumo de 15 a 19 cigarrillos al día y 2,10 por el consumo de más de 20 cigarrillos al día. Además, en pacientes fumadores es más frecuente encontrar antecedentes de hipertensión arterial y dislipidemia (Meisinger, 2006).

Existe una relación inversa entre ejercicio físico y la incidencia de DMT2. Demostrándose una reducción del 26% de riesgo en quienes realizan 11,25 MET hora/semana, es decir, 150 minutos/semana de moderada actividad. Alcanzando mayor reducción de riesgo entre más tiempo e intensidad de actividad física se realice (Smith, Crippa, Woodcock, Brage, & Smith, 2016).

El reducir las horas de sueño se ha relacionado con inducción de procesos inflamatorios, activación del sistema nervioso simpático, incremento de presión arterial, niveles de cortisol elevados e intolerancia a la glucosa. Por lo tanto, el riesgo

de desarrollar diabetes y otras enfermedades crónicas es de 1.31 veces más en quienes duermen menos de 6 horas al día (Ruesten, Weikert, Fietze, & Boeing, 2012).

**-Factores dietéticos:** La dieta mediterránea ha demostrado ser un factor de protección para el desarrollo de DMT2. Esta dieta se basa en altas cantidades de fibra y vegetales, baja ingesta de ácidos grasos trans, uso de aceite de oliva para la preparación de alimentos y moderada ingesta de alcohol. Las dietas que se basan en ácidos grasos monosaturados mejoran los valores de glicemia y perfil lipídico. Por lo tanto, personas con una moderada adherencia a la dieta tienen una incidencia de DMT2 de 0,41 y de 0,17 en quienes tienen una alta adherencia a la misma (Beunza, Vazquez, Benito, & Tortosa, 2008).

El consumo de más de 3 tazas de café al día reduce un 27% el riesgo de desarrollar DMT2 debido a que la cafeína y otros componentes incrementan la actividad lipolítica, termogénesis celular, mejora la secreción de insulina y la tolerancia a la glucosa. El ácido clorogénico del café inhibe a los transportadores de glucosa dependientes de sodio en el intestino. Además, tiene efectos antioxidantes lo cual contribuye a disminuir el estrés oxidativo que causa la resistencia a la insulina (Baspinar, Eskici, & Ozcelik, 2017).

La ingesta de productos lácteos bajos en grasa reducen el riesgo de DMT2 porque sus componentes como: magnesio, calcio, lactosa y proteínas producen saciedad y reducen el riesgo de sobrepeso y obesidad. Además, las proteínas de los productos lácteos inducen la liberación de incretinas (Baspinar et al., 2017).

Sucede todo lo contrario con la alta ingesta de hierro demostrada por elevadas concentraciones de ferritina que se asocian con aumento del riesgo de desarrollar

DMT2. Debido a que el hierro cataliza la conversión de radicales libres poco reactivos a radicales libres altamente reactivos, los mismos que atacan la membrana celular de lípidos, proteínas y ADN promoviendo lesión tisular logrando la alteración de la síntesis y secreción de insulina y su sensibilidad en tejidos periféricos para la utilización adecuada de la glucosa (Jiang, Manson, & Meigs, 2015).

- **Precipitantes de descompensaciones agudas**

Existen precipitantes de descompensaciones agudas, los más comunes son:

- Infecciones entre ellas las más frecuentes infección de vías urinarias y neumonías.
- Inadecuada adherencia al tratamiento
- No ingerir líquidos especialmente en personas ancianas.
- Infarto Agudo de miocardio, accidente cerebrovascular, pancreatitis.
- Fármacos que afectan el metabolismo de los carbohidratos por ejemplo glucocorticoides, dosis altas de diuréticos tiazídicos, agentes simpaticomiméticos y antipsicóticos (Gosmanov et al., 2000).

### **Infecciones como principal precipitante de descompensaciones agudas**

Las infecciones son las principales causas de descompensación aguda en pacientes diabéticos debido a un daño en el sistema inmune innato, se produce una alteración en la fagocitosis de los neutrófilos, macrófagos y monocitos; también hay una alteración en la quimiotaxis de los neutrófilos y en la actividad bactericida, un adecuado control de la diabetes reduce el daño de la inmunidad celular (Cockram & Lee, 2010).

Algunos microorganismos se vuelven más virulentos en niveles altos de glucosa un gran ejemplo son los serotipos de *Klebsiella* y *Burkholderia pseudomallei*. El daño vascular como en la microangiopatía puede alterar la expresión de la respuesta del sistema inmune, así como afecta la correcta función de la microcirculación, infecciones severas como otitis externa maligna, pielonefritis enfisematosa y fascitis necrotizante son causadas por alteraciones en la microcirculación (Cockram & Lee, 2010).

Las infecciones del tracto urinario y la bacteriuria asintomática son infecciones más comunes en pacientes diabéticos, seguidas por infecciones de la piel y tejidos blandos debido a neuropatía autonómica y alteraciones vasculares. El ser un paciente con DMT2 también incrementa el riesgo de tuberculosis y la falla del tratamiento (Cockram & Lee, 2010).

### **Infarto Agudo de Miocardio**

En la Diabetes Mellitus hay mayor riesgo de infarto agudo de miocardio debido al daño crónico producido en los vasos, esta alteración es cinco veces mayor que en una persona sana, incrementando así la tasa de muerte en varones de dos veces y en mujeres cuatro veces. En los pacientes diabéticos es común una ausencia de dolor torácico (Powers, Diabetes mellitus, 2015).

### **Mala adherencia al tratamiento**

Es más complicado lograr que un paciente se adhiera a su tratamiento en una enfermedad crónica que en una enfermedad aguda, estudios demuestran que la adherencia en enfermedades crónicas es solo del 50%. En pacientes diabéticos la adherencia es un gran desafío ya que abarca el automonitoreo de la glucosa, modificaciones en la dieta, ejercicio y la administración del tratamiento. Por lo tanto,

en lugar de cambiar la prescripción, aumentar la dosis, añadir un nuevo fármaco, la adherencia es lo que primordialmente se debe valorar en los pacientes. En un estudio realizado en India se demostró que solo el 16,6% de los pacientes tiene una adherencia total al tratamiento, el principal factor es la falta de autocontrol de la glucosa ya que es incómodo, la segunda causa es el difícil mantenimiento de la dieta, el tercer factor es la falta de tiempo para realizar ejercicio, la cuarta causa son el costo de la medicación y el quinto factor es la polifarmacia. Otro problema de la mala adherencia al tratamiento es el no advertir las consecuencias de no tomar la medicación, 51,6% de los pacientes no fueron advertidos, 13,3% de los pacientes tuvo efectos adversos los mismos que contribuyeron a la pobre adherencia (Sharma, Kalra, Dhasmana, & Basera, 2014).

Otro estudio realizado en los Emiratos Árabes demostró una adherencia del 84% y la principal causa de mala adherencia fue olvidarse de tomar la medicación (Arifulla, John, Sreedharan, Muttappallymyalil, & Basha, 2014).

- **Fisiopatología**

La Diabetes Mellitus tipo 2 es una mezcla de distintos daños genéticos y ambientales primarios que llevan a una deficiencia de insulina causando un desequilibrio entre su producción y los requerimientos de la misma (Powers, Diabetes mellitus, 2015).

Este tipo de Diabetes se caracteriza por menor secreción de insulina, resistencia a la misma, producción excesiva de glucosa por el hígado y metabolismo de grasa anormal. Al inicio la glucosa se mantiene cercana a lo normal por compensación en la producción de insulina por parte de la células  $\beta$ -pancreática, luego al aumentar la resistencia a la insulina y haber la hiperinsulinemia compensatoria, los islotes pancreáticos ya no pueden conservar el estado hiperinsulinémico y surge Intolerancia

a la glucosa (IGT por sus siglas en inglés), que se caracteriza por incrementos en la glicemia posprandial, evoluciona luego con una disminución en la secreción de insulina y el incremento en la producción de glucosa por el hígado y al final surge insuficiencia de las células beta pancreáticas (Powers, Diabetes mellitus, 2015).

La secreción de insulina por parte de las células  $\beta$ -pancreáticas está mediado por un llamado GLUT-2, se producen alteraciones en este mencionado transportador cuando existe una dieta hidrocarbonatada. Una alteración en el transportador celular de colesterol Abca1 produce una secreción inadecuada de insulina generando una IGT pero una sensibilidad normal a la insulina (Ohtsubo et al., 2005) (Thorens & D, 2006) (Brunham et al., 2007).

Se produce una resistencia a la insulina en la DMT2, pudiendo hacerse más severa con el incremento de la edad y el peso, ya que está relacionada con las sustancias secretadas en el adipocito incluyendo leptinas, adiponectina, factor de necrosis tumoral alfa (TNFa) y resistina. Además, la resistencia a la insulina puede estar mediada por factores genéticos, al haber una alteración en la función mitocondrial produciendo un daño en el metabolismo de los ácidos grasos, siendo esto más marcado cuando hay un aumento del contenido intracelular de lípidos en el músculo (Petersen, Dufour, Befroy, Garcia, & Shulman, 2004).

### **Cetoacidosis diabética**

Se debe a la combinación del déficit de insulina y el exceso de hormonas antagonistas como (glucagón, catecolaminas, cortisol, hormonas del crecimiento), siendo principalmente el glucagón, al haber una desproporción entre insulina y el mismo incrementando la glucogenólisis, gluconeogénesis, alteración en la utilización de glucosa por parte de los tejidos periféricos (hígado, músculo, tejido adiposo),

formación de cuerpos cetónicos en el hígado, e incrementando el suministro de ácidos grasos libres y aminoácidos al hígado; a la vez que incrementan los marcadores de inflamación (Powers, Diabetes mellitus, 2015).

El incremento de glucosa se relaciona con un estado de inflamación severa caracterizado por elevación de citocinas proinflamatorias como TNF $\alpha$ , Interleuquina 6 (IL-6) e IL-8, proteína C reactiva, especies reactivas de oxígeno, lipoperoxidación, así como factores de riesgo cardiovascular, factor activador – inhibidor de plasminogeno 1 y ácidos grasos libres en ausencia de infecciones y de patologías cardiovasculares; volviendo todos estos parámetros a la normalidad luego de 24 horas de hidratación y de tratamiento con insulina (Kitabchi et al., 2009).

La cetosis se da por incremento de ácidos grasos desplazando la síntesis de cuerpos cetónicos, el pH de los mismos es neutralizado por el bicarbonato, y al agotarse los depósitos del mismo se produce una acidosis metabólica. El desencadenante de la cetoacidosis es el aumento de la necesidad de insulina, sobretodo en enfermedades concomitantes (Powers, Diabetes mellitus, 2015).

### **Síndrome hiperosmolar hiperglicémico**

Se produce por déficit relativo de insulina más una alteración en las hormonas contrarreguladoras ya mencionadas en el párrafo anterior, causando una alteración en la síntesis de proteínas y un aumento de proteólisis llevando así a un aumento de sustratos gluconeogénicos mediante un aumento de gluconeogénesis, glucogenólisis y una disminución de la utilización de glucosa por los tejidos, dando como consecuencia hiperglicemia, esta a su vez lleva a una glucosuria es decir una diuresis osmótica, perdiendo agua y electrolitos obteniendo una deshidratación que sumada

al aporte insuficiente de líquidos causa hiperosmolaridad logrando así una falla renal (Kitabchi et al., 2009).

### **Hipoglicemia**

Esta se produce por una hiperinsulinemia iatrógena dada por la administración incorrecta de ciertos fármacos hipoglucemiantes como insulina, sulfonilúrea o una glinida y el deterioro de las defensas fisiológicas y conductuales contra la disminución de glicemia; el exceso de insulina puede ser provocado por una dosis excesiva, baja ingesta de glucosa (ayuno), aumento del consumo de glucosa (ejercicio), incremento de la sensibilidad a la insulina (al mejorar el control de la glicemia, a la media noche, luego del ejercicio, al perder peso), disminuye la producción endógena de glucosa (después de la ingesta de alcohol, reduce la eliminación de insulina como en la insuficiencia renal crónica). Las defensas fisiológicas son la disminución de la insulina, el aumento del glucagón y adrenalina, y las defensas conductuales son el consumir glucosa cuando el paciente sabe que tiene hipoglicemia; estas defensas fisiológicas son fácilmente quebrantables ya que los valores de insulina no disminuyen conforme disminuye la glucosa, el glucagón aumenta al haber disminución de la insulina más no cuando disminuye la glucosa. Así, si no disminuye en un inicio la insulina no aumentará al glucagón, y al no aumentar glucagón tampoco aumenta la secreción de adrenalina, y al haber hipoglicemias constantes se altera el umbral glucémico hacia cifras de glicemia más bajas para que se active la respuesta simpaticosuprarrenal, es decir, la producción de adrenalina en la médula suprarrenal y noradrenalina en los nervios simpáticos y todo esto es el síndrome clínico de contrarregulación deficiente de la glucosa (Powers, 2015).

Al haber la alteración de respuesta simpaticosuprarrenal a la hipoglicemia no se producen los síntomas de alerta causados por la adrenalina y noradrenalina que

permiten normalmente reconocer la hipoglucemia causando el síndrome clínico de desconocimiento de la hipoglicemia (Powers, 2015).

## Clasificación

La tabla 1 muestra la clasificación de la diabetes en base al proceso patógeno que la desencadena.

**Tabla 1. Clasificación según ADA 2017**

✓ Diabetes mellitus tipo 1: destrucción de células beta, usualmente absoluta deficiencia de insulina
✓ Diabetes mellitus tipo 2: pérdida progresiva de secreción de insulina en las células beta y resistencia a la insulina
✓ Diabetes mellitus gestacional: diabetes diagnosticada en el segundo o tercer trimestre de embarazo
✓ Causas específicas de diabetes debido a otras causas: síndromes de diabetes monogénica (MODY), enfermedades del páncreas exocrino (fibrosis quística), diabetes inducida por drogas o químicos (glucocorticoides, tratamiento de VIH/SIDA o después de trasplantes).

FUENTE: ADA 2017

MODIFICADO POR: AUTORES

## Diagnóstico

Existen criterios para el diagnóstico de la enfermedad los cuales miden la tolerancia a la glucosa siendo estos valores en donde ocurren las complicaciones específicas de la diabetes.

**Tabla 2. Criterios diagnósticos de diabetes según ADA 2017**

Glicemia sérica en ayunas (ninguna ingesta calórica durante al menos 8 horas)	Mayor o igual a 126 mg/dL
Glicemia sérica dos horas postprandial después del test de tolerancia oral a la glucosa con 75 gramos de glucosa anhidra	Mayor o igual a 200 mg/dL
Hemoglobina glicosilada sérica mediante el método de cromatografía líquida (HPLC)	Mayor o igual a 6,5%
Pacientes con síntomas clásicos de hiperglicemia o crisis de hiperglicemia con una glicemia sérica al azar	Mayor o igual a 200 mg/dL

FUENTE: ADA 2017  
MODIFICADO POR AUTORES

**Tabla 3. Criterios diagnósticos de las complicaciones agudas**

	CAD	EHH	Hipoglicemia
<b>Glicemia mg/dL</b>	>250	>600	<70
<b>pH Arterial</b>	<7,30	>7,30	Variable
<b>Bicarbonato mEq/L</b>	15-18	>18	Variable
<b>Cetonemia y cetonuria</b>	Positivo	Variable	Variable
<b>Osmolaridad plasmática efectiva</b>	Variable	>320 mOsm/kg	Variable
<b>Anión Gap</b>	>10	Variable	Variable
<b>Estado Mental</b>	Alerta/Coma	Estupor/Coma	Somnolencia/Coma

FUENTE: (A. Kitabchi, Umpierrez, Miles, & Fisher, 2009; Seques et al., 2012)  
MODIFICADO POR AUTORES

Estos criterios nos permiten diferenciar entre estas 3 complicaciones, siendo muy importante reconocerlas para poder tratarlas adecuadamente.

### **Tratamiento:**

Es necesario mantener las cifras de glicemia dentro de los siguientes rangos:

- Glicemia preprandial < 80 – 130 mg/dL
- Glicemia postprandial < 180mg/dL
- Hemoglobina glicosilada < 7,0%

Para alcanzar esos valores se debe realizar un manejo integral del paciente, que abarque la educación del paciente diabético, mejorar la nutrición, realizar actividad física, el autocontrol glicémico y el tratamiento farmacológico. (Powers, Diabetes mellitus, 2015)

### Mecanismos de acción de los hipoglucemiantes

**Tabla 4. Familias de fármacos antidiabéticos orales e insulina**

<b>Fármaco</b>	<b>Mecanismo</b>	<b>Beneficios</b>
Biguanidas	Inhibe la secreción hepática de glucosa. Activa el AMP-kinasa	No aumenta de peso, no hay hipoglucemias cuando se usa como monoterapia. Disminuye riesgo cardiovascular
Sulfonilureas	Incrementan la secreción de insulina del páncreas. Cierra los canales K ATP en las membranas de las células B.	Fácil de usar y de adaptarse. Disminuye riesgo cardiovascular
Tiazolidinedionas	Mejora la sensibilidad periférica muscular de la insulina. Activa la transcripción nuclear del factor PPAR	No hay hipoglucemia cuando se utiliza como monoterapia. Tiene buena duración Aumenta HDL Disminuye Triglicéridos Disminuye el riesgo cardiovascular.
Meglitinidas	Incrementan la secreción de insulina del páncreas.  Cierra los canales K ATP en las membranas de las células B.	Reduce la hiperglucemia postprandial. Hay flexibilidad en la dosis
Inhibidores de la alfa glucosidasa	Disminuye la absorción de glucosa mediante la inhibición de la amilasa pancreática y la alfa glucosidasa intestinal.	No hay hipoglucemia cuando se utiliza como monoterapia. Reduce la hiperglucemia postprandial. Disminuye eventos cardiovasculares
Inhibidores DPP-4	Inhibe la eliminación de las incretinas endógenas inhibiendo así la liberación de glucagón, incrementa la sensación de saciedad, disminuye la velocidad de vaciado gástrico y estimula la	No hay riesgo de hipoglucemia cuando se utiliza como monoterapia. Reduce la hiperglucemia postprandial.

	liberación de insulina dependiente de glucosa.	
Inhibidores SGLT2	Incrementa la excreción urinaria de glucosa mediante la inhibición de SGLT2 en la nefrona proximal, disminuye la glucemia y mejora la sensibilidad periférica de la insulina	Pérdida de peso. Disminuye la presión arterial. Bajo riesgo de hipoglucemias. Es efectivo en todos los estadios de DM 2. Baja tasa de eventos cardiovasculares.
Secuestradores de ácidos biliares	Se une a los ácidos biliares en el tracto intestinal, incrementa la producción de ácidos biliares. Disminuye la producción hepática de glucosa. Aumenta la sensibilidad a la insulina.	Disminución de LDL No se produce hipoglucemia
Agonista de 2 Dopamina	Activa los receptores dopaminérgicos Regula la modulación del metabolismo hipotalámico Aumenta la sensibilidad a la insulina	No se produce hipoglucemia. Disminución de eventos cardiovasculares
Agonistas de los receptores GLP-1	Activa los receptores GLP-1 Aumenta la secreción de insulina dependiente de glucosa. Aumenta la secreción de glucagón dependiente de glucosa. Enlentece el vaciamiento gástrico Aumenta la saciedad	No hay riesgo de hipoglucemia Disminución de peso Reduce la hiperglucemia postprandial. Disminuye algunos factores de riesgo cardiovascular.
Miméticos de la amilina	Activa los receptores de amilina. Disminuye la secreción de glucagón Enlentece el vaciamiento gástrico Aumenta la saciedad	Reduce la hiperglucemia postprandial. Disminución de peso.
Insulina	Activa los receptores de insulina Aumenta la eliminación de glucosa Disminución de la producción hepática de glucosa Suprime la cetogénesis	Respuesta universal Eficacia ilimitada Disminuye riesgo microvascular

FUENTE: ADA 2017

MODIFICADO POR AUTORES

## **Tratamiento de descompensaciones metabólicas agudas**

### **Cetoacidosis diabética**

Reemplazar líquidos: 2 a 3 litros de solución 0,9% durante las primeras 1 a 3 horas (10 a 20 ml/kg/h); solución salina a 0,45% a 250 a 500ml/h; cambiar a solución glucosada a 5% con solución salina a 0,45% a la dosis de 150 a 250 ml/h cuando la glucosa plasmática llegue a 250mg/dl.

Administrar Insulina de acción corta intravenoso 0,1 unidades por kilo y luego 0,1 unidades/kg/h intravenoso de forma continua; aumentar 2 a 3 veces la dosis si no hay reacción en 2 a 4 horas. Si la concentración de potasio es < 3,3 mEq/l no administrar insulina hasta que este valor este corregido.

Medir glucosa capilar cada 1 a 2 horas, medir electrolitos y anión gap cada 4 horas las primeras 24 horas.

Vigilar signos vitales, estado mental y control ingesta excreta cada 1 a 4 horas.

Reemplazar potasio:

10mEq/h cuando:

Este sea < 5,0 a 5,2 mEq/L o de 20 a 30 mEq/l de líquidos de infusión,

Se normalice el EKG, la excreción de orina y creatinina.

40 a 80mEq/h cuando el potasio sea <3,5 mEq/l o si se administra bicarbonato.

Si es el valor inicial es > 5,2mEq/l no complementar.

Disminuir la insulina hasta 0,05 a 0,1U/kg/h cuando la glicemia llegue a valores de 150 a 250 mg/dl.

### **Estado Hiperosmolar**

Tiene un tratamiento similar al de la cetoacidosis, con algunas variaciones en el tratamiento:

Reemplazar líquidos: 1 a 3 litros de solución 0,9% durante las primeras 2 a 3 horas. No debe ser tan rápida la corrección por el riesgo de que empeore el estado neurológico.

Si el sodio es  $> 150$  mEq/l emplear solución salina 0,45%.

Una vez estabilizado hemodinámicamente el paciente compensar con solución salina 0,45% y luego dextrosa en agua al 5% por uno o dos días a velocidad 200 a 300ml/h.

Administrar insulina intravenosa en bolo 0,1 unidades/kg seguidas por goteo con ritmo de 0,1 unidades/kg/h; si no disminuye la glicemia se aumenta al doble la velocidad de goteo, si disminuye la glicemia 250mg/dl, reducir la velocidad de insulina 0,05 a 0,1 unidades/kg/h.

### **Hipoglicemia**

Ante una hipoglicemia se debe hacer una valoración integral. Cuando la alteración de estado mental impide la ingesta oral de alimentos (15 gramos de carbohidratos), la dextrosa al 50% IV 50 ml es el tratamiento de primera línea. Una ampolla de dextrosa proporciona aproximadamente 100 calorías elevando los niveles de glucosa en la sangre durante al menos 20-30 minutos. Si no se dispone de acceso IV se puede utilizar glucagón 1 mg que puede administrarse por vía subcutánea o intramuscular, pero requiere 15 minutos o más para el inicio de acción. Hay que tener en cuenta que los pacientes que se tratan con éxito inicialmente pueden requerir dosis repetidas de glucosa por lo que se deben hacer controles de glicemia frecuentes. Los pacientes que desarrollan hipoglucemia recurrente o cuyos niveles

de glucosa en sangre disminuyen a pesar de la administración de dextrosa deben iniciarse con dextrosa IV continua con controles más frecuentes del nivel de glucosa en la sangre y deben ser hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos para continuar la evaluación y el tratamiento (Ford, Self, Slovis, & Candace, 2014).

## **CAPÍTULO III**

### **MATERIALES Y MÉTODOS**

#### **Justificación**

El presente estudio permitirá conocer las causas de ingreso hospitalario más frecuentes por descompensación aguda en pacientes diagnosticados de diabetes mellitus tipo 2.

Este tema tiene gran importancia ya que nos permitirá dejar datos epidemiológicos bajo los cuales se podrán hacer seguimientos respecto a la aplicación de nuevas formas terapéuticas y enfoque de esta enfermedad.

#### **Problema de Investigación**

La diabetes mellitus tipo 2 es una patología que afecta a la calidad de vida del paciente y representa un problema de salud público con una creciente incidencia. Por lo tanto, es esencial conocer cuáles son las causas de descompensación aguda por las que acuden al servicio de emergencia y por las que requieren hospitalización los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en relación con los parámetros metabólicos. Para que de esta manera se puedan actuar sobre estos factores y se brinde un manejo multidisciplinario.

## **Objetivos**

### **Objetivo General**

- Determinar las causas de ingreso hospitalario por emergencia y asociar con los parámetros metabólicos de pacientes con Diabetes Mellitus 2.

### **Objetivos Específicos**

- Identificar las causas más frecuentes de descompensación aguda en pacientes con DM en las salas de emergencia en los Hospitales San Francisco de Quito perteneciente a segundo nivel de atención y Hospital Carlos Andrade Marín perteneciente a tercer nivel de atención.
- Asociar las causas de ingreso hospitalario con HbA1c, perfil lipídico, gasometría y electrolitos.
- Correlacionar los valores de hemoglobina glicosilada con los valores de glicemia de ingreso.

## **Hipótesis**

La causa más frecuente de ingreso hospitalario por complicaciones agudas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que alteren los parámetros metabólicos son las infecciones.

## Operacionalización de Variables

**Tabla 5. Operacionalización de las Variables**

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	ESCALA	INDICADORES
Edad	Es el tiempo transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo	Cuantitativa Discreta	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 0-44 años</li> <li>✓ 45-65 años</li> <li>✓ ≥65 años</li> </ul>	Porcentajes
Sexo	Es una variable biológica y genética que divide a los seres humanos en dos posibilidades: mujer u hombre	Cualitativa Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Masculino</li> <li>✓ Femenino</li> </ul>	Porcentajes
Nivel de instrucción	Grado de estudios realizados	Cualitativa Ordinal	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Analfabeto</li> <li>✓ Primaria</li> <li>✓ Secundaria</li> <li>✓ Superior</li> </ul>	Porcentajes
Ocupación	Referencia a lo que se dedica una persona	Cualitativa Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Profesional</li> <li>✓ Artesano</li> <li>✓ Jubilado</li> <li>✓ Agricultor</li> <li>✓ Ama de casa</li> <li>✓ Otros</li> </ul>	Porcentajes
Tiempo de enfermedad	Tiempo que transcurre desde el diagnóstico de la enfermedad hasta la actualidad	Cuantitativa discreta	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ &lt;5 años</li> <li>✓ 5 a 10 años</li> <li>✓ ≥10 años</li> </ul>	Porcentajes
Edad en que se diagnosticó la enfermedad	Edad que tenía el paciente cuando le fue diagnosticada su enfermedad.	Cuantitativa discreta	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 0-44 años</li> <li>✓ 45-65 años</li> <li>✓ ≥65 años</li> </ul>	Porcentajes

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	ESCALA	INDICADORES
Causa aparente	Es la posible causa de la complicación aguda obtenida en la anamnesis	Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Dieta inadecuada</li> <li>✓ Mala adherencia al tratamiento</li> </ul>	Porcentajes
Causa de ingreso hospitalario	Es la causa de la complicación aguda determinada por anamnesis, examen físico y exámenes complementarios	Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Causa infecciosa</li> <li>✓ Causa cardiológica</li> <li>✓ Causa metabólica</li> </ul>	Porcentajes
Frecuencia de complicación	Cantidad de veces que el paciente acude por complicaciones agudas de su enfermedad al servicio de emergencia	Cualitativa Ordinal	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Primer ingreso</li> <li>✓ Subsecuente</li> </ul>	Porcentajes
Tratamiento	Fármacos para DMT2 que estaba recibiendo el paciente antes de tener la complicación aguda	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Metformina</li> <li>✓ Antidiabéticos orales</li> <li>✓ Insulina + Metformina</li> <li>✓ Insulina</li> </ul>	Porcentajes
Glicemia	Cantidad de glucosa en suero que tiene el paciente al ingreso.	Cuantitativa Discreta.	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ &lt;250 mg/dL</li> <li>✓ &gt;250 mg/dL</li> </ul>	Medias, Kolmogorov-Smirnov, correlación de Spearman
Hemoglobina Glicosilada	Fracción de la hemoglobina unida a glucosa que tiene una vida media aproximada de 3 meses	Cuantitativa Continua	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ &lt;6,99%</li> <li>✓ &gt;7%</li> </ul>	Medias, Kolmogorov-Smirnov, correlación de Spearman, Kruskal Wallis

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	ESCALA	INDICADORES
Electrolitos	Son los diversos minerales que existen dentro de la sangre, además de otros líquidos corporales, permitirán el cálculo del anión gap mostrarán la osmolaridad sérica y así ayudar a definir si hay estado hiperosmolar	Cuantitativa Continua	-Sodio ✓ 135-145 mEq/L -Potasio ✓ 3,5-5,5 mEq/L -Cloro ✓ 90-110 mEq/L	Medias, Kolmogorov- Smirnov.
Anión Gap	Diferencia entre los cationes y aniones medidos en suero, plasma u orina	Cuantitativa Continua	✓ 8 a 12 mEq/L	Medias, Kolmogorov- Smirnov.
Osmolaridad Plasmática Efectiva	Concentración molar del conjunto de moléculas osmóticamente activas en un litro de plasma	Cuantitativa Continua	✓ 280-295 mOsm/L	Medias, Kolmogorov- Smirnov.
Gasometría	Examen en sangre arterial que permite la medición de oxígeno, dióxido de carbono, pH y bicarbonato para determinar la función respiratoria y metabólica	Cualitativa Nominal	-Gasometría ✓ Acidosis metabólica ✓ Otros trastornos del equilibrio ácido-base	Porcentajes
Perfil lipídico	Grupo de exámenes medidos en suero sanguíneo para determinar el metabolismo de lípidos corporales	Cuantitativa Discreta	-Colesterol Total ✓ <200 mg/dL ✓ >200 mg/dL -LDL ✓ <130 mg/dL ✓ >130mg/dL -HDL ✓ <45 mg/dL ✓ >45 mg/dL -Triglicéridos ✓ <150 mg/dL ✓ >150mg/dL	Medias, Kolmogorov- Smirnov.

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	ESCALA	INDICADORES
Leucocitos Neutrófilos	Células sanguíneas encargadas de la respuesta inmunitaria e inflamatoria Leucocitos de tipo granulocito más abundante en la sangre representando un 65%	Cuantitativa Discreta	-Leucocitos ✓ <10.000/uL ✓ >10.000/uL -Neutrófilos ✓ <65% ✓ >65%	Medias, Kolmogorov- Smirnov.
Electrocardiograma	Es la representación gráfica de la actividad eléctrica del corazón	Cualitativa Nominal	✓ Normal ✓ FA ✓ IAM	Porcentajes
Radiografía Torácica	Examen diagnóstico por rayos x del tórax que permite visualizar signos radiográficos sugerentes de neumonía	Cualitativa Nominal	✓ Normal ✓ Neumonía	Porcentajes
EMO	Es una serie de exámenes efectuados sobre la orina, macroscópico, microscópico y tira reactiva	Cualitativa Normal	✓ Normal ✓ Infeccioso	Porcentajes

## **Universo y Muestra**

Para la obtención de la muestra se ha utilizado la fórmula para cálculo muestral con población finita acorde a los departamentos de estadística tanto del HCAM como del HSFQ entre el año 2015 y 2016 hubieron 339 y 163 respectivamente egresos por Diabetes Mellitus CIE 10 E11, en base a esto se ha realizado el cálculo de la muestra dando un resultado de 295 pacientes.

## **Criterios de Inclusión**

- Pacientes con diagnóstico establecido de Diabetes Mellitus tipo 2 del período Enero 2016 a Diciembre 2016.
- Mayores de 18 años de edad.
- Pacientes ingresados a hospitalización desde el Servicio de Emergencia.
- Pacientes ingresados por causas de descompensación aguda no quirúrgica.

## **Criterios de Exclusión:**

- Pacientes ingresados desde la consulta externa.
- Pacientes que no han sido hospitalizados y solo han sido manejados en el Servicio de Emergencia.

## **Tipo de Estudio**

Estudio transversal retrospectivo, multicéntrico en los Hospitales Carlos Andrade Marín y San Francisco de Quito pertenecientes a la Seguridad Social en el período Enero 2016 a Diciembre 2016.

## **Procedimientos de Recolección de Información**

Se tomaron los pacientes atendidos en el periodo comprendido entre Enero y Diciembre del 2016, que se han registrado en el sistema AS-400 con el diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2.

## **Plan de análisis de datos**

Se obtuvo porcentajes, medias, recuentos de los datos sociodemográficos de los dos hospitales mencionados expresados en tablas. Además, gráficos de barras con sus respectivos porcentajes de edad de diagnóstico de enfermedad, causas aparentes de ingreso hospitalario y tratamiento de DMT2.

Se realizó comparaciones de los datos sociodemográficos y metabólicos de los pacientes entre los dos Hospitales del Seguro Social mediante pruebas estadísticas como Chi Cuadrado, correlación de Spearman, Kolmogorov-Smirnov y Kruskal Wallis. Se asoció los distintos parámetros de laboratorio con la hemoglobina glicosilada para determinar la relación con los mismos.

Por otro lado, se expuso en gráficos de barras la frecuencia y porcentaje de las causas ingreso hospitalario por descompensación aguda en pacientes con DMT2. Se relacionó la causa más prevalente de ingreso hospitalario con el control metabólico

determinado por el valor de hemoglobina glicosilada según cada hospital para observar su significancia.

### **Aspectos Bioéticos**

Teniendo en cuenta que el estudio es de tipo retrospectivo no fue necesaria la obtención de consentimiento informado. Para la recolección de datos se revisó las historias clínicas electrónicas en el Sistema AS400, durante el período Enero 2016 - Diciembre 2016 de los Hospitales Carlos Andrade Marín y Hospital San Francisco de Quito del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social una vez obtenida la aprobación de la Coordinación de Investigación y comité de Bioética de cada hospital.

## **CAPÍTULO IV**

### **RESULTADOS**

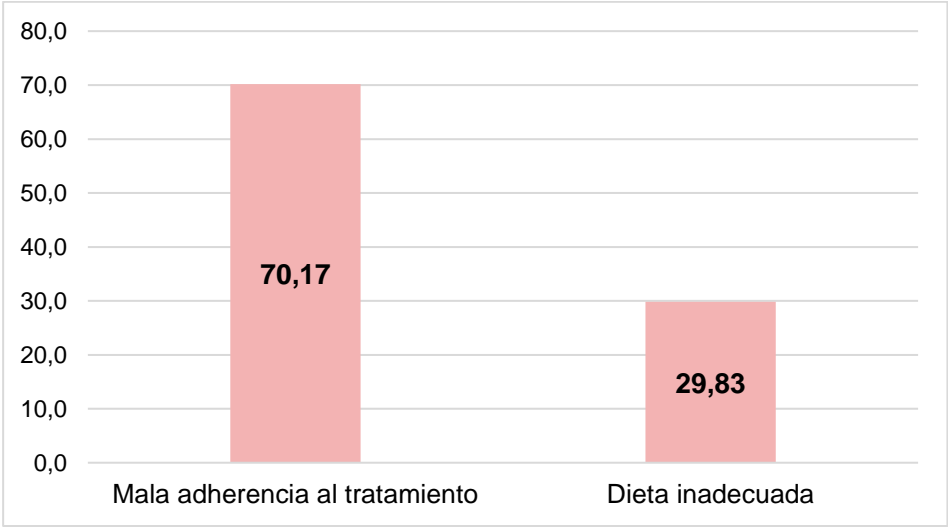
Se estudiaron un total de 295 pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 2 atendidos en los Hospitales principales del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social de la ciudad de Quito, Hospital Carlos Andrade Marín y Hospital San Francisco, con una edad promedio de  $64.78 \pm 14.57$  años (Rango: 27 – 95 años), de los cuales el 53.56% (n=158) fueron de sexo femenino y el 46,44% (n=137) de sexo masculino. El nivel de instrucción más frecuente fue la culminación de la educación básica 76,27% (n=225). El ser jubilado fue la ocupación más prevalente en ambos hospitales, 30,86% (n= 54) y 34,17% (n=41) en HCAM y HSFQ respectivamente (Tabla 6).

**Tabla 6. Características Sociodemográficas de la Población**

		HCAM		HSFQ		Global	
		N	%	n	%	n	%
Sexo	Masculino	76	43,40	61	50,83	137	46,44
	Femenino	99	56,57	59	50,83	158	53,56
Edad	0-44 años	18	10,29	9	7,50	27	9,20
	45-64 años	68	38,86	53	44,17	121	41,00
	≥65 años	89	50,86	58	48,33	147	49,80
Nivel de instrucción	Analfabeto	3	1,71	1	0,83	4	1,36
	Primaria	74	42,29	37	30,83	111	37,63
	Secundaria	59	33,71	55	45,83	114	38,64
	Superior	39	22,29	27	22,50	66	22,37
Ocupación ^	Profesional	23	13,14	21	17,50	44	14,92
	Artesanal	5	2,86	12	10,00	17	5,76
	Jubilado	54	30,86	41	34,17	95	32,20
	Agricultor	5	2,86	3	2,50	8	2,71
	Ama de casa	36	20,57	14	11,67	50	16,95
	Otros*	52	29,71	29	24,17	81	27,46

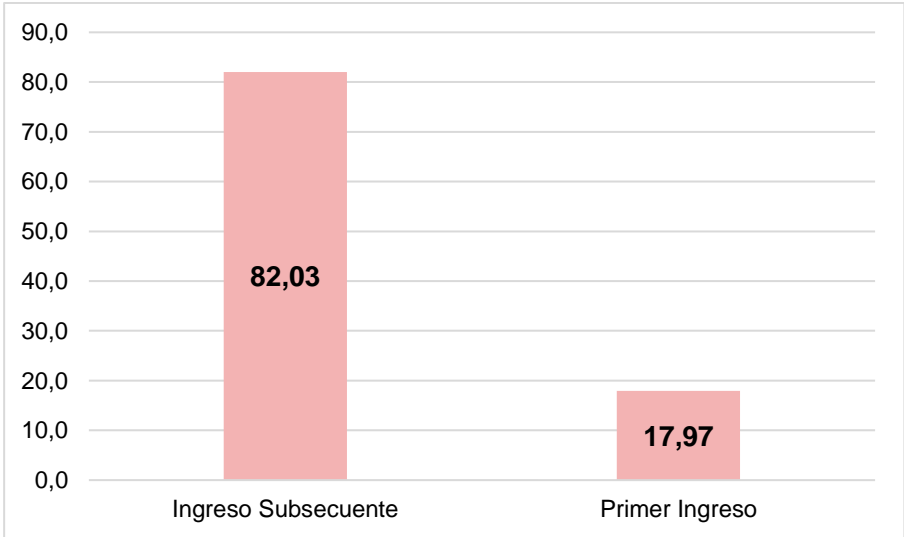
^: Carpintero, chef, comerciante, chofer, desempleado, guardia, vendedor, zapatero

De los 295 pacientes del estudio, 70,17 % presentaron mala adherencia al tratamiento y el 29,83% dieta inadecuada para un paciente diabético (Figura 1).



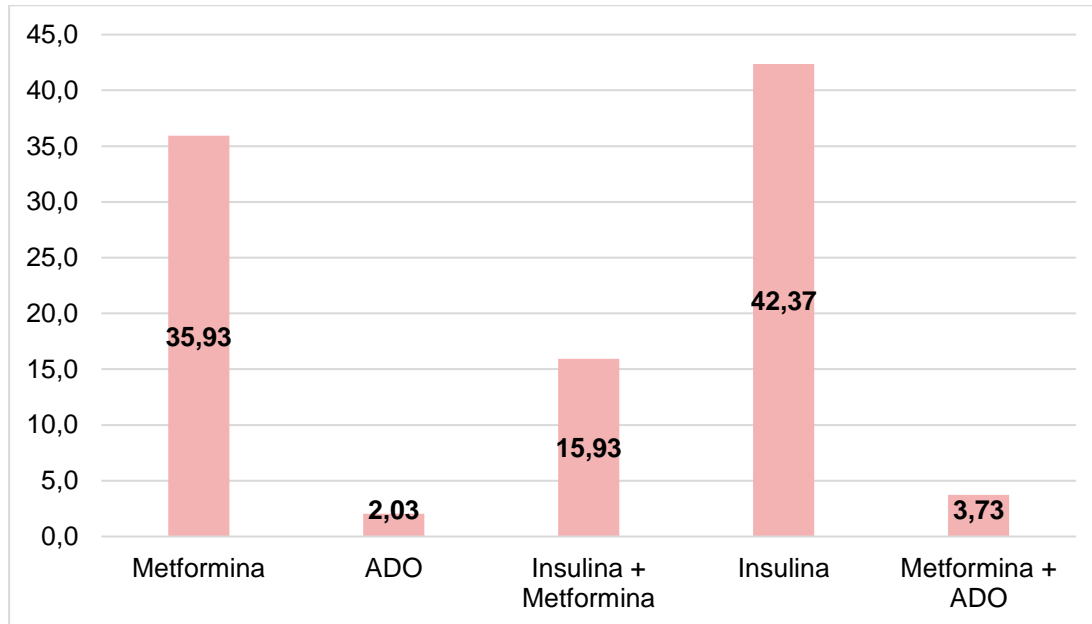
**Figura 1. Distribución de la causa aparente de hospitalización**

Respecto a la frecuencia de hospitalizaciones por descompensaciones agudas del total de pacientes (n=295), 17,97% ingresaron por primera vez y el 82,03% fueron ingresos subsecuentes (Figura 2).



**Figura 2. Distribución de la frecuencia de ingreso hospitalario**

La insulina fue el tratamiento hipoglicemiante más frecuente en los 295 pacientes estudiados (42,37%); seguido de la metformina (35,93%) y de la insulina + metformina (15,93%) (Figura 3).



**Figura 3. Fármacos para DMT2 utilizados por los pacientes estudiados**

El tiempo de enfermedad tuvo una media de  $11,27 \pm 8,55$  años ( $p < 0,53$ ) y de hemoglobina glicosilada de  $11,33\% \pm 9,00$  ( $p < 0,32$ ); no fueron estadísticamente significativos. El valor de glicemia al ingreso tuvo una media de  $369,17 \text{ mg/dL} \pm 174,99$  y  $313,47 \text{ mg/dL} \pm 153,18$  en HCAM y HSFQ respectivamente ( $p \leq 0,01$ ). En HSFQ, fue mayor el colesterol total con una media de  $199,91 \text{ mg/dL} \pm 55,11$  ( $p = 0,00$ ), triglicéridos de  $235,63 \text{ mg/dL} \pm 141,21$  ( $p = 0,00$ ), sodio  $139,62 \text{ mEq/L} \pm 5,34$  ( $p = 0,00$ ), potasio  $4,46 \text{ mEq/L} \pm 0,69$  ( $p \leq 0,02$ ) y anión gap  $23,09 \text{ mEq/L} \pm 8,17$  ( $p = 0,00$ ). Con respecto a los leucocitos la media fue  $14,56 \mu\text{L} \pm 5,15$  ( $p = 0,00$ ) y de neutrófilos  $71,30\% \pm 14,03$  ( $p = 0,00$ ). Las variables edad, LDL, HDL, potasio, bicarbonato, osmolaridad no fueron estadísticamente significativos (Tabla 7).

**Tabla 7. Relación de los parámetros metabólicos según cada hospital**

	Global n=295	HCAM n=175	HSFQ n=120	
	Media	Media	Media	p-value
Tiempo de enfermedad (años)	11,27 ± 8,55	11,73 ± 8,98	10,71 ± 7,96	0,53
Edad (años)	64,78 ± 14,57	65,00 ± 14,94	64,46 ± 14,06	0,64
Hemoglobina Glicosilada (%)	11,33 ± 9,00	11,23 ± 4,11	11,47 ± 3,70	0,32
Glicemia al ingreso (mg/dL)	346,51 ± 168,44	369,17 ± 174,99	313,47 ± 153,18	0,01**
Colesterol Total (mg/dL)	188,17 ± 58,28	180,13 ± 59,18	199,91 ± 55,11	0,00***
LDL <sup>^</sup> (mg/dL)	103,52 ± 39,66	103,43 ± 45,30	103,65 ± 29,87	0,50
HDL <sup>^^</sup> (mg/dL)	40,44 ± 14,33	40,71 ± 16,14	40,06 ± 11,25	0,78
Triglicéridos (mg/dL)	202,26 ± 134,95	179,38 ± 125,85	235,63 ± 141,21	0,00***
Sodio (mEq/L)	136,42 ± 5,98	134,22 ± 5,39	139,62 ± 5,34	0,00***
Cloro (mEq/L)	97,52 ± 6,31	96,73 ± 6,40	98,68 ± 6,02	0,02*
Potasio (mEq/L)	4,45 ± 0,71	4,44 ± 0,73	4,46 ± 0,69	0,88
Bicarbonato (mEq/L)	18,17 ± 3,89	18,42 ± 3,92	17,80 ± 3,83	0,37
Anión Gap (mEq/L)	20,70 ± 6,84	19,06 ± 5,18	23,09 ± 8,17	0,00***
Osmolaridad (mOsm/L)	309,22 ± 18,92	307,98 ± 18,63	311,03 ± 19,28	0,14
Leucocitos (uL)	14,56 ± 5,15	16,05 ± 5,18	12,38 ± 4,71	0,00***
Neutrófilos (%)	71,30 ± 14,03	68,66 ± 13,57	75,15 ± 13,84	0,00***

\*Prueba de Kruskal Wallis  $p \leq 0,05$  estadísticamente significativo

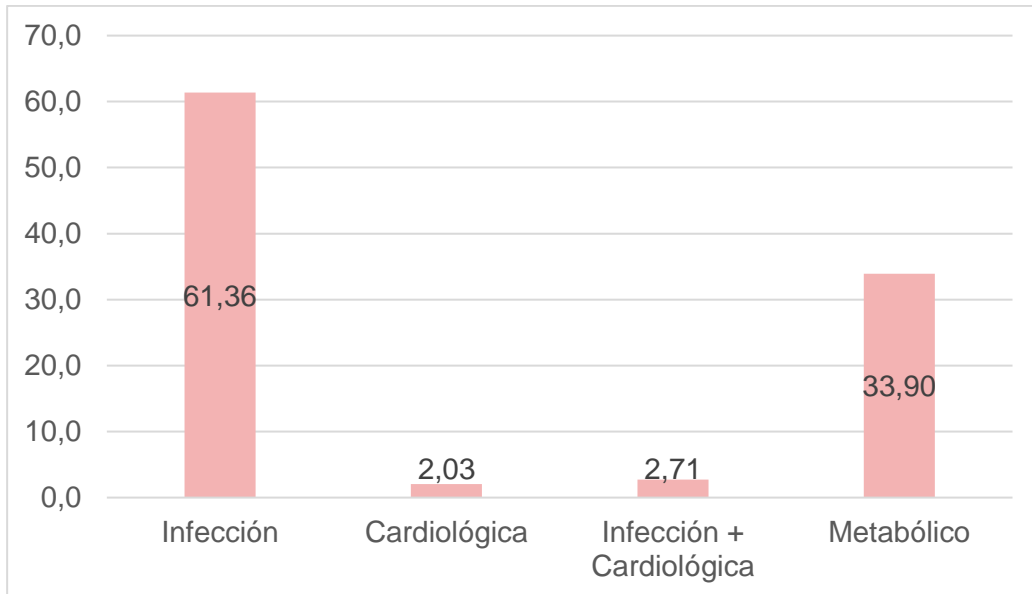
\*\*Prueba de Kruskal Wallis  $p \leq 0,01$  estadísticamente significativo

\*\*\*Prueba de Kruskal Wallis  $p = 0,00$  estadísticamente significativo

<sup>^</sup>LDL: Colesterol de baja densidad

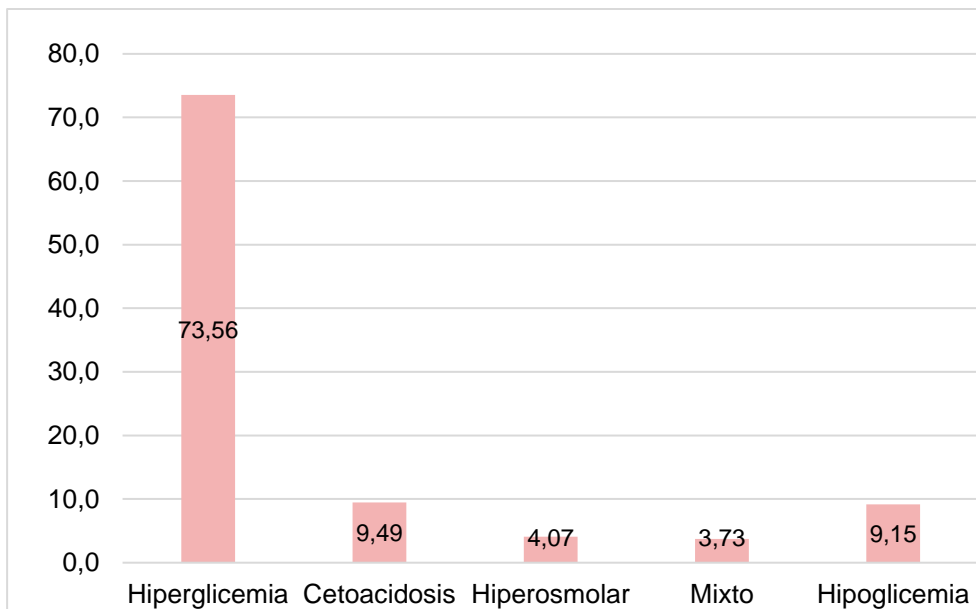
<sup>^^</sup>HDL: Colesterol de alta densidad

En la Figura 4 se observa el porcentaje de las causas de hospitalización de los pacientes con DMT2, siendo la más frecuente las infecciones con el 61,36%.



**Figura 4. Causas de descompensación aguda de los pacientes con DMT2 estudiados**

En el Figura 5 se muestran las causas metabólicas de descompensación aguda, siendo la hiperglicemia la más frecuente con 73,56% seguida de cetoacidosis diabética 9,49%, hipoglicemia 9,15%, síndrome hiperosmolar 4,07% y mixto 3,73%.



**Figura 5. Causas metabólicas de descompensación aguda**

En la relación entre las causas infecciosas según el hospital se encontró que la infección de vías urinarias (IVU) fue la más prevalente en ambos hospitales, estadísticamente significativa  $p \leq 0,03$ . (Tabla 8).

**Tabla 8. Relación de las causas infecciosas según el hospital**

	IVU	Neumonías	Otras <sup>^</sup>	$\chi^2$	p-value
HCAM	67	12	23		
HSFQ	55	27	5	6,6	0,037*
TOTAL	122	39	12		

<sup>^</sup>Infección de tejidos blandos, gastroenteritis.

\*Prueba de Kruskal Wallis  $p \leq 0,05$  estadísticamente significativo

La tabla 9 muestra la relación entre las descompensaciones metabólicas y las infecciones observando que las infecciones de vías urinarias son las más frecuentes en todas las descompensaciones metabólicas, con 95 (43,78%) pacientes en hiperglicemia, 10 (35,71%) en cetoacidosis, 9 (33,33%) en hipoglicemia; con una  $p = 0,00$ , siendo estadísticamente significativa.

**Tabla 9. Causas de descompensación metabólicas e infecciones**

	Hiperglicemia n (%)	Cetoacidosis n (%)	Hiperosmolar n (%)	Mixto n (%)	Hipoglicemia n (%)	p-value
Ninguna	66 (30,41)	18 (64,29)	6 (50,00)	6 (54,55)	10 (37,04)	
IVU	95 (43,78)	10 (35,71)	4 (33,33)	4 (36,36)	9 (33,33)	0,001***
Neumonía	34 (15,67)	0 (0,00)	1 (8,33)	0 (0,00)	4 (14,81)	
Otros <sup>^</sup>	22 (10,14)	0 (0,00)	1 (8,33)	1 (9,09)	4 (14,81)	

<sup>^</sup>: Infección de tejidos blandos, gastroenteritis.

\*\*\*Prueba de Kruskal Wallis  $p=0,00$  estadísticamente significativo

En la tabla 10 se relacionó los parámetros metabólicos según el grado de control glucémico encontrando que los pacientes con hemoglobina glicosilada menor de 6,99% tenían un mayor tiempo de enfermedad con una media de  $14,53 \pm 9,74$  años siendo estadísticamente significativo con una  $p \leq 0,05$ ; la edad media fue de  $73,76 \pm 15,76$  años con una  $p = 0,00$ , se encontró una menor osmolaridad plasmática con una media de  $300,90 \text{ mOsm/L} \pm 15,80$  con una  $p \leq 0,02$ . Los pacientes con una hemoglobina glicosilada mayor a 7% tuvieron valores mayores de glicemia con una media  $365,32 \text{ mg/dL} \pm 162,23$  con una  $p = 0,00$ , se encontró mayor hipertrigliceridemia con una media de  $208,72 \text{ mg/dL} \pm 90,97$  con una  $p = 0,00$ , en las variables en los valores de sodio, cloro, potasio, anión gap, bicarbonato, leucocitos, neutrófilos, colesterol total y LDL, no se encontró una diferencia significativa.

**Tabla 10. Relación de los parámetros metabólicos según el grado de control glucémico**

	Hemoglobina Glicosilada		z	p-value
	$\leq 6,99$	$\geq 7$		
	Media	Media		
Tiempo de enfermedad (años)	$14,53 \pm 9,74$	$10,85 \pm 8,31$	1,35	0,05*
Edad (años)	$73,76 \pm 15,76$	$63,61 \pm 14,02$	2,02	0,00***
Glicemia al ingreso (mg/dL)	$202,09 \pm 145,38$	$365,32 \pm 162,23$	2,82	0,00***
Colesterol Total (mg/dL)	$180,5 \pm 47,70$	$189,18 \pm 59,53$	0,73	0,65
LDL <sup>^</sup> (mg/dL)	$104,74 \pm 41,86$	$103,36 \pm 39,49$	0,72	0,68
HDL <sup>^^</sup> (mg/dL)	$45 \pm 10,65$	$39,85 \pm 14,66$	6,62	0,00***
Triglicéridos (mg/dL)	$152,65 \pm 90,97$	$208,72 \pm 138,49$	1,94	0,00***
Sodio (mEq/L)	$135,62 \pm 6,38$	$136,52 \pm 5,94$	0,82	0,50
Cloro (mEq/L)	$98,71 \pm 6,91$	$97,36 \pm 6,23$	0,88	0,42
Potasio (mEq/L)	$4,54 \pm 0,69$	$4,44 \pm 0,72$	0,68	0,74
Bicarbonato (mEq/L)	$18,28 \pm 3,92$	$18,16 \pm 3,90$	0,77	0,58
Anión Gap (mEq/L)	$18,64 \pm 7,10$	$20,97 \pm 6,78$	1,12	0,15
Osmolaridad (mOsm/L)	$300,9 \pm 15,80$	$310,31 \pm 19,06$	1,53	0,01**
Leucocitos (uL)	$11,27 \pm 7,42$	$14,99 \pm 69,70$	0,43	0,99
Neutrófilos (%)	$76,81 \pm 10,07$	$70,59 \pm 14,33$	1,3	0,06

\*Prueba de Kruskal Wallis  $p \leq 0,05$  estadísticamente significativo

\*\*Prueba de Kruskal Wallis  $p \leq 0,01$  estadísticamente significativo

\*\*\*Prueba de Kruskal Wallis  $p = 0,00$  estadísticamente significativo

<sup>^</sup>LDL: Colesterol de baja densidad

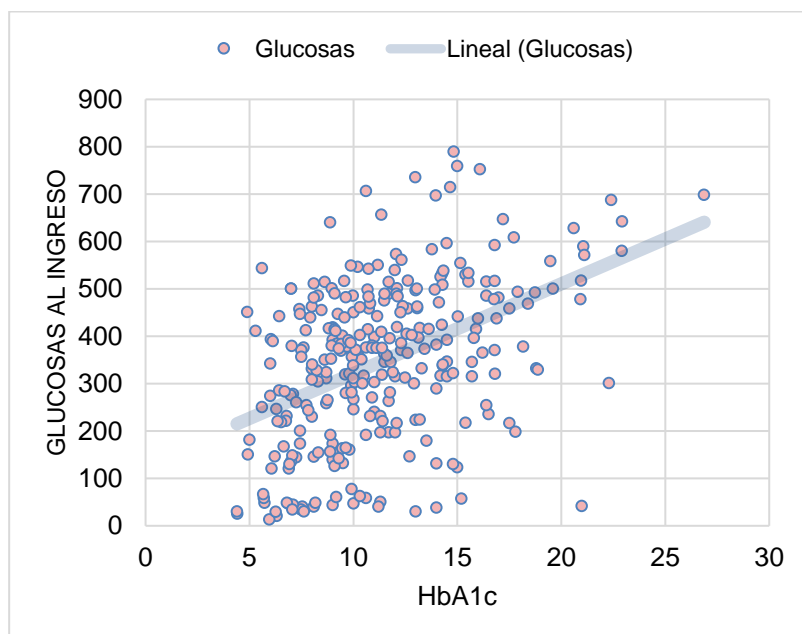
<sup>^^</sup>HDL: Colesterol de alta densidad

En la tabla 11 se observa que los pacientes con un control inadecuado de la hemoglobina glicosilada tienen mayor porcentaje de infecciones de forma global, en el HCAM y HSFQ, siendo: 85,71%, 81,37% y 90,81% respectivamente.

**Tabla 11. Porcentaje de causa infecciosa por grado de control glucémico**

	Global		HCAM		HSFQ	
	HbA1c	Infecciones	HbA1c	Infecciones	HbA1c	Infecciones
	n	%	n	%	n	%
Adecuado	34	14,28	25	24,51	9	9,19
Inadecuado	261	85,71	150	81,37	111	90,81

Las correlaciones de hemoglobina glicosilada con los valores de glucosa al ingreso fueron estadísticamente significativas ( $p = 0,00$ ) con un grado de correlación media (0,43) (Figura 6).



**Figura 6. Correlación de HbA1c- Glucosas de ingreso**

## **CAPÍTULO V**

### **DISCUSIÓN**

La DMT2 es una patología que va incrementándose debido a la transición epidemiológica en las últimas décadas al haber un aumento de promedio de vida, menores dietas saludables y sedentarismo. El 30 a 40% de los pacientes que acuden a los servicios de emergencia son diabéticos, debido a la alta prevalencia de esta enfermedad (Carreño et al., 2005); por lo que el objetivo del presente estudio fue determinar las principales causas de descompensaciones agudas teniendo como resultado que el 61,36% fueron causas infecciosas en los 2 hospitales del IESS como son HCAM y HSFQ. Siendo la infección más diagnosticada la de vías urinarias con 54,9% en el HCAM y 45,08% en el HSFQ; concordando con un estudio realizado en Guayaquil en el Hospital, del IESS "Teodoro Maldonado Carbo" a 282 pacientes con DMT2 en donde se determinó la prevalencia de las causas de hospitalización por 4 años, tras lo cual reportaron que las causas infecciosas representaron el 62,41%, siendo las infecciones de vías urinarias la principal causa con 35,46% (Solís & Villamar, 2014) Siguiendo un patrón similar de un trabajo de investigación retrospectivo realizado en Perú con 424 participantes encontrándose que la principal causa fueron las infecciosas 69,6% de las cuales fueron IVU, pie diabético y neumonía (Nancy, Elba, & Herald, 2013). De igual manera, en un estudio descriptivo retrospectivo realizado en el servicio de Emergencia de un hospital de tercer nivel de atención en España con 237 pacientes ingresados por alteraciones hiper e hipoglicémicas reportó que la causa más frecuente fueron las infecciones en un 51,5% en los diabéticos tipo 2 (Sanz-Almazán, Montero-Carretero, Sánchez-Ramón,

Jorge-Bravo, & Crespo-Soto, 2017). A diferencia a lo que sucede en poblaciones diferentes al Ecuador, como Estados Unidos las infecciones fueron la primera causa, pero la neumonía fue la más frecuente (Pasquel & Umpierrez, 2014).

Si bien el sodio está dentro del rango normal, siendo estadísticamente significativo entre los 2 hospitales con una media global de 136,42 mEq/L, podría este no ser real porque no es un valor corregido a la hiperglicemia debido a que 1,6 mEq/L de sodio disminuye por cada 100 mg/dl de glucosa e incluso si la glicemia se encuentra sobre los 400 mg/dl disminuye 4 mEq/L (Ford et al., 2014).

Sobre el control metabólico al ingreso en este trabajo de investigación se encontró que la media de hemoglobina glicosilada del HSFQ es  $11,47\% \pm 3,70$  lo que coincide con el mal control metabólico en el mismo hospital de los otros parámetros como son colesterol total y triglicéridos que fueron mayores y estadísticamente significativos con una media de  $499,91 \text{ mg/dL} \pm 55,11$  y  $235,63 \text{ mg/dL} \pm 141,21$  respectivamente. En un estudio descriptivo realizado por Osuna y colaboradores en un hospital de Colombia con 318 pacientes se encontró que la media de hemoglobina glicosilada fue de  $8,2\% \pm 1,5$  y los valores de colesterol  $183 \text{ mg/dL} \pm 50,6$  y triglicéridos  $173,5 \text{ mg/dL} \pm 98,7$ . Los mismos que son similares al presentar valores de hemoglobina glicosilada elevados y de igual manera el resto de parámetros metabólicos. Sin embargo, se observa un mejor control metabólico respecto a la media de los hospitales de este estudio (Osuna et al., 2014).

Los diabéticos tienen mayor susceptibilidad de presentar infecciones; más aún si presentan una glicemia no controlada. Siendo corroborado por Casqueiro y colaboradores, quienes mencionan que un ambiente hiperglicémico favorece a una disfunción del sistema inmune al alterar la fagocitosis de los neutrófilos, depresión del sistema antioxidante y de la inmunidad humoral, micro y macroangiopatía,

neuropatía, reducción de la actividad antibacteriana en la orina, dismotilidad urinaria y gastrointestinal y mayor número de intervenciones médicas (Casqueiro, Casqueiro, & Alves, 2012). En el presente trabajo del total de los pacientes que ingresaron por causas infecciosas (n=189), el 79,89% tuvieron hiperglicemia y el 5,29% tuvieron cetoacidosis diabética. En comparación con la revisión realizada por Pallares y colaboradores en España las infecciones, especialmente las del tracto urinario pueden conducir a complicaciones severas de la diabetes mellitus como la cetoacidosis diabética (J. Pallarés, 1998).

Los valores de hemoglobina glicosilada y glicemia tuvieron una correlación estadísticamente significativa en nuestros pacientes. Lo mismo que se reporta en un estudio observacional en Estados Unidos, con 22 pacientes diabéticos y 3 no diabéticos para determinar la relación de hemoglobina glicosilada frente al monitoreo continuo de glicemia dando como resultado una correlación de 0,9 hasta las 12 semanas (Nathan, Turgeon, & Regan, 2007). Sin embargo, en un estudio realizado en 487 participantes de Costa Rica se reportó que en un 30% de pacientes con glicemia dentro de rangos aceptables tuvieron hemoglobina glicosilada en valores superiores al rango normal. (Editorial Nacional de Salud y Seguridad Social (Costa Rica) & Caja Costarricense de Seguro Social., 2002). Por lo tanto, la valoración de hemoglobina glicosilada es fundamental ya que permite valorar el grado de control metabólico que ha tenido el paciente durante los 3 meses previos.

Los pacientes diabéticos requieren hospitalizaciones 2,4 veces más que la población general. Además, los valores de hemoglobina glicosilada se han asociado como predictores de hospitalización (Pablo, 2005). En la presente investigación se observó que el 85,71% de pacientes que ingresaron por causas infecciosas tuvieron un control metabólico inadecuado (HbA1c > 7%). En un estudio prospectivo realizado en

Holanda con 193 diabéticos en quienes se realizó un seguimiento clínico y de laboratorio durante dos años reportando una media de  $2,4 \pm 1,9$  infecciones por paciente; teniendo como conclusión relevante que la media de hemoglobina glicosilada no tuvo una diferencia significativa entre los pacientes que presentaron infecciones y los que no, pero si mostraron una media de hemoglobina glicosilada mayor en el periodo de infección contrastado con su propia HbA1c en periodos sin ninguna infección (Bartelink, Hoek, Freriks, & Rutten, 1998).

Esta investigación tiene varias fortalezas como son dejar precedentes epidemiológicos en el Ecuador, en especial del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social con el fin de que se busquen estrategias para el mejor control y seguimiento de los pacientes diabéticos. Además, fue un estudio multicéntrico en donde se incluyó un hospital de segundo y tercer nivel de atención. De igual manera, la base de datos elaborada para el presente estudio permitirá realizar más artículos científicos.

Las limitaciones fueron: ser un estudio retrospectivo con información obtenida del sistema AS-400 y no inclusión de diabéticos tipo 1.

Se excluyeron todas las complicaciones crónicas, razón por la que no fue considerado el pie diabético como causa de ingreso de descompensación aguda.

## CAPÍTULO VI

### CONCLUSIONES

- ✓ En el presente estudio, las infecciones fueron la principal causa de descompensación aguda siendo estadísticamente significativo en ambos hospitales; similar al patrón reportado en la literatura internacional.
- ✓ La descompensación metabólica, en especial la hiperglicemia altera el sistema inmune en los pacientes diabéticos por lo que los hace vulnerables a las infecciones.
- ✓ El estado hiperosmolar presenta una prevalencia de 4% en nuestro estudio comparada con la literatura internacional que reporta 1%. Lo cual demuestra el mal control metabólico en este sistema de salud.
- ✓ Los valores de glicemia y hemoglobina glicosilada al ingreso presentaron una correlación significativa por lo que se ratifica que el principal problema es el mal control metabólico.
- ✓ La media de glicemia es mayor en el Hospital Carlos Andrade Marín que en el Hospital San Francisco de Quito por lo que se entiende que los pacientes más graves son atendidos en el Tercer Nivel de Atención.
- ✓ Las medias de bicarbonato y anión Gap estuvieron relacionadas más con los criterios de cetoacidosis diabética. Lo que se ve reflejado en los resultados obtenidos, ya que ésta causa de descompensación metabólica es la segunda más frecuente después de la hiperglicemia. Sin embargo, la media de bicarbonato nos hace hipotetizar que los pacientes acuden de manera más oportuna a los servicios de Emergencia.

- ✓ No se encontraron diferencias significativas respecto a los valores de potasio porque se excluyeron a todas las causas de descompensación crónica como es la nefropatía diabética terminal.
- ✓ La media de leucocitosis y neutrofilia encontrada es francamente infecciosa lo cual ratifica las causas infecciosas son las más frecuentes.
- ✓ La dieta hipercarbonatada prevalente en la población ecuatoriana se refleja en la hipertrigliceridemia reportada en los pacientes del presente estudio. Lo cual corrobora lo datos indicados por ENSANUT que a nivel nacional existe una hipertrigliceridemia en un 28,7%.
- ✓ Se observó que la frecuencia de ingresos subsecuentes es 4,5 veces mayor que el primer ingreso por alguna descompensación aguda de la DMT2 relacionada con la mala adherencia al tratamiento y falta de controles subsecuentes.
- ✓ La población mayoritaria en nuestro estudio son los jubilados y mayores de 65 años ya que en este grupo poblacional son más prevalentes las enfermedades crónicas.
- ✓ En el presente estudio se encontró que los pacientes mayores de 73 años presentaron un mejor control metabólico probablemente a que en esta edad se han concientizado mejor sobre la enfermedad logrando una mejor adherencia al tratamiento.

## RECOMENDACIONES

- ✓ Al ser la causa infecciosa la primera causa de ingreso hospitalario por descompensación aguda de los diabéticos y específicamente la infección de vías urinarias se recomienda realizar urocultivo previo a la administración de tratamientos empíricos.
- ✓ Se recomienda realizar hemoglobina glicosilada a todos los pacientes que ingresan por descompensación aguda debido a que nos da una visión más amplia de su control metabólico porque nos proporciona una información de los últimos 3 meses.
- ✓ Recomendamos que el enfoque de educación en Diabetes sea dirigido hacia los pacientes menores de 65 años ya que presentaron peor control metabólico y menor adherencia al tratamiento.
- ✓ Recomendamos control integral y multidisciplinario en los pacientes geriátricos ya que la polifarmacia y múltiples comorbilidades son desencadenantes de complicaciones agudas entre ellas el estado hiperosmolar prevalente en este grupo etario.
- ✓ Recomendamos que en todo paciente que llegue al Servicio de Emergencia con crisis hiperglicémicas se consideren las 3 I's que son: infecciones, infarto agudo de miocardio, insulina (falta de adherencia al tratamiento) mediante la evaluación de escalas de adherencia como Escala de Adherencia Terapéutica y Morisky Green.
- ✓ Se recomienda que el personal de los Servicios de Emergencia tenga un amplio conocimiento del funcionamiento del sistema de salud para que de esta manera se realicen contrarreferencias logrando un apropiado seguimiento de pacientes en el primer nivel de atención. Siendo importante

un acercamiento entre los distintos niveles de atención e instituciones para definir conductas de control y seguimiento.

- ✓ Se recomienda que desde el primer nivel de atención se efectúe estrategias para la prevención de las complicaciones de esta patología enfocadas en el refuerzo del automanejo en el control alimentario, realización de al menos 150 minutos a la semana de ejercicio físico aeróbico, conocimiento del manejo y efectos secundarios de los antidiabéticos orales e insulina y autocontrol glicémico. Además de la creación de grupos de apoyo para diabéticos que afirme su educación y control.

## BIBLIOGRAFÍA

- ALAD. (2013). Guías ALAD sobre diagnóstico, control y tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia. *Revista de La Asociación Latinoamericana de Diabetes*, 17–128.
- Arifulla, M., John, L. J., Sreedharan, J., Muttappallymyalil, J., & Basha, S. A. (2014). Patients' adherence to anti-diabetic medications in a Hospital at Ajman, UAE. *Malaysian Journal of Medical Sciences*, 21(1), 44–49.
- Bansilal, S., Bloomgarden, Z., Halperin, J. L., Hellkamp, A. S., Lokhnygina, Y., Patel, M. R., ... Fox, K. A. A. (2015). Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with diabetes and nonvalvular atrial fibrillation: The Rivaroxaban Once-daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibril. *American Heart Journal*, 170(4), 675–682. <http://doi.org/10.1016/j.ahj.2015.07.006>
- Bartelink, M. L., Hoek, L., Freriks, J. P., & Rutten, G. E. H. M. (1998). Infections in patients with type 2 diabetes in general practice. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 40, 15–19.
- Baspinar, B., Eskici, G., & Ozcelik, O. (2017). How coffee affects metabolic syndrome and its components? *Royal Society of Chemistry*. <http://doi.org/10.1039/C7FO00388A>
- Beunza, J. J., Vazquez, Z., Benito, S., & Tortosa, A. (2008). Adherence to Mediterranean diet and risk of developing diabetes : prospective cohort study, 1–7. <http://doi.org/10.1136/bmj.39561.501007.BE>
- Biggs, M. L., Mukamal, K. J., Luchsinger, J. A., Ix, J. H., Carnethon, M. R., & Newman, A. B. (2015). Association Between Adiposity in Midlife and Older Age and Risk of Diabetes in Older Adults, 303(24).
- Brunham, L. R., Kruit, J. K., Pape, T. D., Timmins, J. M., Reuwer, A. Q., Vasanji, Z., ... Hayden, M. R. (2007).  $\beta$ -cell ABCA1 influences insulin secretion, glucose homeostasis and response to thiazolidinedione treatment. *Nature Medicine*, 13(3), 340–347. <http://doi.org/10.1038/nm1546>
- Carreño, M., Bustamante, A., & García, A. (2005). Manejo del paciente diabético hospitalizado. *Anales de Medicina Interna España*, 22, 339–348.
- Casqueiro, J., Casqueiro, J., & Alves, C. (2012). Infections in patients with diabetes mellitus : A review of pathogenesis. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 16, 27–36. <http://doi.org/10.4103/2230-8210.94253>
- Chen, Y. J., Yang, C. C., Huang, L. C., Chen, L., & Hwu, C. M. (2015). Increasing trend in emergency department visits for hypoglycemia from patients with type 2 diabetes mellitus in Taiwan. *Prim Care Diabetes*. <http://doi.org/10.1016/j.pcd.2015.04.002>
- Cockram, C. S., & Lee, N. (2010). Diabetes and Infections. *Textbook of Diabetes: Fourth Edition*, 835–855. <http://doi.org/10.1002/9781444324808.ch50>
- Cordero, A., López-Palop, R., Carrillo, P., Moreno-Arribas, J., Bertomeu-González, V., Frutos, A., ... Bertomeu-Martínez, V. (2016). Comparison of Long-Term Mortality for Cardiac Diseases in Patients With Versus Without Diabetes Mellitus. *The American Journal of Cardiology*. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002914916300157>
- Davis, T. M. E., Brown, S. G. A., Jacobs, I. G., Bulsara, M., Bruce, D. G., & Davis, W. A. (2010). Determinants of severe hypoglycemia complicating type 2 diabetes: The Fremantle diabetes study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 95(5), 2240–2247.

- Deeb, S. S., Fajas, L., Nemoto, M., Pihlajamäki, J., Mykkänen, L., Kuusisto, J., ... Auwerx, J. (1998). A Pro12Ala substitution in PPAR  $\gamma$  2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity, 20(november), 284–287.
- Editorial Nacional de Salud y Seguridad Social (Costa Rica), M., & Caja Costarricense de Seguro Social., L. (2002). *Revista costarricense de ciencias médicas. Revista Costarricense de Ciencias Médicas* (Vol. 23). Editorial Nacional de Salud y Seguridad Social.
- Ford, W., Self, W. H., Slovis, C., & Candace, D. (2014). of Diabetes Patients. *NIH*, 1(1), 1–9. <http://doi.org/10.1007/s40138-012-0007-x>.Diabetes
- Freire, W., Ramírez, M. J., Belmont, P., Mendieta, M. J., Silva, K., Romero, N., ... Monge, R. (2013). *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición*.
- Gosmanov, A. R., Gosmanova, E. O., & Kitabchi, A. E. (2000). *Hyperglycemic Crises: Diabetic Ketoacidosis (DKA), And Hyperglycemic Hyperosmolar State (HHS)*. Endotext. MDText.com, Inc.
- Guisado-Vasco, P., Cano-Meg??as, M., Carrasco-de la Fuente, M., Corres-Gonz??lez, J., Matei, A. M., & Gonz??lez-Albarr??n, O. (2014). Clinical features, mortality, hospital admission, and length of stay of a cohort of adult patients with diabetic ketoacidosis attending the emergency room of a tertiary hospital in Spain. *Endocrinología Y Nutrición*, 62(6), 277–284. <http://doi.org/10.1016/j.endonu.2015.02.003>
- Instituto Nacional de Censos y Estadísticas. (2014). *Anuario de Estadísticas Vitales - Nacimientos y Defunciones 2014*. Retrieved from [http://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Poblacion\\_y\\_Demografia/Nacimientos\\_Defunciones/2014/Tabulados\\_NYD\\_2014.xls](http://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Poblacion_y_Demografia/Nacimientos_Defunciones/2014/Tabulados_NYD_2014.xls)
- International Diabetes Federation (IDF). (2015). *IDF Diabetes Atlas 7th edition*. *Idf.org*. <http://doi.org/10.1289/image.ehp.v119.i03>
- Inzucchi, S. E. (2012). Diagnosis of Diabetes, 542–550. <http://doi.org/10.1056/NEJMcp1103643>
- Jeremy, W., Kristi, S., Clifton, B., William, K., Francesco, C., & Sharon, A. (1995). TIME OF ONSET OF NON-INSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS AND GENETIC. *The New England Journal of Medicine*, 333(6), 343–347.
- Jiang, R., Manson, J. E., & Meigs, J. B. (2015). Body Iron Stores in Relation to Risk of Type 2, 291(6), 711–717.
- KING, H., AUBERT, R. E., & HERMAN, W. H. (1998). Global Burden of Diabetes, 1995–2025. *Diabetes Care*, 21(9), 1414–1431. <http://doi.org/10.2337/diacare.21.9.1414>
- Kitabchi, A. E., Umpierrez, G. E., Miles, J. M., & Fisher, J. N. (2009). Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. In *Diabetes Care* (Vol. 32, pp. 1335–1343).
- Mantovani, A., Grani, G., Chioma, L., Vancieri, G., Giordani, I., Rendina, R., ... Bonora, E. (2016). Severe hypoglycemia in patients with known diabetes requiring emergency department care: A report from an Italian multicenter study. *Journal of Clinical and Translational Endocrinology*, 5, 46–52.
- Medicine, G., & Mccarthy, M. I. (2010). Genomics, Type 2 Diabetes, and Obesity, 2339–2350.
- Meisinger, A. C. (2006). Association of cigarette smoking and tar and nicotine intake with development of type 2 diabetes mellitus in men and women from the general population : the MONICA / KORA Augsburg Cohort Study, 1770–1776. <http://doi.org/10.1007/s00125-006-0298-0>

- Menke, A., Rust, K. F., Fradkin, J., Cheng, Y. J., & Cowie, C. C. (2014). Annals of Internal Medicine Associations Between Trends in Race / Ethnicity , Aging , and Body Mass Index With Diabetes Prevalence in the United States, *161*(5). <http://doi.org/10.7326/M14-0286>
- Muačević-Katanec, D., & Reiner, Z. (2011). Diabetic dyslipidemia or “diabetes lipidus”? *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, *9*(3), 341–348.
- Nancy, G.-G., Elba, R., & Herald, M.-H. (2013). Características clínicas y factores asociados a morbilidad intrahospitalaria en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Revista de La Sociedad Peruana de Medicina Interna*, *26*(4), 159–165.
- Nathan, D. M., Turgeon, H., & Regan, S. (2007). Relationship between glycosylated haemoglobin levels and mean glucose levels over time. *Diabetologia*, *50*(11), 2239–2244. <http://doi.org/10.1007/s00125-007-0803-0>
- Ohtsubo, K., Takamatsu, S., Minowa, M. T., Yoshida, A., Takeuchi, M., & Marth, J. D. (2005). Dietary and genetic control of glucose transporter 2 glycosylation promotes insulin secretion in suppressing diabetes. *Cell*, *123*(7), 1307–1321. <http://doi.org/10.1016/j.cell.2005.09.041>
- Osuna, M., Rivera, C., Bocanegra, C., Lancheros, A., Tovar, H., Hernández, J., & Alba, M. (2014). Caracterización de la diabetes mellitus tipo 2 y el control metabólico en el paciente hospitalizado. *Acta Médica Colombiana*, *39*(4), 344–351.
- Pablo, J. (2005). Hospitalización de pacientes con diabetes mellitus . Causas , complicaciones y mortalidad. *Revista Médica Del IMSS*, *43*.
- Pasquel, F. J., & Umpierrez, G. E. (2014). Hyperosmolar hyperglycemic state: A historic review of the clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Diabetes Care*, *37*(11), 3124–3131.
- Petersen, K. F., Dufour, S., Befroy, D., Garcia, R., & Shulman, G. I. (2004). Impaired Mitochondrial Activity in the Insulin-Resistant Offspring of Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, *350*(7), 664–671. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa031314>
- Ruesten, A. Von, Weikert, C., Fietze, I., & Boeing, H. (2012). Association of Sleep Duration with Chronic Diseases in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition ( EPIC ) -Potsdam Study, *7*(1), 1–9. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0030972>
- Sanz-Almazán, M., Montero-Carretero, T., Sánchez-Ramón, S., Jorge-Bravo, M. T., & Crespo-Soto, C. (2017). [Acute diabetic complications attended in a hospital emergency department: a descriptive analysis]. *Emergencias : Revista de La Sociedad Espanola de Medicina de Emergencias*, *29*(4), 245–248.
- Schargrofsky, H., Hernández-Hernández, R., Champagne, B. M., Silva, H., Vinueza, R., Silva Ayçaguer, L. C., ... Wilson, E. (2008). CARMELA: assessment of cardiovascular risk in seven Latin American cities. *The American Journal of Medicine*, *121*(1), 58–65. <http://doi.org/10.1016/j.amjmed.2007.08.038>
- Scott, R. A., Langenberg, C., Sharp, S. J., Franks, P. W., Rolandsson, O., & Drogan, D. (2014). Europe PMC Funders Group The link between Family History and risk of Type 2 Diabetes is Not Explained by Anthropometric , Lifestyle or Genetic Risk Factors : the EPIC-InterAct Study. *PMC*, *56*(1), 60–69. <http://doi.org/10.1007/s00125-012-2715-x>
- Shai, I., Jiang, R., Manson, J., Stampfer, M., Willett, W., Colditz, G., & Hu, F. (2006). Ethnicity, Obesity, and Risk of Type 2 Diabetes in Women. *Diabetes Care*, *29*(7). <http://doi.org/10.2337/dc06-0057>
- Sharma, T., Kalra, J., Dhasmana, D., & Basera, H. (2014). Poor adherence to

- treatment: A major challenge in diabetes. *Jiacm*, 15(1), 26–9.
- Smith, A. D., Crippa, A., Woodcock, J., Brage, S., & Smith, A. D. (2016). Physical activity and incident type 2 diabetes mellitus : a systematic review and dose – response meta-analysis of prospective cohort studies. *Diabetologia*.  
<http://doi.org/10.1007/s00125-016-4079-0>
- Solís, C. A., & Villamar, R. A. (2014). Hospitalizaciones en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: características clínicas. *ALAD*, 4, 43–48.
- Thorens, B., & D, P. (2006). clinical implications of basic research A Toggle for Type 2 Diabetes ? *Library*, 1636–1638.
- Vaidya, V., Gangan, N., & Sheehan, J. (2015). Impact of cardiovascular complications among patients with Type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, 15(3), 487–97. <http://doi.org/10.1586/14737167.2015.1024661>
- Withers, D. J., Gutierrez, J. S., Towery, H., Burks, D. J., Ren, J., Previs, S., ... Hughes, H. (1998). Disruption of IRS-2 causes type 2 diabetes in mice, 391(February).