



PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

CARRERA DE MEDICINA

**ASOCIACIÓN DEL ANCHO DE DISTRIBUCIÓN ERITROCITARIA Y LAS
COMPLICACIONES MICROVASCULARES Y MACROVASCULARES EN
PACIENTES CON DIABETES TIPO 2 DEL HOSPITAL GENERAL SAN
FRANCISCO DE QUITO EN EL PERÍODO ENERO 2017 A DICIEMBRE 2018.**

DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL

TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

AUTORES:

BÁEZ YÁNEZ MELISSA ROSSANA

ROSERO CALDERÓN ESTEBAN MIGUEL

DIRECTOR:

DR. FRANCISCO BARRERA GUARDERAS

QUITO, 2020

DEDICATORIA

A Dios y a la Virgen María, que, aunque no los vi por un tiempo, me dieron mi oportunidad en la tierra para ser y hacer feliz; sé que me guían y bendicen a diario.

A mis padres, que, gracias a su amor y valores inculcados, han hecho de mí una mujer íntegra y puedo decir ahora que, debido a su principal enseñanza de vida, “el amor” a pesar de las adversidades, puedo hacer ahora lo que me gusta siendo feliz mientras lo hago.

A mis hermanos, mis compañeros y mejor regalo de vida para compartir la juventud y ser apoyo en la vejez, quienes siempre serán una parte importante en mi camino.

A mi ahora esposo, Esteban, compañero de aulas y guardias hospitalarias, mejor amigo y confidente, incondicional cada día, que hizo de esta travesía algo mucho más hermoso y gratificante.

A mis abuelitos de sangre y de vida, a los que están en el cielo y los que me quedan aún en la tierra; a mis tíos, tías, primos, primas, amigos y personas con quien sólo quizá me crucé alguna vez en mi camino; gracias por sus oraciones, aliento y enseñanzas.

Melissa.

A Dios por siempre darme la salud y la fortaleza para cada día salir adelante en este camino llamado vida.

A mis padres, por su apoyo incondicional e inmenso esfuerzo, que sin los cuales no hubiese logrado mi meta tan anhelada.

A mis hermanos por su tiempo y cariño, por los momentos hermosos que hemos pasado, siempre los llevaré en mi corazón.

A mi tío Gustavo, que me ayudó y siempre deseó lo mejor para mí; estoy seguro que lo sigue haciendo desde el cielo.

A Melissa, mi esposa, compañera de vida y coautora del presente trabajo de titulación, por su inmenso amor y optimismo, que gracias a ella mis días se tornaron de alegría y paz.

Esteban.

AGRADECIMIENTOS

A Dios y a la Virgen María, por el alimento, el cobijo y la salud obtenidos siempre en nuestro diario vivir.

A nuestros familiares, que nunca dejaron de creer en nosotros y de apoyarnos a pesar de la distancia.

A nuestra querida Universidad con sus excepcionales docentes, que nos dieron las herramientas para construir nuestro sendero de manera humana, ética y profesional.

Al Dr. Francisco Barrera, que, con su ímpetu por un conocimiento sanador y por la ciencia al servicio, hizo de nuestra tesis un viaje de enseñanzas y deseo de búsquedas de causas y necesidad de refutar las ya existentes.

Al Hospital General San Francisco de Quito, nuestra morada por un año en el Internado y hogar de aprendizaje incansable, gracias por la oportunidad de investigación y por cuidar de la salud, especialmente de una de nuestras abuelitas hasta el día en que Dios la llevó.

Melissa y Esteban.

Tabla de contenido

Dedicatoria.....	II
Agradecimientos.....	III
Lista de tablas.....	VIII
Lista de figuras.....	IX
Lista de siglas.....	IX
Resumen.....	XIV
Abstract.....	XVI
Capítulo I.....	1
1. Introducción.....	1
Capítulo II.....	6
2. Marco teórico.....	6
2.1 Diabetes.....	6
2.1.1 Definición.....	6
2.1.2 Epidemiología.....	6
2.1.2.1 Datos globales.....	6
2.1.2.2 Datos de Latinoamérica y el Ecuador.....	8
2.1.3 Factores de riesgo.....	9
2.1.3.1 Modificables.....	9

2.1.3.2 No modificables.....	11
2.1.4 Fisiopatología.....	13
2.1.5 Clínica.....	16
2.1.6 Diagnóstico.....	17
2.1.7 Tratamiento y atención integral.....	18
2.1.8 Complicaciones de la diabetes.....	19
2.1.8.1 Complicaciones agudas.....	19
2.1.8.2 Complicaciones crónicas.....	20
2.2 Complicaciones microvasculares en la diabetes tipo 2.....	20
2.2.1 Nefropatía.....	20
2.2.2 Retinopatía.....	24
2.2.3 Neuropatía.....	27
2.3 Complicaciones macrovasculares en la diabetes tipo 2.....	28
2.3.1 Enfermedad arterial coronaria.....	30
2.3.2 Accidente cerebrovascular.....	31
2.3.3 Arteriopatía periférica.....	32
2.4 Ancho de distribución eritrocitaria (ADE).....	33
CAPÍTULO III.....	35
3. Materiales y métodos.....	35

3.1 Justificación.....	35
3.2 Problema de investigación.....	36
3.3 Objetivos.....	36
3.3.1 Objetivo general.....	36
3.3.2 Objetivos específicos.....	36
3.4 Hipótesis.....	37
3.5 Metodología.....	37
3.5.1 Tipo y diseño del estudio.....	37
3.5.2 Operacionalización de variables.....	37
3.5.3 Universo y muestra.....	41
3.5.4 Criterios de inclusión y exclusión.....	42
3.5.4.1 Criterios de inclusión.....	42
3.5.4.2 Criterios de exclusión.....	42
3.5.5 Procesamiento y recolección de datos.....	43
3.5.6 Análisis de datos.....	43
3.6 Aspectos bioéticos.....	44
3.6.1 Confidencialidad de la información.....	44
CAPÍTULO IV.....	45
4. Resultados.....	45

4.1 Características demográficas.....	45
4.2 Características clínicas.....	45
4.3 Complicaciones microvasculares y macrovasculares.....	47
4.4 Relación entre el ADE con las características sociodemográficas y características clínicas.....	48
4.5 Relación entre el ADE con las complicaciones microvasculares y macrovasculares..	50
4.6 Comparación entre el ADE con las variables cuantitativas.....	51
4.7 Análisis de regresión logística binaria entre el ADE y las variables estadísticamente significativas.....	52
CAPÍTULO V.....	53
5. Discusión.....	53
CAPÍTULO VI.....	58
6. Conclusiones.....	58
7. Recomendaciones.....	58
Referencias bibliográficas.....	60

Lista de tablas

Tabla 1. Prevalencia de diabetes tipo 2 en Latinoamérica.....	8
Tabla 2. Factores de riesgo modificables para DM2.....	9
Tabla 3. Factores de riesgo no modificables para DM2.....	11
Tabla 4. Criterios diagnósticos para DM2.....	17
Tabla 5. Etapas de la ERC y el enfoque correspondiente de la atención relacionada con los riñones.....	22
Tabla 6. Clasificación clínica internacional de la retinopatía diabética (GDRPG).....	25
Tabla 7. Operacionalización de variables.....	37
Tabla 8. Características sociodemográficas de los pacientes del estudio.....	45
Tabla 9. Valores de laboratorio y características clínicas de los pacientes del estudio.....	46
Tabla 10. Complicaciones microvasculares y macrovasculares de los pacientes del estudio.....	47
Tabla 11. Relación entre el ADE con las características sociodemográficas y características clínicas.....	48
Tabla 12. Relación entre el ADE con las complicaciones microvasculares y macrovasculares.....	50
Tabla 13. Comparación de medias entre el ADE con las variables cuantitativas.....	51
Tabla 14. Análisis de regresión logística binaria entre el ADE y las variables estadísticamente significativas.....	52

Lista de figuras

Figura 1. Fisiología de la célula beta pancreática.....	14
Figura 2. Manifestaciones clínicas de la diabetes mellitus (orden fisiopatológico).....	17
Figura 3. Metas terapéuticas de la DM2.....	19

Lista de siglas

AAS: Ácido acetilsalicílico.

ACV: Accidente cerebrovascular.

ADA: American Diabetes Association (Asociación Americana de Diabetes).

ADE: Ancho de distribución eritrocitaria.

ADP: Adenosín difosfato.

AGL: Ácidos grasos libres.

AHA: American Heart Association's (Asociación Americana del Corazón).

AIT: Accidentes isquémicos transitorios.

Anti -VEGF: Anti - Vascular Endothelial Growth Factor (Factor de crecimiento endotelial antivascular).

ARIC: Atherosclerosis Risk in Communities.

AS400: Application System 400 (Sistema de Aplicación 400).

AT II: Angiotensina II.

ATP: Adenosín trifosfato.

CAD: Cetoacidosis diabética.

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (Colaboración Epidemiológica de la Enfermedad Renal Crónica).

Cr: Creatinina.

DG: Diabetes gestacional.

DLP: Dislipidemia.

DM1: Diabetes mellitus tipo 1.

DM2: Diabetes mellitus tipo 2.

DRCR.net: Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (Red de Investigación de Retinopatía Diabética).

EAC: Enfermedad arterial coronaria.

EAP: Enfermedad arterial periférica.

EHH: Estado hiperglucémico hiperosmolar.

EM: Edema macular.

EMG: Electromiografía.

ENSANUT: Encuesta Nacional de Salud y Nutrición.

EPID: Enfermedad pulmonar intersticial difusa.

EPO: Eritropoyetina.

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

ERC: Enfermedad renal crónica.

ERD: Enfermedad renal diabética.

ERET: Enfermedad renal de etapa terminal.

eTFG: Tasa de filtración glomerular estimada.

FDA: Food and Drug Administration (Administración de Alimentos y Medicamentos).

GDRPG: Global Diabetic Retinopathy Project Group (Grupo del proyecto global de retinopatía diabética).

GLP-1: Glucagon-like peptide-1 (péptido similar al glucagón-1).

GLUT: Glucose transporter (transportador de glucosa).

HDL: High density lipoprotein (lipoproteína de alta densidad).

HbA1c: Hemoglobina glicosilada.

HCAM: Hospital Carlos Andrade Marín.

HCM: Hemoglobina corpuscular media.

HGSF: Hospital General San Francisco.

HJCA: Hospital José Carrasco Arteaga.

HTA: Hipertensión arterial.

IAM: Infarto agudo de miocardio.

IC: Intervalo de confianza.

IDF: International Diabetes Federation (Federación Internacional de Diabetes).

IDPP-4: Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4.

IESS: Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social.

ITB: Índice tobillo brazo.

IMC: Índice de masa corporal.

ISGLT2: Inhibidores del cotransportador de sodio glucosa tipo 2.

LDL: Low density lipoprotein (lipoproteína de baja densidad).

ND: Nefropatía diabética.

OCT: Optical coherence tomography (tomografía de coherencia óptica).

OMS: Organización Mundial de la Salud.

ON: Óxido nítrico.

OR: Odds ratio (razón de momios).

PAI-1: Plasminogen activator inhibitor-1 (factor inhibidor del activador de plasminógeno-1).

PDN: Peripheral Diabetic Neuropathy (neuropatía periférica diabética).

PIB: Producto interno bruto.

RAA: Renina Angiotensina Aldosterona.

RCIU: Restricción de crecimiento intrauterino.

RCV: Riesgo cardiovascular.

RD: Retinopatía diabética.

RDNP: Retinopatía diabética no proliferativa.

RDP: Retinopatía diabética proliferativa.

RDW: Red cell distribution width (ancho de distribución eritrocitaria).

SD: Standard deviation (desviación estándar).

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences (paquete estadístico para ciencias sociales).

TA: Tensión arterial.

TAD: Tensión arterial diastólica.

TAS: Tensión arterial sistólica.

TFG: Tasa de filtración glomerular.

UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study (Estudio prospectivo de diabetes del Reino Unido).

VCAM-1: Vascular cell adhesion molecule 1 (molécula de adhesión de células vasculares 1).

VCM: Volumen corpuscular medio.

μA: Microaneurismas.

Resumen

Antecedente: Los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) han sido estudiados con frecuencia en todo el mundo debido a su alta prevalencia y sus variadas complicaciones, tanto agudas como crónicas, y dentro de éstas últimas las microvasculares y macrovasculares. La DM2 ha sido diagnosticada y controlada con varios parámetros de laboratorio a lo largo de los años, pero dentro de ellos ha sido muy poco tomado en cuenta el ancho de distribución eritrocitaria (ADE). Este parámetro es estadísticamente un coeficiente de variación que existe entre el tamaño de los glóbulos rojos. Desde los años sesenta, el ADE se ha utilizado para el diagnóstico diferencial de anemias, sin embargo, desde el 2007 se inició a reflexionar acerca de la relevancia clínica de este parámetro como un factor pronóstico en pacientes con insuficiencia cardíaca; y siendo la diabetes también un estado proinflamatorio se busca determinar su asociación.

Objetivo: Determinar la relación del ancho de distribución eritrocitaria y las complicaciones microvasculares y macrovasculares en un grupo de pacientes con diabetes tipo 2.

Materiales y métodos: El presente estudio fue de tipo transversal. Se procedió a realizar la recolección de datos de las historias clínicas electrónicas y para el ADE se tomaron los valores obtenidos en el registro del sistema que procede del Analizador Automatizado de Hematología XN-1000 de la casa ROCHE, que utiliza los métodos de citometría de flujo y bioimpedancia usado por el Laboratorio del Hospital General San Francisco (HGSF); y se revisaron el historial

de exámenes, mismos que se encuentran en el sistema electrónico Application System 400 (AS400) que maneja el Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social (IESS).

Resultados: Se analizaron 281 pacientes con DM2, los cuales presentaban al menos una complicación crónica y contaban con por lo menos un valor de ADE en el período de estudio. La edad media fue de 67,02 (+/- 10,62) años. La media del ADE fue de 13,85% (+/-1,39). Se encontró que la prevalencia de pacientes con complicaciones crónicas fue: en nefropatía diabética 121 (43,7%), retinopatía diabética 130 (55,8%), neuropatía diabética confirmada con electromiografía 15 (5,3%) y confirmada con otros exámenes 130 (46,3%), cardiopatía isquémica 19 (6,8%), accidente cerebrovascular 18 (6,4%) y enfermedad arterial periférica 6 (2,1%). Se encontró relación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) únicamente con la nefropatía diabética (TFG calculado con CKD-EPI: $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$) $p = 0,031$.

Conclusiones: El ADE se relacionó estadísticamente con una complicación microvascular, la nefropatía diabética. En cuanto a otras variables se encontró asociación con la hemoglobina, el volumen corpuscular medio, la hemoglobina corpuscular media, el colesterol total, las lipoproteínas de baja densidad, la TFG y la albuminuria. Es importante destacar que el número de pacientes fue el universo, por lo que quizá se requiera una mayor cantidad de participantes para un próximo estudio.

Abstract

Background: Patients suffering from diabetes mellitus type 2 (DM2) have been studied frequently throughout the world due to their high prevalence and their varied complications, both acute and chronic, and within the latter including microvascular and macrovascular. DM2 has been diagnosed and controlled with several laboratory parameters over the years, but among them the erythrocyte distribution width (RDW) which has been very little taken into account. This parameter is statistically a coefficient of variation that exists between the size of the red blood cells. Since the 60's, RDW has been used for the anemias differential diagnoses. However, since 2007, the clinical relevance of this parameter began to be taken into account as a prognostic factor in patients with heart failure; therefore, being diabetes also a pro-inflammatory state, determine its association is intended.

Objective: To determine the relationship of the erythrocyte distribution width with microvascular and macrovascular complications in a group of patients with DM2.

Materials and methods: The present study was cross-sectional. Data collection was carried out based on the electronic medical records and for the value of RDW, the values obtained were taken from the system registry of the Automated Hematology Analyzer XN-1000 of the ROCHE house, which utilize the flow cytometry and bioimpedance methods used by the San Francisco General Hospital's Laboratory. Moreover, the exam history was reviewed, which are

found in the Application System 400 (AS400) managed by the Ecuadorian Social Security Institute (IESS).

Results: 281 patients with DM2 were analyzed, who presented at least one chronic complication and had at least one RDW value in the study period. The average age was 67,02 (+/- 10,62) years. The average of the RDW was 13,85% (+/- 1,39). It was found that the prevalence of patients with chronic complications was: in diabetic nephropathy 121 (43,7%), diabetic retinopathy 130 (55,8%), diabetic neuropathy confirmed with electromyography 15 (5,3%) and confirmed with other examinations 130 (46,3%), ischemic cardiopathy 19 (6,8%), cerebrovascular accident 18 (6,4%) and peripheral arterial disease 6 (2,1%). A statistically significant relationship ($p < 0,05$) was found specifically with diabetic nephropathy (GFR affected with CKD-EPI: $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$) $p = 0,031$.

Conclusions: RDW was statistically related to a microvascular complication, the diabetic nephropathy. As for other variables, it was found an association with hemoglobin, mean corpuscular volume, mean corpuscular hemoglobin, total cholesterol, LDL, GFR and albuminuria. It is important to acknowledge that the number of patients analyzed in this study was the total sample, hence, a larger number of participants may be required for an upcoming study.

CAPÍTULO I

1. Introducción

Debido a que el diagnóstico de DM2 ha ido incrementándose a nivel mundial, las complicaciones asociadas a ésta también son de gran importancia por lo que se debe prestar la atención que merecen.

El número de personas con diabetes ha incrementado de 108 millones en 1980 a 422 millones en el 2014, llegando a tener así una prevalencia de 4,7% al 8,5 % en este período de tiempo. También, la diabetes causó 1,5 millones de defunciones en el año 2012 y la hiperglucemia por encima de los valores ideales causó otros 2,2 millones de muertes debido a un aumento del riesgo de trastornos cardiovasculares y de otras afecciones; representando un total de 3,7 millones de defunciones (Organización Mundial de la Salud, 2016).

En el año 2012 se determinó que, en nuestro país, existía una prevalencia de pacientes con diabetes de 2,7% en la población de 10 a 59 años, con una incidencia mayor en mujeres especialmente en las provincias de la Costa y la zona Insular. Además, en éste mismo reporte se registró como segunda causa de mortalidad general, primera en la población femenina y tercera en la masculina (ENSANUT-ECU, 2012). Asimismo, la expectativa de vida de estos pacientes es entre 7 y 10 años inferior a la de los pacientes sin diabetes (Cases, 2002).

Se sabe que la respuesta inflamatoria inducida por esta patología lleva a consecuencias fisiopatológicas importantes como: la enfermedad macrovascular (cardiopatía isquémica,

accidente cerebrovascular y la arteriopatía periférica) y la enfermedad microvascular (nefropatía, retinopatía y neuropatía) (Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, 2004).

Hay varios mecanismos implicados en las complicaciones microvasculares y macrovasculares en los pacientes con DM2, tales como: la disfunción endotelial, que es el evento desencadenante de la aterosclerosis; el estado inflamatorio crónico, demostrado por niveles elevados de diversos marcadores inflamatorios secundarios al estrés oxidativo; el estado protrombótico, que compromete la funcionalidad plaquetaria favoreciendo estados de hipercoagulabilidad, y el remodelado arterial que es un potencial mecanismo que produce hiperplasia intimal de manera exagerada produciendo graves consecuencias como la oclusión arterial dañando así a uno o varios órganos diana (Cases, 2002).

La hiperglucemia es un factor de riesgo importante para el desarrollo de la enfermedad microvascular en pacientes con DM2. Esto ha sido ampliamente demostrado en varios estudios observacionales (Klein, Klein, Moss, & Cruickshanks, 1994). Al realizar un control glucémico intensivo en estos pacientes se logra disminuir estos eventos, como lo ilustran los hallazgos de un metaanálisis de ensayos aleatorizados donde participaron 34912 pacientes con diabetes al relacionarlo con el control glucémico convencional (RR: 0,88; IC: 95%: 0,82-0,95) (Hemmingsen et al., 2013).

Para la prevención de complicaciones macrovasculares, al igual que para las microvasculares, parece implicar la reducción de los factores de riesgo tales como el control glucémico, evitar el hábito tabáquico, un control estricto de la tensión arterial (TA), el

tratamiento oportuno de la dislipidemia (DLP) y, para la prevención secundaria, el consumo de ácido acetilsalicílico diario (AAS).

La Asociación Americana de Diabetes (ADA, por sus siglas en inglés), manifiesta acerca de varios puntos de importancia sobre las complicaciones microvasculares. En cuanto a la enfermedad renal crónica (ERC) nos revela que puede estar presente desde el momento del diagnóstico de la DM2; además la presencia de esta complicación aumenta notablemente el riesgo cardiovascular (RCV) y los costos de la atención médica, por ello la importancia de un adecuado seguimiento. Con respecto a la retinopatía diabética (RD), es la causa más frecuente de nuevos casos de ceguera en adultos de 20 a 74 años en países desarrollados. El glaucoma neovascular, las cataratas y otros trastornos oculares ocurren antes y con mayor frecuencia en estos pacientes. Por último, la neuropatía diabética (ND) engloba un grupo heterogéneo de trastornos de gran importancia y que pueden llevar hasta la pérdida de miembros y por ende a la pérdida de funcionalidad y actividad del paciente (ADA, 2019).

Es por todo esto que durante años se han venido investigando varios biomarcadores que ayuden con el pronóstico y control de la evolución de los pacientes con DM2, pero muchas veces éstos no son ampliamente disponibles para la población por lo que es necesario encontrar herramientas que puedan ayudar con esta problemática. Para obtener información pronóstica útil y de manera rápida se deben tomar en cuenta estudios hematológicos de rutina como la biometría hemática, dentro de la cual, pero muy poco tomada en cuenta para esta patología, se encuentra el ADE que es un biomarcador simple, económico y ampliamente disponible (Olivares Jara et al., 2013).

El ADE muestra la variación del volumen de los glóbulos rojos y su valor se expresa en porcentaje, éste indica anisocitosis cuyo significado es la existencia de eritrocitos de diferente tamaño. Normalmente los hematíes tienen forma y color similares y una anisocitosis fisiológica, pues su diámetro oscila entre 6 y 8 micras, pero cuando este rango se altera denota anemia. En las enfermedades crónicas se produce anemia, pero en las etapas preliminares a su aparición existe normocromía y normocitosis, aunque a medida que esta enfermedad avanza se puede encontrar: anisocitosis, hipocromía, microcitosis o el fenómeno de Roleaux; además, pueden surgir otros cambios morfológicos de los hematíes propios de la enfermedad de base (Terry Leonard & Mendoza Hernández, 2017). El uso principal del ADE a lo largo de los años ha sido para realizar un diagnóstico diferencial de anemias (Rosas Cabral et al., 2016), aunque recientemente se la empezó a estudiar como marcador para otras patologías incluyendo a la diabetes.

En un estudio se evidenció que la hemoglobina corpuscular media (HCM) y el ADE tuvieron un valor significativo al asociarlo directamente con un inadecuado control glucémico de los pacientes (Jaman et al., 2017).

En la actualidad, el ADE es un marcador poderoso e independiente para la predicción de mortalidad por causas cardiovasculares en pacientes con diabetes (Al-Kindi et al., 2017), especialmente al coexistir otros factores de riesgo, tales como la hipertensión arterial (HTA), la DLP o hábitos perniciosos como el tabaquismo (Osuna, 2014).

En cuanto a las complicaciones de la diabetes y su relación con el ADE, se ha evidenciado que los niveles elevados de este marcador se asociaron significativamente con un mayor riesgo

de desarrollar enfermedades cardiovasculares y nefropatía, al igual que una acelerada progresión a enfermedad renal de etapa terminal (ERET) en estos últimos pacientes (Zhang et al., 2018) (Malandrino, Wu, Taveira, Whitlatch, & Smith, 2012).

Por último, se puede concretar que el ADE es un marcador clínico importante de complicaciones vasculares en la diabetes y es independiente de los factores de riesgo tradicionales y la duración de la enfermedad (Malandrino et al., 2012).

CAPÍTULO II

2. Marco teórico

2.1 Diabetes tipo 2

2.1.1 Definición

La diabetes es una enfermedad metabólica crónica no transmisible potencialmente grave y de etiología múltiple, influida por factores como el estilo de vida, el ambiente y la genética (Osuna, 2014). Se caracteriza por una hiperglucemia mantenida producida por un metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas alterados como resultado de modificaciones en la secreción de insulina, por defecto en la acción de esta hormona o ambos (Pérez & Merenguer, 2014).

La DM2, conocida anteriormente como diabetes no insulino dependiente o de inicio en la edad adulta, es la que la mayoría de los pacientes con diabetes globalmente padecen y que por años se había observado únicamente en adultos, pero que desde hace algunos años ha tomado protagonismo en la infancia. Muchas veces los síntomas son parecidos a los de la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) pero de menor intensidad, y a veces son inexistentes. Como resultado de esto, es posible que la enfermedad se diagnostique hasta varios años después de su inicio, cuando ya han aparecido algunas complicaciones o debutando con éstas en algunos casos (Organización Mundial de la Salud, 2018).

2.1.2 Epidemiología

2.1.2.1 Datos globales

Diferentes entidades reconocidas mundialmente en el estudio y seguimiento de la DM2, como la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Federación Internacional de Diabetes (IDF, por sus siglas en inglés), consideran a esta enfermedad como una pandemia debido a su gran incidencia; sin embargo, parece ser que el número de pacientes con esta patología realmente está infradiagnosticado ya que algunos estudios europeos y norteamericanos han comprobado diabetes en alrededor del 50% de pacientes declarados como sanos (Osuna, 2014).

La DM2, desde 1980, ha ascendido su prevalencia normalizada por edades a casi el doble, de 4,7% a 8,5%, en los adultos. Esto parece ir de la mano con un incremento de factores de riesgo, como el sobrepeso y la obesidad. Además, el 43% de los decesos en este grupo de pacientes se produce antes de los 70 años (Organización Mundial de la Salud, 2016). Según la OMS y la IDF se estima que para el 2030 existan alrededor de 552 millones de personas con DM2 (Osuna, 2014).

En los pacientes con DM2, además de un decremento importante en su calidad de vida, representa una gran cantidad de gastos para sus familias y países alrededor del mundo. Según los resultados de un estudio, las pérdidas de producto interno bruto (PIB) a escala mundial entre 2011 y 2030, tomando en cuenta los costos médicos directos e indirectos, llegan a 1,7 billones de dólares. A escala mundial, la hiperglucemia causa aproximadamente un 7% de las defunciones en los hombres entre los 20 y los 69 años de edad y un 8% de las defunciones en las mujeres del mismo grupo etario (Organización Mundial de la Salud, 2016).

Las complicaciones macrovasculares constituyen la principal causa de mortalidad en los pacientes con diabetes en todo el mundo. El 65% de las personas con DM2 muere con algún

tipo de enfermedad cardíaca o accidente cerebrovascular (ACV), y la frecuencia de fallecimientos debido a estos eventos es de 2 a 4 veces mayor que en los que no son poseen esta patología (Isea, Vilorio, Ponte, & Gómez, 2012). Un 75% de los pacientes con DM2 fallecerá por una causa coronaria y un 25% por ACV o complicaciones vasculares periféricas. Según el Estudio prospectivo de diabetes del Reino Unido (UKPDS, por sus siglas en inglés), el 50% de los pacientes con DM2 presentan complicaciones cardiovasculares en el momento del diagnóstico a nivel mundial (Cuevas M. & Alonso K, 2016).

2.1.2.2 Datos de Latinoamérica y el Ecuador

La DM2, es una de las enfermedades crónicas no transmisibles que implica uno de los mayores problemas para los sistemas de salud de América Latina, región que abarca 21 países y más de 569 millones de habitantes. La IDF, en el 2017, estimó que la prevalencia ajustada en la región era de 9,2% entre la población de 20 a 79 años. De los 371 millones de pacientes adultos con diabetes, 34 millones (9%) residen en Latinoamérica. Brasil y México son dos de los diez países con mayor número de casos de diabetes en el mundo y doce países latinoamericanos tienen una prevalencia mayor al promedio mundial (8,3%) (tabla 1).

Tabla 1.
Prevalencia de diabetes tipo 2 en Latinoamérica.

País	Número de casos (20 a 79 años)	Prevalencia de acuerdo a la IDF (%)	Muertes por diabetes/año (20 a 79 años)	Número de personas con diabetes no diagnosticada
Argentina	1 757 500	6,2	15 545	629 800
Bolivia	391 000	6,2	4 403	108 600
Colombia	2 671 400	8,1	17 037	957 300

Cuba	897 600	10,68	7 060	321 700
Ecuador	554 500	5,5	3 907	198 700
Guatemala	752 700	8,4	7 709	269 700
México	12 030 000	14,8	85 931	4 504 100
Perú	1 130 800	5,6	7 129	452 300
Uruguay	152 800	6,6	1 095	47 300
Venezuela	1 311 400	6,6	10 241	469 900

Nota: Tomado de ALAD, 2019.

Según los perfiles para la diabetes de cada país que realiza la OMS, en el año 2016 la mortalidad proporcional de pacientes con diabetes en el Ecuador fue del 4% (OMS, 2016). En la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) de nuestro país en el año 2012, la prevalencia de diabetes para el grupo de 30 a 59 años fue del 4,1%.

2.1.3 Factores de riesgo

2.1.3.1 Modificables

Entre los factores de riesgo que se pueden modificar en la vida de un paciente para evitar la DM2, tenemos los siguientes:

Tabla 2.

Factores de riesgo modificables para DM2.

Factor de riesgo	Datos estadísticos	Observaciones
Tabaquismo	El riesgo para DM2 en fumadores tomando en cuenta un consumo de 20 o más cigarrillos al día es de 6 veces en hombres y de 2 veces en mujeres (Organización Mundial de la Salud, 2016).	El tabaquismo activo aumenta el riesgo de DM2 y permanece elevado hasta unos 10 años después del abandono del hábito (Organización Mundial de la Salud, 2016).

Inactividad física	Menos del 25% de la población mayor de 18 años no cumplía con las recomendaciones mínimas de actividad física semanal en el año 2010 y quedó clasificada en el grupo de actividad física insuficiente, siendo las mujeres como menos activas (Organización Mundial de la Salud, 2016).	Las personas con antecedentes familiares de DM2 requieren realizar mayor actividad física semanal que los pacientes con diabetes sin este factor (Petermann et al., 2018)
HTA	Se estima que entre un 30% y un 75% de las complicaciones del paciente con DM2 son debidas a la HTA (Yanes Quesada, Yanes Quesada, Calderín Bouza, Cruz Hernández, & Brooks Durrutí, 2009).	Los pacientes con DM2 e HTA incrementan su RCV y aceleran el curso de las complicaciones (Bragulat Baur & de la Sierra Iserte, 2000).
Índice de masa corporal (IMC) elevado	El riesgo de desarrollar DM2 aumenta a partir de un IMC $\geq 25\text{kg/m}^2$ en caucásicos o $\geq 23\text{kg/m}^2$ en asiáticos (ADA, 2020). Si es nativo de las Islas del Pacífico $\geq 26\text{ kg/m}^2$ (The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2016).	El exceso de grasa corporal, se asocia estrechamente a DM2 correspondiendo al riesgo relativo más alto entre los factores predisponentes (Bragulat Baur & de la Sierra Iserte, 2000).
Dislipidemia	Según el estudio Framingham, la prevalencia de hipertrigliceridemia en pacientes con DM2 fue del 18%, más del doble de la hallada en la población sin DM2. La prevalencia de lipoproteína de alta densidad (HDL, por sus siglas en inglés) disminuida, fue superior al 20% tanto en hombres como en mujeres con DM2, aproximadamente el doble que en los pacientes sin diabetes (Cuevas M. & Alonso K, 2016).	La DLP más prevalente en la diabetes es a expensas de los triglicéridos. En los pacientes con DM2 se ha visto una alta prevalencia de hipercolesterolemia a expensas de las lipoproteínas de baja densidad (LDL, por sus siglas en inglés). Además, la mayoría de la población estudiada presenta niveles muy bajos de HDL (Contreras et al., 2017).

Dieta	<p>El aporte de calorías diarias de un paciente con DM2 debería repartirse de la siguiente forma: menos de un 30% de grasas (menos de un 10% de grasas saturadas), un 50-60% de carbohidratos y el 10-15% restante de proteínas (Bragulat Baur & de la Sierra Iserte, 2000).</p>	<p>Un consumo elevado de grasas saturadas, la insuficiente ingesta de vegetales y el alto consumo de bebidas azucaradas, predisponen a DM2 y otras comorbilidades relacionadas (Bragulat Baur & de la Sierra Iserte, 2000)</p>
-------	--	--

Nota: Elaborado por Melissa Báez y Esteban Rosero.

2.1.3.2 No modificables

Entre los factores de riesgo no modificables, tenemos al sexo, aunque no se ha visto diferencias significativas entre hombres y mujeres con respecto a la DM2 (Bonham & Brock, 1985). Otros factores no modificables se nombran en la tabla 3.

Tabla 3.

Factores de riesgo no modificables para DM2.

Factor de riesgo	Datos estadísticos	Observaciones
Edad	<p>El riesgo para presentar DM2 es bajo en hombres ≤ 35 y mujeres ≤ 45 años, moderado en hombres > 35 años, pero ≤ 45 y mujeres > 45 pero ≤ 54 años y alto en hombres > 45 y mujeres > 54 años (Burgos Martínez, Ramírez, & Villamil, 2017).</p>	<p>La edad se ha visto como un riesgo mayor a medida que ésta avanza.</p>
Etnia	<p>Los Afroamericanos, los nativos de Alaska, indígenas estadounidenses, hispanos/latinos, nativos Hawaianos, o de las Islas del Pacífico y los indios Pima de Estados Unidos y México tienen un riesgo alto para DM2 (The National Institute of Diabetes</p>	<p>Las personas negras generalmente se han visto más propensas que las personas blancas a la diabetes, especialmente acompañadas de un IMC mayor (Bonham & Brock, 1985).</p>

and Digestive and Kidney Diseases, 2016).

Familiares de primer grado con DM2	Aquellos individuos con un padre diabético tienen un 40% de posibilidad de desarrollar la enfermedad, si ambos padres lo son, el riesgo se eleva a un 70% (Palacios, Durán, & Obregón, 2012).	Se considera que, entre los gemelos monocigóticos con un gemelo afectado, aproximadamente el 90% de los gemelos no afectados eventualmente desarrollan la enfermedad (Barnett, Eff, Leslie, & Pyke, 1981).
Historia de diabetes gestacional (DG)	En la población hispana se espera que hasta 6 de cada 10 mujeres que presentaron DG tengan DM2 en los posteriores 5 años al embarazo (Larson & Carpenter, 2015).	El riesgo de recurrencia de DG en los embarazos sucesivos es del 90% (Larson & Carpenter, 2015).
Peso al nacimiento	En 2008, Whincup y cols en una revisión sistemática mostraron que el peso al nacer se relacionó inversamente con el riesgo de DM2 en la adultez; con una razón de momios (OR, por sus siglas en inglés), ajustado por edad y sexo, de 0,75 (IC 95%: 0,70-0,81) por kilo al nacer (Giraldo, Mendoza, Arias, & Osorio, 2014). Además, un peso elevado al nacimiento (más de 4 kg), también se relaciona con DM2 (ALAD, 2019).	La restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) condiciona en el individuo adulto a mayor riesgo de insulinoresistencia y a la aparición de DM2. Se ha determinado que estos individuos presentan mayor resistencia a la insulina a nivel muscular y hepático, y presentan menor número de células beta pancreáticas, por lo que a la RCIU se la considera como un “fenotipo diabético” en donde sumado a factores ambientales favorece la aparición de DM2 (Rybertt, Azua, & Rybertt, 2016).
Desnutrición en la infancia	La desnutrición en la vida intrauterina y/o en los primeros años de vida es un factor de riesgo para DM2; en menores de 5 años hay una prevalencia del 3 al 5% en América del Sur y de 2,8% en México (ALAD, 2019).	La desnutrición infantil y la RCIU persisten como factores de riesgo para tener DM2 en muchas regiones de América Latina (Organización Mundial de la Salud, 2016).

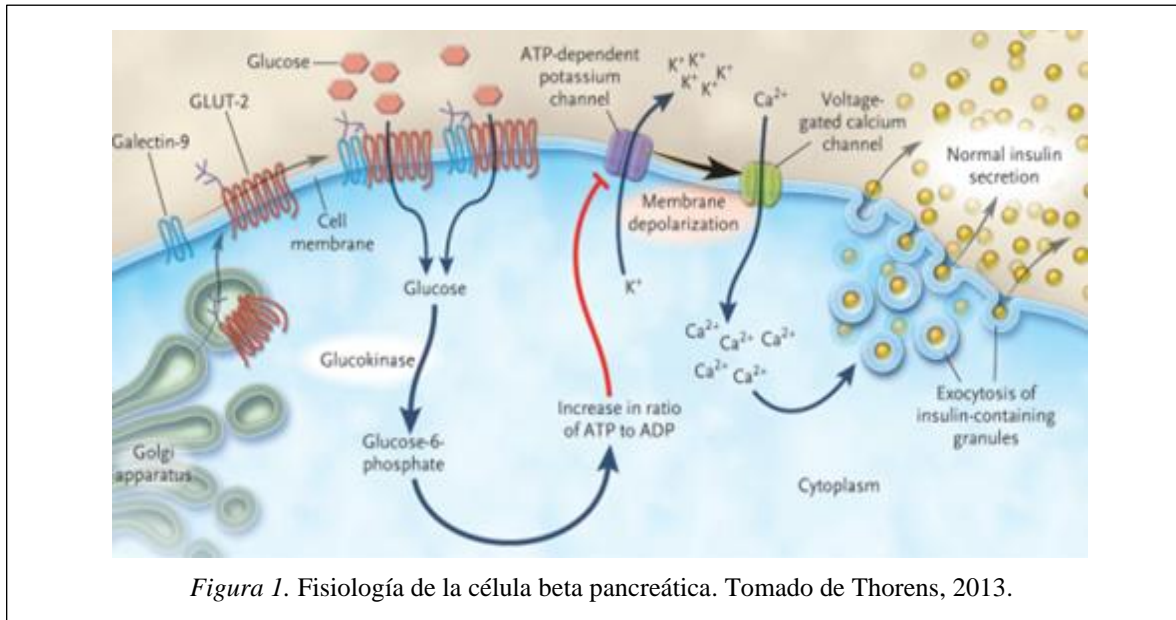
Nota: Elaborado por Melissa Báez y Esteban Rosero.

También se han visto a otros factores predisponentes para DM2, algunos síndromes y endocrinopatías, ciertos medicamentos que inducen la hiperglucemia (Millaruelo Trillo, 2016), haber padecido pancreatitis, fibrosis quística, el síndrome de ovario poliquístico (SOP), acromegalia, síndrome de Cushing, síndrome de Down, ciertas enfermedades autoinmunes, entre otros (The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2016).

2.1.4 Fisiopatología

La DM2 es el resultado de un proceso fisiopatológico iniciado muchos años atrás de su aparición clínica. Las condiciones que determinan la aparición de la diabetes y sus comorbilidades están presentes desde los primeros años de vida (ALAD, 2019).

La insulina, hormona producida por las células beta pancreáticas, se secreta en respuesta a la subida de los niveles de glucosa en la sangre, por tanto, son células que amplifican la señal para la producción de esta hormona (García, 2010). La acción de la insulina (figura 1) se realiza tras la unión de ésta a receptores específicos presentes en muchas células del organismo. Una vez que la insulina se une al receptor, se fosforilan diversos sustratos celulares y se transloca un específico transportador de glucosa (GLUT, por sus siglas en inglés) desde el interior de la célula a la membrana plasmática. La glucosa penetra en la célula y es fosforilada, activándose diferentes vías de transducción necesarias para la acción de la insulina a nivel celular (Abad Pérez et al., 2010).



En la fisiopatología de la DM2, tenemos a varios factores implicados; el primero de ellos, es la resistencia central a la insulina. Entendemos por resistencia a la disminución de la capacidad de la insulina para ejercer su acción biológica en el tejido diana. La resistencia central se produce a nivel hepático, donde aumenta la producción de glucosa determinando especialmente la hiperglicemia de ayuno, esta resistencia también se produce a nivel de músculo liso y tejido adiposo; además, existe una resistencia a la insulina a nivel periférico, la cual se da en el músculo estriado, donde también disminuye la captación y metabolismo de glucosa. Todo lo anterior estimula la producción de insulina en las células beta pancreáticas, pero cuando éstas no pueden producir la cantidad de insulina suficiente para contrarrestar esta resistencia hormonal aparece la hiperglucemia. Cuando la hiperglucemia permanece mantenida, aunque sea en nivel moderado, se produce glucolipototoxicidad sobre la célula beta, lo que altera la secreción de insulina y aumenta aún más la resistencia a esta hormona; favoreciendo la evolución progresiva de la DM2. Otro factor que beneficia el desarrollo de esta enfermedad, es

la disminución del efecto incretina, que son hormonas producidas a nivel intestinal en respuesta a la ingesta alimentaria, provocando secundariamente la secreción de insulina por el páncreas (López Stewart, 2009).

En una primera fase de la DM2, la hiperglucemia estaría compensada por una hiperinsulinemia inicial, estimulando la utilización periférica de glucosa y disminuyendo la producción de glucosa hepática, manteniendo así la euglucemia; pero, a lo largo del tiempo este mecanismo fracasa. La función de las células beta se deteriora progresivamente debido al desequilibrio entre apoptosis y regeneración de las células beta, producido por varios factores como: el depósito de material amiloide, producto cosecretado por las células beta junto con la insulina, que se ha visto aumentando en el páncreas de muchos pacientes con DM2. Este incremento disminuye la captación de glucosa e inhibe la secreción endógena de insulina, mecanismo importante en la patogenia de la DM2 debido a que se sugiere son citotóxicos a través de la producción de radicales libres (Abad Pérez et al., 2010).

La acumulación de ácidos grasos libres (AGL) inhiben también la secreción de insulina, así como el paso de proinsulina a insulina. Además, la hiperglucemia por sí misma y la elevación de los AGL, que a menudo acompañan a la RI, contribuyen al deterioro de la función de las células beta tras la aparición de la enfermedad, incluso en sus primeras etapas. Dado que la hiperglucemia es un requisito previo para que ocurra la lipotoxicidad, debería utilizarse el término glucolipotoxicidad para describir los efectos nocivos de los lípidos en la función de las células beta. Ello justificaría, en parte, la historia natural de la DM2. La progresión desde la tolerancia normal a la glucosa hasta la DM2 franca, pasando, previamente, por los estados de

glucosa basal alterada y la alteración a la tolerancia a la glucosa, es el resultado del deterioro gradual de la función de las células beta (Abad Pérez et al., 2010).

Aunque todavía no se han identificado los genes principales de la DM2, hay una gran evidencia a favor de su predisposición genética. El estudio genético resulta complicado por no seguir un patrón mendeliano definido. Se está rastreando actualmente a todo el genoma en busca de mutaciones o polimorfismos relacionados con la DM2 (Abad Pérez et al., 2010).

2.1.5 Clínica

En la evolución clínica de la DM2 es posible distinguir varias formas de presentación, de ellos la forma asintomática, que es de aproximadamente el 50% de los pacientes está sin diagnosticar y sólo se establecen si aparece alguna complicación de tipo agudo o por complicaciones vasculares. Con frecuencia, son hallazgos casuales en una revisión general, en campañas de cribado o en estudios por otros procesos. Hay pacientes que presentan síntomas metabólicos clásicos y otros que no. Lo habitual no suele ser que aparezcan en conjunto tanto la poliuria, la polidipsia, la polifagia y la pérdida de peso como manifestaciones cardinales en el paciente con DM2. Muchas veces, los síntomas metabólicos están ausentes en los pacientes con diabetes y, si los presenta, suelen ser débiles. En cambio, existen pacientes con DM2 con clínica no metabólica, como pueden ser infecciones a repetición, fundamentalmente genitourinarias y del aparato respiratorio; lesiones cutáneas como micosis; complicaciones microvasculares renales, retinianas, del sistema nervioso periférico o autónomo; o complicaciones macrovasculares (Abad Pérez et al., 2010).

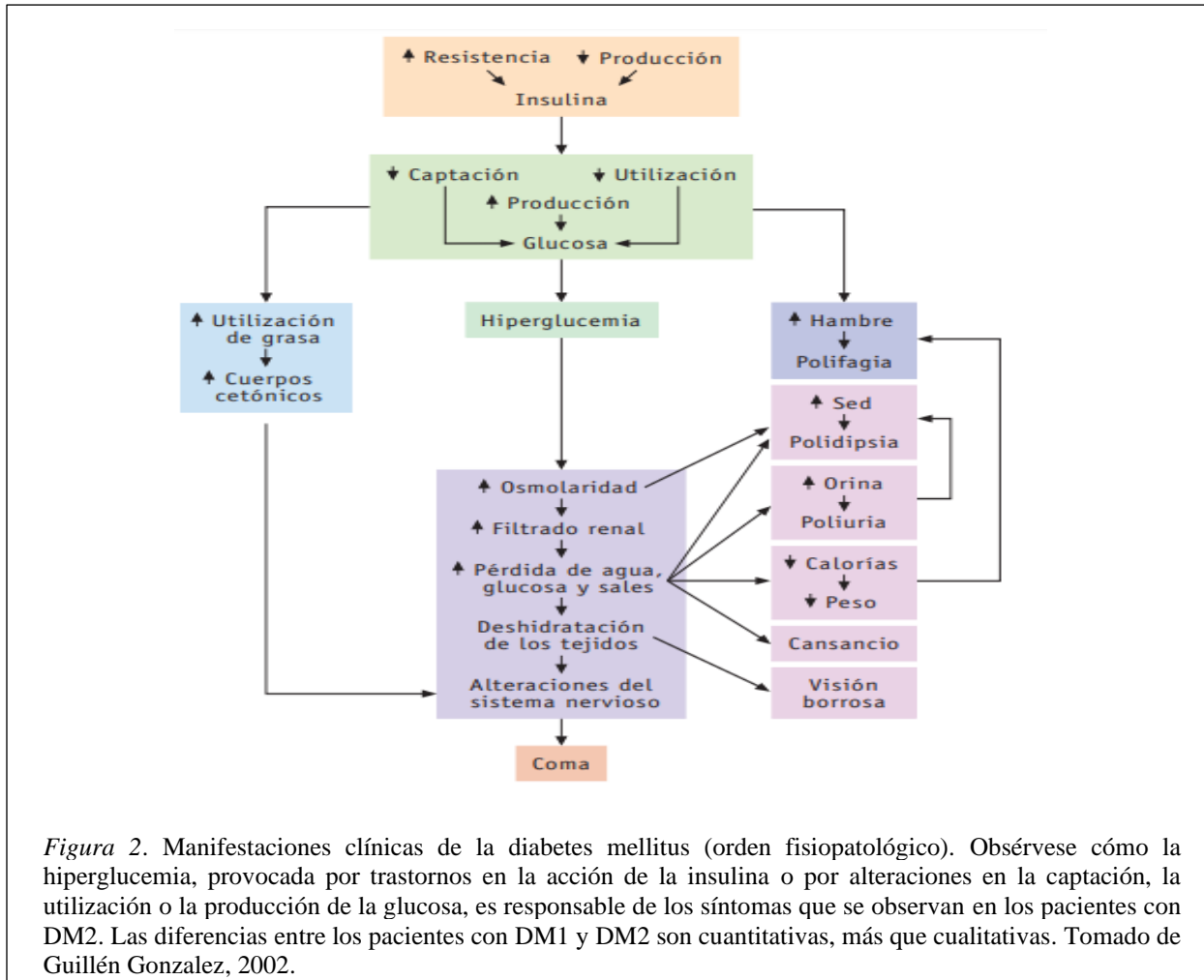


Figura 2. Manifestaciones clínicas de la diabetes mellitus (orden fisiopatológico). Obsérvese cómo la hiperglucemia, provocada por trastornos en la acción de la insulina o por alteraciones en la captación, la utilización o la producción de la glucosa, es responsable de los síntomas que se observan en los pacientes con DM2. Las diferencias entre los pacientes con DM1 y DM2 son cuantitativas, más que cualitativas. Tomado de Guillén Gonzalez, 2002.

2.1.6 Diagnóstico.

Para el diagnóstico de DM2, según la ADA (2020), debemos tomar en cuenta los siguientes criterios (tabla 4):

Tabla 4.

Criterios diagnósticos para DM2.

Glucosa en ayuno ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l). Definiendo al ayuno como la no ingesta calórica al menos en las últimas 8 horas o*

Glucosa plasmática a las 2 horas de ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) durante una prueba oral de tolerancia a la glucosa. La prueba deberá ser realizada como lo describe la OMS, con una carga de 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua o

Hemoglobina glicosilada (A1c) $\geq 6,5\%$. Esta prueba debe realizarse en laboratorios con certificación NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program) y tener estándares de DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) o

Paciente con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis hiperglucémica con una glucosa plasmática al azar ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l).

Nota: *En ausencia de hiperglucemia inequívoca, el diagnóstico requiere dos resultados de prueba anormales de la misma muestra o en dos muestras de prueba separadas. Tomado de ADA, 2020.

2.1.7 Tratamiento y atención integral

La obtención de mejores resultados en la atención de la DM2 depende de un conjunto básico de intervenciones costoeficaces: el control de la glucemia mediante una combinación de dieta, actividad física y, si es necesario, fármacos; el control de la HTA y la DLP para reducir el RCV y otras complicaciones; además del tamizaje periódico y las intervenciones tempranas para atender las lesiones en órganos blancos. Este conjunto de aspecto sencillo exige contar con las estructuras apropiadas, tales como el acceso a medicamentos esenciales y tecnologías básicas, los protocolos para la atención integral en el nivel de la atención primaria, la capacitación adecuada de los prestadores de asistencia sanitaria, los sistemas de remisión de pacientes para el tratamiento especializado, y la participación activa y la motivación de los pacientes (Organización Mundial de la Salud, 2016).

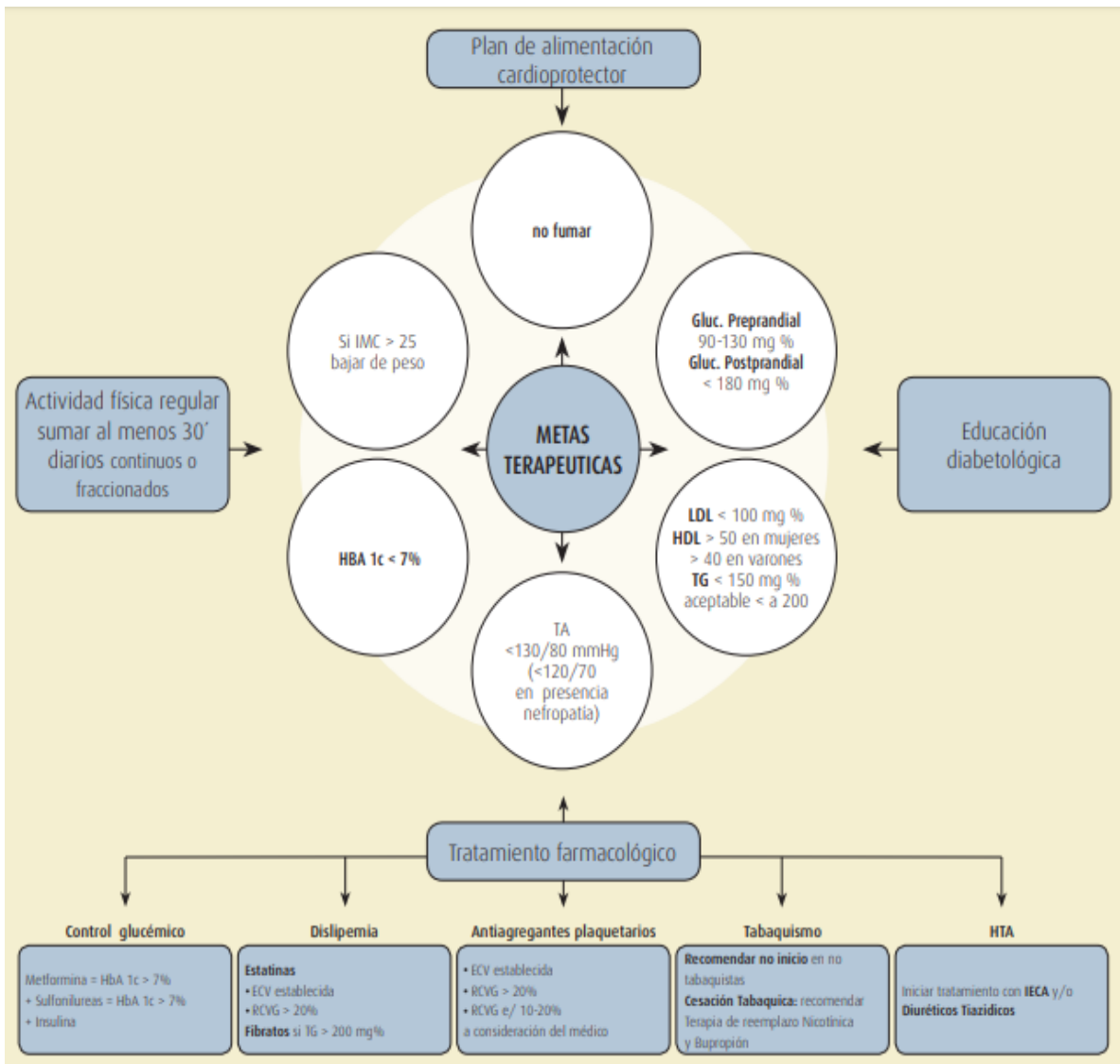


Figura 3. Metas terapéuticas de la DM2. Tomado de Sociedad Argentina de Diabetes, 2012.

2.1.8 Complicaciones de la diabetes

2.1.8.1 Complicaciones agudas

Las complicaciones agudas de la DM2 son: la hipoglicemia, la cetoacidosis diabética (CAD) y el estado hiperglucémico hiperosmolar no cetósico (EHH), los cuales necesitan un tratamiento rápido y cuidadoso debido a que amenazan la vida de los pacientes. Muchas veces la DM2 suele debutar con estas complicaciones (Abad Pérez et al., 2010).

2.1.8.2 Complicaciones crónicas

Las complicaciones crónicas, en su mayoría están vinculadas a un metabolismo alterado, en este caso la hiperglucemia. Estas complicaciones se dividen, por su fisiopatología, en macrovasculares y microvasculares. Un buen control metabólico puede evitar o retrasar su aparición.

La principal lesión como resultado de la hiperglucemia sostenida se presenta a nivel del endotelio vascular en los capilares de cada órgano (retina, nervios periféricos, glomérulos), conocidas como complicaciones microvasculares; por otro lado, la lesión del endotelio de arterias de corazón, cerebro y la enfermedad arterial periférica (EAP) se denominan complicaciones macrovasculares (Cañarte Baque et al., 2019).

2.2 Complicaciones microvasculares en la diabetes tipo 2

2.2.1 Nefropatía

El término nefropatía diabética (ND), se utiliza exclusivamente para señalar las lesiones microangiopáticas que alteran a nivel glomerular su función y estructura. El cuadro clínico de la ND se caracteriza por proteinuria persistente, HTA y deterioro progresivo de la función renal.

Hoy en día, el término más usado es el de enfermedad renal diabética (ERD), por lo que es una definición más general que abarca los pacientes con DM2 con compromiso renal.

Según datos agrupados procedentes de 54 países, por lo menos el 80% de los casos de ERET obedece a la diabetes, la HTA o una combinación de ambos. La proporción de casos de esta complicación atribuible solo a diabetes varía del 12% al 55% (Organización Mundial de la Salud, 2016).

Así, se estima que tras 15 años de evolución de la DM2, desarrollarán ND 1 de cada 5 pacientes (20% al 30%) (Bragulat Baur & de la Sierra Iserte, 2000).

En cuanto a la fisiopatología, la ERD resulta de la interacción compleja de factores genéticos, metabólicos, hemodinámicos, inflamatorios y profibróticos. A nivel renal, la hiperglucemia crónica estimula la expresión de renina en las células mesangiales lo que resulta en un aumento en la concentración local de angiotensina II (AT II) que induce la expresión de diversas citoquinas y factores de crecimiento, produciendo cambios en la matriz extracelular (principalmente en el mesangio), engrosamiento de la membrana basal glomerular y atrofia tubular, que finalmente se traducen en fibrosis intersticial y glomeruloesclerosis (vía final común de muchas enfermedades renales) (Rico Montalvo, 2018).

Para el diagnóstico, la búsqueda de la albuminuria (antes llamada microalbuminuria) debe investigarse desde el momento del diagnóstico de la DM2, ya que aproximadamente el 7% de ellos tendrán albuminuria en ese momento, debido quizá a que gran parte de la población transcurre con la enfermedad durante largo tiempo sin diagnosticarse. Un resultado anormal en

la prueba de albuminuria debe confirmarse en dos de tres muestras recolectadas en un período de 3 a 6 meses, debido a la variación interdiaria de la albuminuria y su aparición en condiciones triviales de la vida como el aumento en la actividad física, la fiebre, la deshidratación, la menstruación, entre otros (ADA, 2020).

A la fecha se está cambiando el término de microalbuminuria y macroalbuminuria, por el concepto de albuminuria, siendo:

- A1: normal a ligeramente elevada (menos de 30mg/g).
- A2: el equivalente de microalbuminuria (moderadamente elevada, de 30 a 300 mg/g), y
- A3: el equivalente a macroalbuminuria (gravemente elevada, mayor a 300 mg/g).

La tasa de filtración glomerular (TFG) debe calcularse a partir de la creatinina (Cr) del suero utilizando una fórmula validada. La ecuación de la Colaboración Epidemiológica de la Enfermedad Renal Crónica (CKD-EPI, por sus siglas en inglés) generalmente se prefiere. Una TFG $<60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ generalmente se considera anormal, aunque se debaten los umbrales óptimos para el diagnóstico clínico (ADA, 2020).

Estadificación de la ND (tabla 5).

Tabla 5.

Etapas de la ERC y el enfoque correspondiente de la atención relacionada con los riñones.

Etapa de la ERC±		Enfoque de la atención relacionada con los riñones				
Escenario	eTFG (ml/min/1,73m ²)	Evidencia de daño renal*	Diagnosticar causa de lesión renal	Evaluar y tratar los factores de riesgo para la progresión de la ERC**	Evaluar y tratar las complicaciones de la ERC***	Prepárese para terapia de reemplazo renal
No hay evidencia clínica de la ERC	≥60	-				
1	≥90	+	✓	✓		
2	60 a 89	+	✓	✓		
3	30 a 59	+/-	✓	✓	✓	
4	16 a 29	+/-		✓	✓	✓
5	≤15	+/-			✓	✓

Nota: ± Las etapas 1 y 2 de la ERC se han definido por la evidencia de daño renal (+), mientras que las etapas de 3 a 5 de la ERC se definen por una tasa de filtración glomerular estimada (eTFG) reducida con o sin evidencia de daño renal (+/-). En cualquier etapa de la ERC, el grado de albuminuria, la historia observada de pérdida de eTFG y la causa de daño renal (incluidas las posibles causas distintas de la diabetes) también se pueden usar para caracterizar la ERC, medir el pronóstico y guiar las decisiones del tratamiento.

*El daño renal se manifiesta con mayor frecuencia como albuminuria (≥ 30mg/g Cr), pero también puede incluir hematuria glomerular, otras anomalías del sedimento urinario, anomalías radiográficas y otras presentaciones.

**Los factores de riesgo para la progresión de la ERC incluyen TA elevada, hiperglucemia y albuminuria.

***Las complicaciones de la ERC incluyen TA elevada, sobrecarga de volumen, anomalías electrolíticas, acidosis metabólica, anemia y enfermedad ósea metabólica. Tomado de ADA, 2019.

Respecto al tratamiento, incluye 4 puntos específicos que son: reducción del RCV, control glucémico, control de la TA y la inhibición del eje renina angiotensina aldosterona (RAA). En cuanto a la nutrición para las personas con ERC no dependientes de diálisis, la ingesta de proteínas en la dieta recomendada es de aproximadamente 0,8 g/kg por día, que es la cantidad diaria recomendada a nivel general. Para los pacientes dialíticos, deben considerarse niveles más altos de proteína. Además, es necesaria la derivación oportuna a un nefrólogo cuando haya dudas sobre la etiología de la enfermedad renal, problemas de manejo difíciles (anemia,

hiperparatiroidismo secundario, enfermedad ósea metabólica, HTA resistente o trastornos electrolíticos), o enfermedad renal avanzada (TFG: $<30 \text{ ml/min/1,73m}^2$) que requieren una discusión sobre la terapia de reemplazo renal para la ERET (ADA, 2020).

2.2.2 Retinopatía

La RD es la causa más frecuente de nuevos casos de ceguera en adultos de 20 a 74 años en países desarrollados. La pérdida visual en la RD puede ser secundaria a un edema macular (EM), hemorragia de neovasos, glaucoma neovascular o desprendimiento de retina. Las cataratas, el glaucoma y otros trastornos oculares ocurren antes y con mayor frecuencia en las personas con DM2 (ADA, 2019).

Según varios estudios, la prevalencia de RD de cualquier tipo en pacientes con diabetes es de 35%, mientras que la prevalencia de retinopatía diabética proliferativa (RDP) es de 7% (Organización Mundial de la Salud, 2016).

La incidencia de RD en pacientes con DM2 fue de 50 a 80% a los 20 años. Algunos tenían retinopatía al diagnóstico de diabetes, por lo que la extrapolación hacia atrás sugirió que su retinopatía comenzó entre cuatro a siete años antes de su diagnóstico clínico (The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1993).

Además de la duración de la DM2, los factores que aumentan el riesgo de RD o están asociados a ella incluyen la hiperglucemia crónica, ND, HTA y DLP. Se ha demostrado en grandes estudios aleatorizados prospectivos, que el manejo intensivo de la DM2 con el objetivo

de lograr una glucemia adecuada, previene y/o retrasa la aparición y progresión de la RD y potencialmente mejora la función visual de los pacientes (ADA, 2019).

La gran mayoría de los pacientes que desarrollan RD no tienen síntomas hasta las etapas muy avanzadas, por lo que en ocasiones suele ser demasiado tarde para un tratamiento efectivo. Debido a que la tasa de progresión de la enfermedad puede ser rápida y para beneficiarse oportunamente de un tratamiento eficaz, es importante evaluar regularmente a los pacientes con DM2 para controlar el desarrollo de la enfermedad retiniana (Mediavilla, 2009).

La fisiopatología de la RD se caracteriza por presentar oclusión microvascular, hemorragias y alteración de la permeabilidad microvascular por la pérdida progresiva de pericitos. Las oclusiones microvasculares dan lugar a isquemia retiniana, cuyas consecuencias son la formación de shunts arteriovenosos y la neovascularización. El aumento de la permeabilidad da lugar a extravasación, exudación y edema. Los procesos neovasculares pueden producir hemorragias vítreas, glaucoma neovascular y desprendimiento de retina traccional. La exudación produce EM. Tanto los procesos neovasculares y el edema son causantes de la importante pérdida progresiva de la visión, e incluso de ceguera (Muñoz de Escalona, Quereda, & García, 2016).

La RD se clasifica en dos formas principales, llamadas así por la ausencia o presencia de nuevos vasos sanguíneos anormales que emanan de la retina (tabla 6).

Tabla 6.

Clasificación clínica internacional de la retinopatía diabética (GDRPG).

Sin RD aparente	Ausencia de μA^*
RDNP leve	Sólo μA .
RDNP moderada	μA asociado a menos de 20 hemorragias intrarretinianas en cada uno de los 4 cuadrantes, exudados duros, exudados algodonosos, arrosamiento venoso en un solo cuadrante.
RDNP severa	μA junto a uno de los siguientes hallazgos: - Hemorragias intrarretinianas severas (>20) en cada uno de los 4 cuadrantes. - Arrosamiento venosos ≥ 2 cuadrantes. - Anomalías microvasculares intrarretinianas en ≥ 1 cuadrante.
RDP	Neovasos o hemorragias prerretinianas o hemovítreo.

Nota: * μA : microaneurismas. GDRP: Global Diabetic Retinopathy Project Group. RDNP: Retinopatía diabética no proliferativa. RDP: Retinopatía diabética proliferativa. Tomado de Muñoz de Escalona et al, 2016.

El EM puede ocurrir en cualquier etapa de la RD y se define como el engrosamiento de la retina y edema que afecta a la mácula que puede visualizarse mediante un examen de fondo de ojo (FO) especializado con visión estereoscópica, angiografía con fluoresceína y, más directamente, mediante tomografía de coherencia óptica (OCT, por sus siglas en inglés) (Moreno, Lozano, & Salinas, 2013).

Los pacientes con DM2 deben someterse a un examen oftalmológico inicial exhaustivo con dilatación al momento del diagnóstico de la DM2. Si existe algún nivel de RD, los exámenes de fondo de ojo posteriores deben repetirse al menos una vez al año por un especialista en el área. Se debe remitir inmediatamente a los pacientes con cualquier nivel de EM, RDNP grave o cualquier RDP a un oftalmólogo que tenga conocimiento y experiencia en el tratamiento de la RD. El tratamiento estándar tradicional, la terapia de fotocoagulación con láser panretinal, está indicado para reducir el riesgo de pérdida de la visión en pacientes con RDP de alto riesgo y, en algunos casos, RDNP grave. Datos recientes de la Red de Investigación Clínica de

Retinopatía Diabética (DRCR.net, por sus siglas en inglés), demuestran que las inyecciones intravítreas del agente del factor de crecimiento endotelial antivascular (anti-VEGF, por sus siglas en inglés), específicamente ranibizumab, mejora la visión y ha reemplazado la necesidad de fotocoagulación con láser en la gran mayoría de los pacientes con EM (ADA, 2019).

2.2.3 Neuropatía

La neuropatía diabética engloba un grupo heterogéneo de trastornos. Todos los pacientes deben ser evaluados para detectar neuropatía periférica diabética (PDN, por sus siglas en inglés) a partir del diagnóstico de DM2 y al menos una vez al año. Hasta el 50% de los pacientes que presentan PDN pueden encontrarse asintomáticos. Por esto y más, si no se reconoce y se implementa el cuidado preventivo de los pies especialmente, los pacientes corren el riesgo de sufrir lesiones insensibles. Los síntomas tempranos más comunes de la PDN son inducidos por la participación de pequeñas fibras e incluyen dolor y disestesias. La participación de fibras grandes puede causar entumecimiento y pérdida de la sensación de protección. La evaluación de la polineuropatía simétrica distal debe incluir una evaluación de la temperatura o la sensación de pinchazo (función de fibra pequeña) y la sensación vibratoria usando un diapasón de 128 Hz (función de fibra grande). Todos los pacientes con DM2 deben someterse a pruebas de monofilamento anuales de 10g para identificar los pies con riesgo de ulceración y amputación (ADA, 2019).

Dentro de la neuropatía autonómica diabética existen manifestaciones clínicas que incluyen falta de consciencia de hipoglucemia, taquicardia en reposo, hipotensión ortostática,

gastroparesia, estreñimiento, diarrea, incontinencia fecal, disfunción eréctil, vejiga neurogénica y disfunción sudomotora (Guillén Gonzalez, 2002).

El pie diabético comprende una combinación tanto de neuropatía, enfermedad vascular periférica y lesiones secundarias a traumas (Cañarte Baque et al., 2019).

La pregabalina, la gabapentina y la duloxetina se recomiendan como tratamientos farmacológicos iniciales para el dolor neuropático en la DM2. La pregabalina y la duloxetina han recibido la aprobación regulatoria de la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA, por sus siglas en inglés), Health Canada y la Agencia Europea de Medicamentos para el tratamiento del dolor neuropático en la diabetes (ADA, 2019).

Los pacientes con evidencia de pérdida sensorial, ulceración o amputación previa, deben inspeccionarse sus pies en cada visita. Las úlceras y la amputación del pie, consecuencias de la neuropatía diabética y/o la EAP, son comunes y representan las principales causas de morbilidad y mortalidad en las personas con DM2. Se recomienda el uso de calzado terapéutico especializado para pacientes con diabetes de alto riesgo, incluidos aquellos con neuropatía grave, deformidades del pie o amputación previa (ADA, 2019).

2.3 Complicaciones macrovasculares en la diabetes tipo 2

Las complicaciones macrovasculares son la enfermedad arterial coronaria (EAC), el ACV y la EAP o arteriopatía periférica.

Varias anomalías metabólicas, vasculares y de coagulación explican la alta prevalencia de complicaciones en los pacientes diabéticos. En la DM2 hay disfunción del endotelio vascular con aumento de la liberación de agentes vasoconstrictores como la angiotensina-II y la endotelina-1, y reduce la actividad de la enzima óxido nítrico sintetasa endotelial, la disponibilidad de óxido nítrico (ON) y la vasodilatación mediada por el endotelio. Al existir disfunción endotelial se favorece también la expresión de moléculas que incrementan la infiltración leucocitaria a la íntima arterial. Al mismo tiempo, en la DM2 hay una mayor producción de radicales libres de oxígeno e incremento de la liberación de citoquinas que reducen la síntesis de colágeno por las células del músculo liso vascular y aumentan la producción de metaloproteinasas de matriz que favorecen su degradación; estas dos acciones combinadas comprometen la estabilidad de la cápsula fibrosa de la placa aterosclerótica y favorecen su ruptura. Múltiples alteraciones de la función plaquetaria y de la coagulación se presentan en los pacientes con DM2 y favorecen la formación de trombos sobre las placas ateroscleróticas: aumento del fibrinógeno, el factor inhibidor del activador de plasminógeno (PAI-1), de los factores de coagulación VII y VIII, de la molécula de adhesión de células vasculares (VCAM-1), de las glicoproteínas adhesivas IIb/IIIa de la superficie plaquetaria, de la producción de tromboxano A-2; además incrementos de la agregabilidad y adhesión plaquetaria, y de la glicosilación de proteínas de las plaquetas; y, simultáneamente, disminución de los niveles de antitrombina III, de las proteínas C y S, de la prostaciclina y de la disponibilidad de ON plaquetario. Todas estas acciones proaterogénicas y protrombóticas explican la elevada prevalencia de aterosclerosis y sus consecuencias en la DM2 (Isea et al., 2012).

Al haber complicaciones macrovasculares conlleva a un claro aumento de la morbimortalidad en los pacientes con DM2 pero con una efectiva, oportuna y sostenida acción terapéutica se puede detener la progresión y/o agravamiento de dichas complicaciones (Isea et al., 2012).

2.3.1 Enfermedad arterial coronaria

La larga duración de la DM2 parece aumentar el riesgo de enfermedad cardiovascular: datos longitudinales de Framingham sugieren que, por cada 10 años de duración de la diabetes, el riesgo relativo de enfermedad coronaria es 1,38 veces mayor (IC 95% 0,99- 1,92) y el riesgo de mortalidad por esta misma causa es 1,86 veces más alto (IC 95% 1,17-2,93). La presencia de otros factores de riesgo como la HTA, la dislipidemia y la obesidad que frecuentemente coexisten con la DM2, condiciona un riesgo 2 a 4 veces mayor de desarrollar EAC (Isea et al., 2012).

Los pacientes con DM2 pueden presentar síntomas atípicos o, incluso, ser asintomáticos y mostrar isquemia silente en registros electrocardiográficos continuos. Dicha situación, considerada como debida a la presencia de neuropatía diabética subyacente que deteriora la percepción nociceptiva, puede incrementar el riesgo de estos pacientes, los cuales tienden a consultar tardíamente al momento de un síndrome coronario agudo (SCA) y así perder el beneficio de la ventana del tiempo de las terapias de reperfusión miocárdica (Isea et al., 2012).

Para la prevención y el tratamiento de la EAC, los factores de RCV deben evaluarse sistemáticamente al menos una vez al año. Estos factores de riesgo incluyen sobrepeso, HTA,

DLP, tabaquismo, antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura, ERC y la presencia de albuminuria (ADA, 2019).

Se recomienda que dentro del régimen antihiper glucémico, en los pacientes con DM2 que tienen enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida, se encuentren los inhibidores del cotransportador de sodio glucosa tipo 2 (ISGLT2) (empagliflozina) o los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) (liraglutida), debido a su beneficio sobre la enfermedad cardiovascular (ADA, 2019).

2.3.2 Accidente cerebrovascular

Los individuos con DM2 tienen un riesgo aumentado de padecer ACV, siendo el ictus un evento común de morbilidad y mortalidad. Al saber que la diabetes se asocia íntimamente con la HTA y la DLP, también es un factor de riesgo independiente para ictus. La combinación de DM2 e HTA aumenta el riesgo de ictus 6 veces más que en los pacientes sin diabetes y 2 veces más que en los pacientes con diabetes que son normotensos (Isea et al., 2012).

La diabetes fue el factor de riesgo más importante para ictus (riesgo relativo para hombres 3,4 y para mujeres 4,9) en un estudio prospectivo de Finlandia con un seguimiento de 15 años. Entre los subtipos de ictus, la diabetes fue un factor de riesgo prominente para el tipo isquémico (Isea et al., 2012).

La terapia antiplaquetaria ha demostrado una reducción de la incidencia de ictus en pacientes con DM2 y está indicada en la prevención primaria y secundaria (Isea et al., 2012).

La reducción de 10 mmHg en la tensión arterial sistólica (TAS) se asocia con menor riesgo de ACV y, en los pacientes con tratamiento antihipertensivo, el riesgo de ACV es menor que en aquellos con TAS \geq 130 mmHg (ALAD, 2019).

2.3.3 Arteriopatía periférica

La EAP en miembros superiores e inferiores es una de las manifestaciones de la aterosclerosis, que afecta a diferentes lechos vasculares. Es un marcador de riesgo aterotrombótico en otros sitios, especialmente el coronario y el cerebral. En el estudio Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC), los hombres con EAP de miembros inferiores tenían de 4 a 5 veces más posibilidad de sufrir un ictus (Isea et al., 2012).

La DM2 es un factor de riesgo importante para presentar EAP. En el estudio Framingham, la DM2 incrementó el riesgo de claudicación intermitente entre 3,5 y 8,6 veces en hombres y mujeres, respectivamente; siendo dicho riesgo proporcional a la severidad y duración de la DM2; además, los pacientes que tienen diabetes y además EAP, tienen de 7 a 15 veces más riesgo de amputación, de allí la importancia en detectarla tempranamente en todo paciente, sea o no sintomático (Isea et al., 2012).

El síntoma cardinal de la EAP es la claudicación intermitente, entendiéndose por tal una sensación de peso, debilidad, ardor, dolor o calambre en un músculo o grupo de músculos de las extremidades inferiores asociado a una carga de trabajo, y se alivia dentro de 5-10 minutos de reposo (Isea et al., 2012).

Para el diagnóstico, el índice tobillo brazo (ITB) es una prueba sencilla, correlaciona la TAS medida en el tobillo con la medida en el brazo, a partir del cociente obtenido de dividir la mayor TAS de la arteria tibial posterior o pedia, entre la mayor TAS obtenida de ambas arterias humerales. Valores de ITB menores a 1, reflejan grados diversos de obstrucción arterial en miembros inferiores. También el uso del ultrasonido Doppler está catalogado como Clase I, nivel de evidencia A para diagnóstico de EAP (Isea et al., 2012).

La terapia antiagregante plaquetaria está indicada para reducir el riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM), ictus y muerte vascular en individuos con EAP (Isea et al., 2012).

2.4 Ancho de Distribución Eritrocitaria (ADE)

El ADE describe la variación porcentual del tamaño de los glóbulos rojos, cuya fórmula es:

$$\frac{\text{desviación estándar (SD)}}{\text{volumen corpuscular medio (VCM)}} \times 100$$

Depende de cada laboratorio clínico, pero generalmente, su valor normal va desde 11% a 15%. Por encima de este rango, indica una población de glóbulos rojos heterogénea, es decir, glóbulos rojos con variedad de tamaños en la sangre (Alcaíno, Pozo, Pavez, & Toledo, 2016).

Tanto una excesiva destrucción como también el déficit de producción de hematíes, conllevan un aumento de su valor. Este parámetro se introdujo como ayuda al diagnóstico diferencial de las anemias hipocrómicas; sin embargo, su uso real ha sido limitado a la diferenciación entre betatalasemia y anemia ferropénica, y es casi un parámetro desconocido al que muy pocos clínicos prestan atención al examinar el hemograma. Un valor de ADE menor

al límite inferior, no se ha correlacionado con procesos fisiopatológicos ni enfermedades subyacentes y ha sido considerado sin relevancia clínica. Por el contrario, el aumento por sobre el límite superior tiene variadas implicancias clínica denominándose anisocitosis, reflejando una gran diferencia de tamaños entre los hematíes circulantes (Alcaíno et al., 2016).

Los resultados de estudios recientes han mostrado que el ADE podría aportar información útil para el pronóstico de pacientes con ACV y de aquellos que padecen otras enfermedades de origen no cardíaco, tales como el ictus o la hipertensión pulmonar, y también para la población general. En todos estos estudios se planteó la hipótesis de que un valor elevado del ADE podrían ser un reflejo de un estado inflamatorio crónico subyacente, lo que indicaría un mayor riesgo de ACV y mayor mortalidad (Ozgul, Seyhan, Ozgul, & Gunluoglu, 2017).

Los valores más altos del ADE se asociaron con mayores probabilidades de desarrollar enfermedad cardiovascular y ND en una muestra representativa a nivel de Estados Unidos en adultos con diabetes. El ADE puede ser un importante marcador de complicaciones vasculares en diabetes y ser independiente de los factores de riesgo tradicionales y la duración de la enfermedad (Malandrino et al., 2012).

CAPÍTULO III

3. Materiales y métodos

3.1 Justificación

Una de las enfermedades crónicas no transmisibles es la DM2, la cual es un problema de salud global que va en ascenso, cabe recalcar que las causas principales de mortalidad en pacientes que la padecen son secundarias a enfermedades cardiovasculares y la principal morbilidad son las complicaciones microvasculares. Siendo estos eventos los más comunes y causantes de mayor mortalidad en pacientes con diabetes, con este estudio se busca una asociación entre el ADE y las complicaciones microvasculares y macrovasculares producidas en estos pacientes para realizar un mejor manejo y orientación en la toma de decisiones tanto preventivas como terapéuticas.

En todo el mundo cada día más gente joven se está viendo afectada por la diabetes, por lo que se considera un gran problema en el ámbito de salud pública, tanto por la calidad de vida que llevan estos pacientes y sus familias como para el coste que éste implica, aportando la mayor carga de consultas y egresos hospitalarios desde hace más de dos décadas en el Ecuador (ENSANUT-ECU, 2012).

El ADE es conocido hoy, gracias a la evidencia científica, como un fuerte predictor de mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca (Van Kimmenade & Januzzi, 2012) y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (Ozgul et al., 2017). Por todo esto es necesario que se lleven a cabo estudios en DM2 y especialmente en nuestra población Andina

para conocer su papel en el proceso de la aparición de las complicaciones que tanto afectan a los pacientes y a la economía.

Con este estudio se espera dejar una base científica para futuras investigaciones pues además de ser novedoso en este campo, en el Ecuador aún no se ha determinado una asociación entre este biomarcador y todas las complicaciones crónicas de la DM2.

3.2 Problema de investigación

¿Qué relación existe entre el valor del ancho de distribución eritrocitaria y las complicaciones microvasculares y macrovasculares en un grupo de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 del Hospital General San Francisco de Quito en el período enero 2017 a diciembre 2018?

3.3 Objetivos

3.3.1 Objetivo general

Determinar la relación del ancho de distribución eritrocitaria y las complicaciones microvasculares y macrovasculares en un grupo de pacientes con diabetes tipo 2.

3.3.2 Objetivos específicos

- Identificar la relación del ancho de distribución eritrocitaria y las complicaciones microvasculares en pacientes con diabetes tipo 2.
- Identificar la relación del ancho de distribución eritrocitaria y las complicaciones macrovasculares en pacientes con diabetes tipo 2.

- Determinar la prevalencia de las complicaciones microvasculares y macrovasculares en pacientes con diabetes tipo 2.
- Determinar la prevalencia de rangos alterados de la curva de distribución eritrocitaria con las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus tipo 2.

3.4 Hipótesis

Existe relación entre el valor del ancho de distribución eritrocitaria y las complicaciones microvasculares y macrovasculares en un grupo de pacientes con diabetes tipo 2.

3.5 Metodología

3.5.1 Tipo y diseño del estudio

Estudio transversal

3.5.2 Operacionalización de variables

Tabla 7.

Variable general	Variable específica	Definición general	Definición operacional	Categoría	Indicador
Edad	Edad real	Tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento hasta la actualidad de un ser vivo.	Edad expresada en años contando desde el su nacimiento hasta diciembre de 2018 o de ser el caso, la fecha de su deceso.	<65 años	Promedio
				_____	Mediana
				≥65 años	Moda
Sexo	Sexo fenotípico	Conjunto de características físicas, biológicas, fisiológicas y	Determinado por la presencia de los genitales externos.	Femenino=1	Frecuencia absoluta Frecuencia relativa

anatómicas que definen a los seres humanos como hombre y mujer.

Masculino=2

Duración de la enfermedad	Duración de la enfermedad	Tiempo que ha pasado a partir del diagnóstico de la enfermedad hasta la actualidad.	Tiempo que ha transcurrido desde el diagnóstico de la enfermedad hasta diciembre de 2018 o de ser el caso, la fecha de su fallecimiento.	<10 años	Promedio	
					Mediana	
				≥ 10 años	Moda	
IMC	IMC	Índice sobre la relación entre el peso y la altura	Es una razón matemática que asocia la masa y la talla de un individuo para determinar si su peso es o no el adecuado.	<18,5 kg/m ²	Promedio	
				18,5 a 24,9 kg/m ²		
				25 a 29,9 kg/m ²		Mediana
				30 a 34,9 kg/m ²		Moda
		35 a 39,9 kg/m ²				
				≥40 kg/m ²		
Presión arterial	HTA	Fuerza que ejerce la sangre sobre las paredes arteriales.	Es cuando las cifras de TAS y/o TAD se encuentran por encima de los límites considerados adecuados, de una forma mantenida en el tiempo.	130 a 139 mmHg TAS	Promedio	
				o 80 a 89 mmHg TAD	Mediana	
				≥140 mmHg TAS o ≥90 mmHg TAD	Moda	

	Nefropatía diabética		Enfermedad secundaria a una complicación vascular crónica, ≥ 60 ml/min/1,73 m ² donde se afecta la microcirculación renal desencadenando una serie de alteraciones funcionales y estructurales principalmente a nivel glomerular.	Promedio Mediana Moda
Complicaciones microvasculares	Retinopatía diabética	Denominadas a las complicaciones crónicas de pequeños vasos o microangiopáticas.	Enfermedad secundaria a una complicación vascular crónica, donde se afecta la microcirculación ocular, principalmente los vasos retinianos.	Si=1 No=0 Frecuencia absoluta Frecuencia relativa
	Neuropatía diabética		Enfermedad secundaria a una complicación microvascular crónica, donde se afectan los nervios.	Si=1 No=0 Frecuencia absoluta Frecuencia relativa
Complicaciones macrovasculares	Accidente cerebrovascular	Se denomina a la afectación de origen aterosclerótico de los vasos de mediano y gran calibre secundaria al	Evento neurovascular que afecta el funcionamiento global o parcial del encéfalo por una disrupción sanguínea en el parénquima cerebral.	Si=1 No=0 Frecuencia absoluta Frecuencia relativa

	Enfermedad coronaria	daño endotelial producido por la hiperglicemia crónica.	Patología en la cual existe formación de placas ateromatosas en las arterias coronarias.	Si=1 No=0	Frecuencia absoluta Frecuencia relativa
	Enfermedad arterial periférica		Es una manifestación clínica de la aterosclerosis que afecta las arterias periféricas.	Si=1 No=0	Frecuencia absoluta Frecuencia relativa
Tratamiento	Antidiabéticos	Fármacos usados para el tratamiento de la DM2.	Son un grupo de fármacos que actúan ya sea reduciendo la glucemia, o aumentando la secreción y/o acción de la insulina.	Metformina=1 Metformina + Insulina=2 Insulina=3 Otros antidiabéticos orales=4	Frecuencia absoluta Frecuencia relativa
Glucemia	Glucemia basal	Medida de concentración de glucosa en el suero.	Concentración de glucosa en el suero de los pacientes en ayunas.	<100 mg/dl ≥100 mg/dl	Promedio Mediana Moda
Hemoglobina glicosilada	Hemoglobina glicosilada	Fración de hemoglobina unida a la glucosa	Dato que refleja la glucemia media durante toda la vida útil del glóbulo rojo, que suele ser de un promedio de entre 8 a 12 semanas.	<7% ≥7%	Promedio Mediana Moda
Ancho de distribución eritrocitaria	Ancho de distribución eritrocitaria	Análisis que mide la variación en el volumen y el tamaño de los glóbulos rojos.	Es la expresión matemática de la varianza dentro de la distribución del volumen de la población eritrocitaria, expresada en porcentajes.	≤15% >15%	Promedio Mediana Moda

Hemoglobina	Hemoglobina	Parámetro que mide la cantidad de hemoproteína en los glóbulos rojos capaz de transportar oxígeno.	Es una proteína globular que se encuentra en el interior de los eritrocitos cuya función es el transporte de oxígeno hacia los tejidos.	<12 g/dl (F) <14 g/dl (M) 12 a 16 g/dl (F) y 14 a 18 g/dl (M) >16g/dl (F) y > 18g/dl (M)	Promedio Mediana Moda
Hematocrito	Hematocrito	Parámetro que ocupa la fracción sólida de una muestra de sangre anticoagulada, al separarse de su fase líquida, determinado casi enteramente por el volumen de los glóbulos rojos.	Parámetro determinado por el volumen de glóbulos rojos en una muestra anticoagulada, y se expresa en porcentaje.	<36% (F) y <42% (M) 36 a 48% (F) y 42 a 54% (M) >48% (F) y >54% (M)	Promedio Mediana Moda
Volumen corpuscular medio (VCM)	VCM	Representa la media del tamaño de los glóbulos rojos	Representa la media del volumen de los hematíes. Diferencia entre anemias normocíticas, microcíticas o macrocíticas.	<83 fl 83 a 97 fl > 97 fl	Promedio Mediana Moda

Nota: Elaborado por: Melissa Báez y Esteban Rosero.

3.5.3 Universo y muestra

La población del estudio se obtuvo dentro de los 2982 pacientes ecuatorianos con diagnóstico de DM2 que fueron atendidos en el Hospital General San Francisco de la ciudad de Quito y que hayan acudido a los servicios de hospitalización y consulta externa, exceptuando pediatría,

neonatología, ginecología-obstetricia y emergencia, en el período comprendido entre los meses de enero del año 2017 a diciembre del año 2018. De este grupo de pacientes se seleccionó a todos aquellos que presenten una o más complicaciones microvasculares y/o macrovasculares. Es importante mencionar que ésta casa de salud es un hospital de segundo nivel por lo que en su población incluimos a pacientes de todas las provincias del país, especialmente de las zonas de planificación nacional que corresponden al norte del país en su mayoría.

En este estudio se incluyó al universo de pacientes que fueron atendidos en el HGSF, con lo que se hizo un seguimiento de sus historias clínicas en el sistema informático del IESS y cumpliendo con los criterios de inclusión.

3.5.3 Criterios de inclusión y exclusión:

3.5.3.1 Criterios de inclusión:

- a) Pacientes con diagnóstico establecido de DM2.
- b) Pacientes con DM2 mayores a 18 años de edad al momento del estudio.
- c) Pacientes con DM2 de hospitalización y consulta externa del HGSF de Quito.
- d) Pacientes con DM2 con resultados de un hemograma automatizado que conste con al menos una cifra del ADE en el historial de exámenes de laboratorio en el sistema electrónico AS400 del IESS en el período comprendido entre enero de 2017 a diciembre de 2018.

3.5.3.2 Criterios de Exclusión:

- a) Antecedente de inflamación crónica de base (inmunológica, hepática y/o neoplásica activa) diagnosticada y/o en tratamiento durante el período de estudio.
- b) Pacientes de pediatría, neonatología, ginecología-obstetricia y emergencia del HGSF de Quito.
- c) Pacientes inmunodeprimidos y/o trasplantados.
- d) Pacientes con anemia hemolítica o hemorrágica.
- e) Antecedente de hipotiroidismo no corregido.
- f) Pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial con daño de órgano blanco causado previamente a la aparición de la diabetes tipo 2.
- g) Pacientes con EPOC o enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID).
- h) Embarazadas.

3.5.4 Procesamiento y recolección de datos:

La población se obtuvo de la base de datos del Servicio de Estadística del Hospital General San Francisco. Posterior a esto se realizó una recolección de datos del período comprendido entre enero 2017 a diciembre 2018 a partir de las historias clínicas y para el valor del ADE se revisó el historial de exámenes de laboratorio de pacientes con diagnóstico de DM2, mismos que se encuentran en el sistema electrónico AS400 del IESS.

3.5.5. Análisis de datos

Se elaboró una base de datos a partir de la información que se recopilará utilizando el programa Microsoft Office Excel Professional Plus 2016. Luego se procedió a seleccionar a

los pacientes que cumplan únicamente con los criterios de inclusión. Se empleó el paquete estadístico para las ciencias sociales (SPSS, por sus siglas en inglés) versión 23 para el análisis e interpretación estadística de las variables a estudiar.

Para el análisis de las variables numéricas se usó medidas de tendencia central y para las variables categóricas se calculó proporciones. Dependiendo del tipo de variables clínicas o metabólicas se analizarán mediante diferencia de medias o X^2 por complicaciones microvasculares y/o macrovasculares. Para analizar variables cualitativas y cuantitativas se llevó a cabo la correlación estadística X^2 de Pearson y la prueba t de Student, respectivamente. Se consideró al valor de p estadísticamente significativo a un valor $\leq 0,05$.

3.6 Aspectos bioéticos

Ya que el estudio toma en cuenta el período comprendido entre enero de 2017 a diciembre de 2018 no fue necesario la obtención del consentimiento informado por parte de los participantes. Los datos que se obtuvieron en el sistema informático AS400 del IESS fueron manejados con confidencialidad, una vez obtenida la aprobación de la Coordinación de Investigación y Comité de Bioética del Hospital General San Francisco de Quito.

3.6.1 Confidencialidad de la información

La información de los pacientes del estudio fue revisada únicamente por los investigadores en el sistema informático AS400 del IESS y en el registro del Hospital que lo posee el Área de Estadística. Se manejó códigos para respetar su confidencialidad.

CAPÍTULO IV

4. Resultados

4.1 Características sociodemográficas

De los 281 pacientes, que corresponden al universo del estudio, existieron 138 (49,1%) mujeres y 143 (50,9%) hombres. La edad media que resulto del universo fue de 67,02 (+/- 10,620) años (tabla 8).

Tabla 8.

Características sociodemográficas de los pacientes del estudio.

Características	n=281 (número %)
Sexo	
Masculino	143 (50,9)
Femenino	138 (49,1)
Etnia	
Mestizo	277 (98,6)
Otros (indígena y afroecuatoriano)	4 (1,4)
(media ± SD)	
Edad (años)	67,02 (10,620)
Masculino	66,72 (10,901)
Femenino	67,34 (10,351)

Nota: Elaborado por: Melissa Báez y Esteban Rosero.

4.2 Características clínicas

Las características clínicas más importantes que se tomaron para el estudio fueron el tiempo de diagnóstico de DM2 que tuvo una media de 16,83 ($\pm 9,64$) años, la HbA1c que presentó una media de 7,85% ($\pm 1,63$), tomando en cuenta que en 5 pacientes no se pudo obtener dicho parámetro. Dentro del perfil lipídico, la media del colesterol total fue de 185,37mg/dl ($\pm 40,61$), HDL 45,13mg/dl ($\pm 12,44$), LDL 105,94mg/dl ($\pm 31,99$),

triglicéridos 190,01mg/dl ($\pm 102,34$). Algunos pacientes no presentaron perfil lipídico dentro los años de estudio (1,42 al 5,69 %). El ADE presentó una media de 13,85% ($\pm 1,39$). Entre los pacientes del estudio, 125 (76,5%) fueron hipertensos, 245 (87,2%) tuvieron DLP y 106 (37,7%) tenían hipotiroidismo. De igual manera, se encontró que el 51,2% de pacientes usan insulino terapia (tabla 9).

Tabla 9.

Valores de laboratorio y características clínicas de los pacientes del estudio.

	media \pm SD	n/ n realizados	%realizados
Tiempo de diabetes (años)	16,83 (9,64)	281/281	100
ADE	13,85 (1,39)	281/281	100
Hemoglobina (g/dl)	14,82 (1,99)	281/281	100
VCM (fl)	88,18 (5,035)	281/280	99,4
HCM (pg)	29,637 (1,88)	281/280	99,4
HbA1c (%)	7,85 (1,63)	281/276	98,22
Glucosa (mg/dl)	158,36 (55,95)	281/281	100
TFG (ml/min/1,73m ²)	61,97 (25,38)	281/277	98,58
Albuminuria (mg/g)	62,98 (63,94)	281/205	72,95
Colesterol total (mg/dl)	185,37 (40,61)	281/271	96,44
HDL (mg/dl)	45,13 (12,44)	281/265	94,31
LDL (mg/dl)	105,94 (31,99)	281/265	94,31
Triglicéridos (mg/dl)	190,01 (102,34)	281/277	98,58
Comorbilidades	(número %)	n/ n realizados	%realizados
Hipertensión arterial			
Si	215 (76,5)	281/281	100
No	66 (23,5)		
Dislipidemia			
Si	245 (87,2)	281/279	99,28
No	34 (12,1)		
Hipotiroidismo			
Si	106 (37,7)	281/281	100
No	175 (62,3)		
Tratamiento	(número %)		

No farmacológico	2 (0,7)
Metformina	37 (13,2)
Sulfonilureas + metformina	24 (8,5)
Metformina + insulina	56 (19,9)
Insulina	144 (51,2)
Metformina + otros antidiabéticos orales ^a	5 (1,8)
Insulina + otros antidiabéticos orales ^a	3 (1,1)
Insulina + metformina + otros hipoglucemiantes ^b	9 (3,2)
Otro hipoglucemiante*	1 (0,4)

Nota: ^aISGLT2 e inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (IDPP-4). ^bSulfonilureas, ISGLT2 y IDPP-4. * IDPP-4 (linagliptina). Elaborado por: Melissa Báez y Esteban Rosero.

4.3 Complicaciones microvasculares y macrovasculares

Respecto a las complicaciones crónicas de la DM2, se encontró que los pacientes que presentaron ND irreversible (CKD-EPI: <60ml/min/1,73m²) fueron 121 (43,1%), en aquellos pacientes con examen de fondo de ojo (FO), presentaron RD 130 (46,3%), y neuropatía diabética confirmada con electromiografía (EMG) fueron 15 (10,3%) y confirmados con otros exámenes fueron 130 (89,7%). Dentro de las complicaciones macrovasculares se encontraron pocos afectados (tabla 10).

Tabla 10.
Complicaciones microvasculares y macrovasculares de los pacientes del estudio.

Complicaciones	(número %)
Microvasculares	
Nefropatía (TFG CKD-EPI)*	
Si	121 (43,7)
No	156 (56,3)
Retinopatía (FO)**	
Si	130 (55,8)
No	103 (44,2)
Neuropatía	
Confirmado con EMG	15 (10,3)
Confirmado con otros exámenes***	130 (89,7)

Macrovasculares	
Cardiopatía isquémica	
Si	19 (6,8)
No	262 (93,2)
Accidente cerebrovascular	
Si	18 (6,4)
No	263 (93,6)
Enfermedad arterial periférica	
Si****	6 (2,1)
No investigado	275 (97,9)

Nota: *Según la TFG calculado usando CKD-EPI (pacientes perdidos=4). **Pacientes con fondo de ojo: 233. ***Examen físico y pruebas clínicas. ****Realizado doppler vascular. Elaborado por: Melissa Báez y Esteban Rosero.

4.4 Relación entre el ADE con las características sociodemográficas y características clínicas.

El ADE tuvo asociación con la TFG menor a 60 ml/min/1,73m², la hemoglobina, el VCM, la HCM, el colesterol total, la HTA, el tratamiento de DM2 con metformina más insulina y con insulina sola. Con las demás variables analizadas no se encontró hallazgos significativos (tabla 11).

Tabla 11.

Relación entre el ADE con las características sociodemográficas y características clínicas.

Variable	Categorización	Ancho de distribución eritrocitaria		X ²	p
		≤ 15%	> 15 %		
Sexo	Masculino	118 (50%)	25 (55,6%)	0,47	0,519 ^f
	Femenino	118 (50%)	20 (44,4%)		
Etnia	Mestizo	233 (98,7%)	44 (97,8%)	0,24	0,505 ^f
	Otros ^a	3 (1,3%)	1 (2,2%)		
Edad	≥ 65	134 (56,8%)	29 (64,4%)	0,91	0,411
	< 65	102 (43,2%)	16 (35,6%)		
Tiempo de diabetes (años)	≥ 10	161 (68,2%)	37 (82,2%)	3,56	0,074 ^f
	< 10	75 (31,8%)	8 (17,8%)		
HTA	Si	175 (74,2%)	40 (88,9%)	4,57	0,035 ^f
	No	61 (25,8%)	5 (11,1%)		

Dislipidemia	Si	209 (88,9%)	36 (81,8%)	1,76	0,208 ^f
	No	26 (11,1%)	8 (18,2%)		
Hipotiroidismo	Si	87 (36,9%)	19 (42,2%)	0,46	0,506 ^f
	No	149 (63,1%)	26 (57,8%)		
TFG (ml/min/1,73m²)	≥ 60	138 (59,2%)	18 (40,9%)	5,05	0,031 ^f
	< 60	95 (40,8%)	26 (59,1%)		
HbA1c (%)	≥ 7	156 (66,4%)	28 (68,3%)	0,06	0,859 ^f
	< 7	79 (33,6%)	13 (31,7%)		
Hemoglobina (g/dl)	12,5-18	202 (85,6%)	27 (60%)	16,4	0,0001 ^f
	Otros valores	34 (14,4%)	18 (40%)		
VCM (fl)	81-99	224 (95,3%)	34 (75,6%)	20,4	0,0001 ^f
	Otros valores	11 (4,7%)	11 (24,4%)		
HCM (pg)	27-32	207 (88,1%)	29 (64,4%)	15,9	0,0001 ^f
	Otros valores	28 (11,9%)	16 (35,6%)		
Glucosa (mg/dl)	≥ 100	217 (91,9%)	38 (84,4%)	2,54	0,154 ^f
	< 100	19 (8,1%)	7 (15,6%)		
Albuminuria (mg/g)	≥ 30	84 (49,1%)	20 (58,8%)	1,07	0,350 ^f
	< 30	87 (50,9%)	14 (41,2%)		
Colesterol total (mg/dl)	≥ 200	87 (37,8%)	5 (12,2%)	10,2	0,001 ^f
	< 200	143 (62,2%)	36 (87,8%)		
HDL (mg/dl)	≥ 40 hombres; ≥ 50 mujeres	109 (48,9%)	16 (38,1%)	1,65	0,239 ^f
	<40 hombres; <50 mujeres	114 (51,1%)	26 (61,9%)		
LDL (mg/dl)	≥ 100	123 (55,2%)	18 (42,9%)	2,15	0,178 ^f
	< 100	100 (44,8%)	24 (57,1%)		
Triglicéridos (mg/dl)	≥ 150	143 (60,9%)	19 (45,2%)	3,58	0,063 ^f
	< 150	92 (39,1%)	23 (54,8%)		
	No farmacológico	1 (0,4%)	1 (2,2%)	1,73	0,295 ^f
	Otro tratamiento	235 (99,6%)	44 (97,8%)		
	Metformina	32 (13,6%)	5 (11,1%)	0,2	0,812 ^f
	Otro tratamiento	204 (86,4%)	40 (88,9%)		
	Sulfonilureas + metformina	23 (9,7%)	1 (2,2%)	2,74	0,143 ^f
	Otro tratamiento	213 (90,3%)	44 (97,8%)		
	Metformina + insulina	52 (22%)	4 (8,9%)	4,09	0,043 ^f
	Otro tratamiento	184 (78%)	41 (91,1%)		

Tratamiento	Insulina	112 (47,5%)	32 (71,1%)	8,46	0,005 ^f
	Otro tratamiento	124 (52,5%)	13 (28,9%)		
	Metformina + otros antidiabéticos orales ^a	4 (1,7%)	1 (2,2%)	0,06	0,585 ^f
	Otro tratamiento	232 (98,3%)	44 (97,8%)		
	Insulina + otros antidiabéticos orales ^a	3 (1,3%)	0 (0%)	0,58	1,0001 ^f
	Otro tratamiento	233 (98,7%)	45 (100%)		
	Insulina + metformina + otros hipoglucemiantes ^b	8 (3,4%)	1 (2,2%)	0,17	1,0001 ^f
	Otro tratamiento	228 (96,6%)	44 (97,8%)		
	Otro hipoglucemiantes* Otro tratamiento	1 (0,4%)	0 (0%)	0,19	1,0001 ^f
		235 (99,6%)	45 (100%)		

Nota: ^a Indígena y afrodescendiente. ^aISGLT2 e IDPP-4. ^bSulfonilureas, ISGLT2 y IDPP-4. * IDPP-4 (linagliptina).
^f Prueba exacta de Fisher. Elaborado por: Melissa Báez y Esteban Rosero.

4.5 Relación entre el ADE con las complicaciones microvasculares y macrovasculares.

En este estudio se encontró relación estadísticamente significativa entre el ADE y la

ND (CKD-EPI: <60 ml/min/1,73m²) (tabla 12).

Tabla 12.

Relación entre el ADE con las complicaciones microvasculares y macrovasculares.

Variable	Categorización	Ancho de distribución eritrocitaria			
		≤ 15%	> 15 %	X ²	p
Nefropatía (TFG CKD-EPI)	Si	95 (40,8%)	26 (59,1%)	5,048	0,031 ^f
	No	138 (59,2%)	18 (40,9%)		
Retinopatía (fondo de ojo)	Si	104 (53,9%)	26 (65%)	1,659	0,224 ^f
	No	89 (46,1%)	14 (35%)		
Neuropatía	Confirmado con EMG	14 (12,1%)	1 (3,4%)	1,859	0,305 ^f
	Confirmado con otros exámenes*	102 (87,9%)	28 (96,6%)		

Complicaciones macrovasculares**	Si	28 (11,9%)	8 (17,8%)	1,183	0,328 ^f
	No	208 (88,1%)	37 (82,2%)		

Nota: ^f Prueba exacta de Fisher; *Examen físico y otras pruebas clínicas; **Reportes de TAC, RMN, ecocardiograma, ecografía doppler y ECG. Elaborado por: Melissa Báez y Esteban Rosero.

4.6 Comparación de medias entre el ADE con las variables cuantitativas

Al comparar medias mediante la prueba de T para muestras independientes se encontró asociación con la hemoglobina, el VCM, la HCM, la TFG, el colesterol total, el LDL y la albuminuria (tabla 13).

Tabla 13.

Comparación de medias entre el ADE con las variables cuantitativas.

Variable	N**	Ancho de distribución eritrocitaria		T	p	95% Intervalo de confianza (IC)	
		≤ 15% media (±SD)	> 15 % media (±SD)			Inferior	Superior
Edad (años)	236/45	66,82 (+/-10,58)	68,11 (+/-10,86)	-0,748	0,455	-4,697	2,11
Tiempo de diabetes (años)	236/45	16,62 (+/-9,82)	17,93 (+/-8,67)	-0,838	0,403	-4,403	1,77
HbA1c (%)*	235/41	7,87 (+/-1,64)	7,71 (+/-1,61)	0,603	0,547	-0,378	0,71
Hemoglobina (g/dl)	236/45	14,95 (+/-1,78)	14,15 (+/-2,77)	2,485	0,014	0,166	1,429
VCM (fl)*	235/45	88,59 (+/-4,29)	86,05 (+/-7,56)	3,157	0,002	0,958	4,13
HCM (pg)*	235/45	29,95 (+/-1,55)	27,96 (+/-2,49)	7,083	0,0001	1,44	2,55
Glucosa (mg/dl)	236/45	158,99 (+/-53,51)	155,06 (+/-67,95)	0,431	0,667	-14,01	21,875
TFG CKD-EPI (ml/min/1,73m ²)*	233/44	63,69 (+/-24,46)	52,87 (+/-28,38)	2,624	0,009	2,704	18,958
Colesterol total (mg/dl)*	230/41	188,01 (+/-40,25)	170,64 (+/-39,96)	2,548	0,011	3,95	30,79
HDL (mg/dl)*	223/42	45,29 (+/-12,65)	44,27 (+/-11,38)	0,488	0,626	-3,104	5,149
LDL (mg/dl)*	223/42	108,03 (+/-32,05)	94,89 (+/-29,72)	2,464	0,014	2,637	23,63
Triglicéridos (mg/dl)*	235/42	193,97 (+/-103,04)	167,89 (+/-96,56)	1,524	0,129	-7,598	59,745
Albuminuria (mg/g)*	171/34	56,24 (+/-47,15)	96,89 (+/-111,37)	-3,476	0,001	-63,705	-17,59
TAS (mmHg)	231/44	127,21 (+/-15,79)	126,83 (+/-16,23)	0,147	0,884	-4,75	5,518
TAD (mmHg)	231/44	72,13 (+/-8,61)	70,89 (+/-10,17)	0,851	0,395	-1,63	4,118
IMC (kg/m ²)	233/43	29,67 (+/-4,86)	29,66 (+/-6,63)	0,013	0,99	-1,68	-1,702

Nota: *Datos de laboratorio no disponibles en todos los pacientes del estudio. Elaborado por: Melissa Báez y Esteban Rosero.

4.7 Análisis de regresión logística binaria entre el ADE y las variables estadísticamente significativas

La hemoglobina, el VCM y el colesterol total fueron los parámetros que se asociaron independientemente con el ADE (tabla 14).

Tabla 14.
Análisis de regresión logística binaria entre el ADE y las variables estadísticamente significativas.

	B	Error estándar	Wald	Sig.	Exp (B)
Hemoglobina (g/dl)	1,312	0,405	10,503	0,001	3,712
VCM (fl)	2,018	0,523	14,876	0,0001	7,520
Colesterol total (mg/dl)	1,612	0,531	9,203	0,002	5,025

Nota: Elaborado por: Melissa Báez y Esteban Rosero.

CAPÍTULO V

5. Discusión

El ADE ha sido estudiado desde la década del sesenta donde se lo relacionó principalmente con la anemia. Este parámetro que casi siempre está disponible en el hemograma de rutina, nunca se lo tomó en cuenta como potencial biomarcador de riesgo hasta el año 2007 en el que Felker y cols reportaron que el ADE es un predictor fuerte e independiente de morbilidad y mortalidad en dos cohortes (n=2 679) de pacientes con insuficiencia cardíaca, independiente de la presencia de anemia.

Desde ese momento se han llevado varios estudios acerca del ADE en el cual lo catalogan como predictor de morbilidad o mortalidad en diferentes patologías especialmente cardiovasculares. En la mayoría de los estudios se planteó la hipótesis de que un valor alto del ADE podría reflejarse como un estado inflamatorio crónico subyacente, lo que significaría mayor riesgo de mortalidad (Ani & Ovbiagele, 2009).

La elevación del valor del ADE es el resultado de la heterogeneidad del volumen eritrocitario y la fragmentación de eritrocitos en la circulación. Los factores que contribuyen a una mayor heterogeneidad del volumen eritrocitario comprenden la deficiencia de hierro, vitamina B12 o folato, la reducción de la vida de los eritrocitos, la alteración de la eritropoyesis y las transfusiones de sangre (Evans & Jehle, 1991).

Además, se ha evidenciado que la inflamación y los niveles de estrés oxidativo altos pueden influir en la eritropoyesis, semivida circulatoria y deformabilidad de los eritrocitos, y así incrementando los valores del ADE (Chiari et al., 1995) (Pierce & Larson, 2005).

El presente estudio tuvo como objetivo el determinar la relación del ADE y las complicaciones microvasculares y macrovasculares en un grupo de pacientes con DM2. El ADE se asoció de manera independiente con la TFG menor a 60 ml/min/1,73m², la hemoglobina, el VCM, la HCM y el colesterol total, en pacientes con diagnóstico de DM2 y complicaciones microvasculares y/o macrovasculares de los pacientes estudiados.

Se encontró que el ADE tuvo relación significativa con la TFG menor a 60 ml/min/1,73m², lo que se cree que pacientes con ERD que no tienen un diagnóstico del mismo, mantienen un ADE incrementado. Datos casi similares se obtuvieron en el estudio de Magri y Fava (2014), en donde se demostró que el ADE está fuertemente asociado a la ND y que el ADE elevado podría ser tratado como un marcador temprano de daño de la función renal.

En un estudio transversal realizado por Lippi et al. (2008), se incluyeron 8,585 pacientes en un periodo de 3 años, los participantes fueron agrupados de acuerdo al ADE en cuartiles. Se observó una fuerte asociación y disminución en la TFG ($p < 0,0001$).

Otras variables examinadas en este estudio fueron la hemoglobina, el VCM y la HCM, factores que según un estudio realizado en Tokio en el año 2014, dichas variables son predictores independientes de ADE elevado (Dai, Konishi, Takagi, Miyauchi, & Daida, 2014).

En cuanto a la variable colesterol, Chabanel et al (1983) estudió la viscoelasticidad y fluidez de la membrana de los eritrocitos tomando en cuenta su contenido lipídico. Para dilucidar la relación entre la estructura de la membrana y la deformabilidad celular, estudiaron las propiedades biofísicas de la membrana eritrocitaria variando el colesterol de membrana ya que era un determinante importante de la deformabilidad celular. Se vio que el área de superficie del hematíe resultante de la carga de colesterol debe conducir a una mayor deformabilidad de toda la célula, ya que se ha demostrado que la incorporación de colesterol en la membrana mejora la unión de ciertas sustancias a la superficie de la membrana externa del hematíe. Cooper et al (1975) demostró que la viscosidad de la membrana de los eritrocitos humanos, aumenta a medida que la relación colesterol/fosfolípido de membrana aumenta. Por el contrario, Shiga et al (1979), informaron en su estudio que la deformabilidad de los glóbulos rojos disminuía cuando la relación colesterol total/plasma aumentaba; hallazgos quizá debidos a una forma celular ya alterada debido al método de estudio usado. En un estudio realizado por Kucera et al (2015) quienes han especulado que un aumento del ADE puede estar asociado con la inflamación de tal manera que se demostró que la disminución del colesterol gracias a las estatinas conduce a una disminución en el valor del ADE.

Al comparar los valores del ADE en pacientes con DM2 con complicaciones microvasculares y macrovasculares, hubo asociación estadísticamente significativa únicamente con la ND. Datos que contrastan en un estudio realizado en Estados Unidos de 2 497 pacientes con diabetes en donde el tercer cuartil (13,2 al 13,9%) y el cuarto cuartil (13,9 al 24,1%) del ADE se asociaron con mayores probabilidades de IAM (OR 2,45 [IC 95% 1,13 - 5,28]), ACV

(OR 2,56 [1,21 – 5,42]) y ND (OR 2,33 [1,42 – 3,82]), pero no existió relación con RD (Malandrino et al., 2012). Al dividir en cuartiles los valores del ADE del presente estudio: primer cuartil de 11,37 al 12,99%, segundo cuartil de 13 al 13,58%, tercer cuartil de 13,59 a 14,40% y cuarto cuartil de 14,41 a 21,5%; se encontró asociación con la ND ($p=0,0001$) y con la neuropatía diabética ($p=0,031$).

En el estudio realizado en el Hospital Universitario del Cairo se evidenció que los niveles altos del ADE se asocian con un mayor riesgo de complicaciones macrovasculares en la DM2 ($p=0,04$) (Sherif, Ramadán, Radwan, Hamdy, & Reda, 2013).

Además, Akin et al. (2013) encontraron que un ADE de $15,1\pm 1,7\%$ se asociaba significativamente con mayor severidad de la EAC. Por otro lado, la HbA1c y el ADE no fueron estadísticamente significativos en este estudio. Lo que en su lugar Veeranna et al. (2012) informaron que el ADE fue significativamente correlacionado con la HbA1c ($p<0,001$). En un estudio realizado por Lee y Pratley (2005) observaron que algunos de los pacientes con adecuado control glucémico (HbA1c alrededor de 7) y con IMC más de 35 kg/m^2 tenían un ADE más alto que aquellos con IMC menor.

Engström et al. (2014), evaluaron el ADE en adultos con predisposición a padecer diabetes mellitus, en donde se realizó un seguimiento durante un largo período de tiempo y se concluyó que los niveles de HbA1c aumentaron consistentemente el ADE.

Tanindi et al. (2012), informaron que valores elevados del ADE se asociaron fuertemente con una TAS alta y TAD baja. En el presente estudio, por el contrario, no hubo asociación estadísticamente significativa entre el ADE y la TAS o TAD.

Los valores del ADE se elevan en condiciones de mayor destrucción de glóbulos rojos o producción ineficaz de éstos. El aumento del ADE puede representar una deficiencia nutricional, depresión de la médula ósea o inflamación crónica. Las citocinas proinflamatorias inhiben la maduración de los eritrocitos inducida por la eritropoyetina (EPO), lo que se refleja en parte por un aumento del ADE. Por lo tanto, el ADE puede servir como un marcador integrador de múltiples procesos patológicos (Dai et al., 2014).

Las limitaciones que presentó este estudio fueron la falta de valores de algunos parámetros de laboratorio en todos los pacientes, no siempre estaba disponible la información sobre factores relacionados con el ADE como deficiencias nutricionales de hierro, ácido fólico, vitamina B12, transfusiones sanguíneas; el universo estudiado fue pequeño, además de que la población vive a más de 2000 metros sobre el nivel del mar y el tratamiento concomitante con estatinas. Sería ideal realizar un estudio de cohorte multicéntrico lo que nos permitirá evaluar mejor el comportamiento del ADE y su asociación.

CAPÍTULO VI

6. Conclusiones

En pacientes con DM2 y complicaciones microvasculares y/o macrovasculares, el ADE se asocia significativamente con la ND, además con la TFG, la hemoglobina, el VCM, la HCM y el colesterol total.

Los pacientes con DM2, que tienen una larga evolución de su enfermedad presentan una o más complicaciones crónicas. En algunos casos se ha evidenciado que debutan con dichas complicaciones debido al estadio preclínico silente que presentan algunos pacientes. Además, la mayoría de pacientes del estudio usan insulinoterapia lo que corrobora la larga progresión de su patología.

Los pacientes con DM2 que tienen colesterol bajo, tienen una alta probabilidad de tener un ADE alterado; con lo cual podrían aumentar el riesgo de ND e HTA, por lo tanto, sería considerado como un predictor de RCV.

8. Recomendaciones

Para futuros estudios se deben realizar con un mayor número de pacientes con DM2 con complicaciones para detectar adecuadamente el papel del ADE. Se recomienda el uso del ADE como parte coadyuvante al control glucémico, ya que un ADE aumentado puede ser señal de que el paciente con DM2 no está controlando su glucemia de manera adecuada.

En la DM2, siendo una enfermedad inflamatoria crónica, debe ser crucial el logro de un estricto control glucémico, ya que se lograría controlar la inflamación de base y el estrés oxidativo concomitante, haciendo que los resultados del ADE se mantengan mucho más en rangos óptimos.

Finalmente, el ADE es un parámetro de información en la práctica clínica diaria y debería estar contemplado dentro del pensum, el estudio minucioso de la biometría hemática.

Referencias bibliográficas

- Abad Pérez, D., Buruceo, J., Calabuig, J., Corbató, A., Cruz, I., Escribano, J., ... González, R. (2010). Protocolos diabetes mellitus tipo 2. In Elsevier Doyma. Retrieved from <http://biblioteca.fesemi.org/handle/11119/28>
- ADA. (2019). Standards of medical care in diabetes. ADA, 42(1), 204. Retrieved from https://care.diabetesjournals.org/content/diacare/suppl/2018/12/17/42.Supplement_1.DC1/DC_42_S1_2019_UPDATED.pdf
- ADA. (2020). Standards of medical care in diabetes. The Journal of Clinical and Applied Research and Education, 43(SUPPL.1), S1–S212. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.2007.s15>
- Akin, F., Köse, N., Ayça, B., Katkat, F., Duran, M., Uysal, O. K., & Arinc, H. (2013). Relation between red cell distribution width and severity of coronary artery disease in patients with acute myocardial infarction. Angiology, 64(8), 592–596. <https://doi.org/10.1177/0003319712461931>
- Al-Kindi, S. G., Refaat, M., Jayyousi, A., Asaad, N., Al Suwaidi, J., & Abi Khalil, C. (2017). Red Cell Distribution Width Is Associated with All-Cause and Cardiovascular Mortality in Patients with Diabetes. BioMed Research International, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/5843702>

- ALAD. (2019). 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.
- Alcaíno, H., Pozo, J., Pavez, M., & Toledo, H. (2016). Ancho de distribución eritrocitaria como potencial biomarcador clínico en enfermedades cardiovasculares. *Revista Medica de Chile*, 144(5), 634–642. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872016000500012>
- Ani, C., & Ovbiagele, B. (2009). Elevated red blood cell distribution width predicts mortality in persons with known stroke. *Journal of the Neurological Sciences*, 277(1–2), 103–108. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2008.10.024>
- Barnett, A. H., Eff, C., Leslie, R. D. G., & Pyke, D. A. (1981). Diabetes in identical twins - A study of 200 pairs. *Diabetologia*, 20(2), 87–93. <https://doi.org/10.1007/BF00262007>
- Bonham, G., & Brock, D. (1985). The relationship of diabetes with race, sex, and obesity. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 41(4), 776–783. Retrieved from <https://doi.org/10.1093/ajcn/41.4.776>
- Bragulat Baur, E., & de la Sierra Iserte, A. (2000). La hipertensión arterial en la diabetes mellitus tipo 2. *Hipertensión y Riesgo Vascular*, 17(6), 272–283. [https://doi.org/10.1016/s1889-1837\(00\)71064-6](https://doi.org/10.1016/s1889-1837(00)71064-6)
- Burgos Martínez, E. A., Ramírez, A. F., & Villamil, E. S. (2017). Modelos predictivos de riesgo cardiovascular. *Revista Cuarzo*, 22(2), 80. <https://doi.org/10.26752/cuarzo.v22.n2.165>

- Cañarte Baque, G. C., Neira Escobar, L. C., Gárate Campoverde, M. B., Samaniego León, L. D., TupacYupanqui Mera, J. C., & Andrade Ponce, S. S. (2019). La diabetes como afectación grave se presenta con complicaciones típicas. *Dominio de Las Ciencias*, 5(1), 160–198. <https://doi.org/10.23857/dc.v5i1.856>
- Cases, A. (2002). Enfermedad macro y microvascular en la diabetes mellitus tipo 2. *Nefrología*, 22(5), 406–411. Retrieved from <https://www.revistanefrologia.com/es-pdf-X0211699502015327>
- Chabanel, A., Flamm, M., Sung, K. L., Lee, M. M., Schachter, D., & Chien, S. (1983). Influence of cholesterol content on red cell membrane viscoelasticity and fluidity. *Biophysical Journal*, 44(2), 171–176. [https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(83\)84288-X](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(83)84288-X)
- Chiari, M. M., Bagnoli, R., De Luca, P., Monti, M., Rampoldi, E., & Cuniatti, E. (1995). Influence of Acute Inflammation on Iron and Nutritional Status Indexes in Older Inpatients. *Journal of the American Geriatrics Society*, 43(7), 767–771. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1995.tb07047.x>
- Contreras et al. (2017). Prevalencia de Dislipidemias en Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2. *Rev INVURNUS*, 12(núm 1), 36–41. Retrieved from https://www.researchgate.net/publication/312167365_Prevalencia_de_Dislipidemias_en_Pacientes_con_Diabetes_Mellitus_Tipo_2
- Cooper, R. A., Arner, E. C., Wiley, J. S., & Shattil, S. J. (1975). Modification of red cell membrane structure by cholesterol-rich lipid dispersions. A model for the primary spur

- cell defect. *The Journal of Clinical Investigation*, 55(1), 115–126.
<https://doi.org/10.1172/JCI107901>
- Cuevas M., A., & Alonso K, R. (2016). DISLIPIDEMIA DIABÉTICA. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 27(2), 152–159. <https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2016.04.004>
- Dai, Y., Konishi, H., Takagi, A., Miyauchi, K., & Daida, H. (2014). Red cell distribution width predicts short- and long-term outcomes of acute congestive heart failure more effectively than hemoglobin. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 8(2), 600–606.
<https://doi.org/10.3892/etm.2014.1755>
- Engström, G., Smith, J. G., Persson, M., Nilsson, P. M., Melander, O., & Hedblad, B. (2014). Red cell distribution width, haemoglobin A1c and incidence of diabetes mellitus. *Journal of Internal Medicine*, 276(2), 174–183. <https://doi.org/10.1111/joim.12188>
- ENSANUT-ECU. (2012). Encuesta Nacional de Salud y Nutrición. Retrieved from https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Estadisticas_Sociales/ENSANUT/MSP_ENSANUT-ECU_06-10-2014.pdf
- Evans, T. C., & Jehle, D. (1991). The red blood cell distribution width. *Journal of Emergency Medicine*, 9(SUPPL. 1), 71–74. [https://doi.org/10.1016/0736-4679\(91\)90592-4](https://doi.org/10.1016/0736-4679(91)90592-4)
- Felker, M., Allen, L., Pocock, S., Shaw, L., McMurray, J., Pfeffer, M., ... Granger, C. (2007). Red Cell Distribution Width as a Novel Prognostic Marker in Heart Failure. Data From the CHARM Program and the Duke Databank. *Journal of the American College of Cardiology*, 50(1), 40–47. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.02.067>

- García, L. (2010). Regulación de la quinasa activada por AMP (AMPK) por glucosa (Instituto de Biomedicina de Valencia). Retrieved from [https://digital.csic.es/bitstream/10261/29797/1/Tesis I García Haro 26.11.2010.pdf](https://digital.csic.es/bitstream/10261/29797/1/Tesis%20I%20García%20Haro%2026.11.2010.pdf)
- Giraldo, S. M., Mendoza, D. M. C., Arias, J. L. R., & Osorio, E. A. (2014). Orígenes fetales de la patología del adulto: La restricción del crecimiento intrauterino como factor de riesgo. *Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología*, 79(6), 546–553. <https://doi.org/10.4067/s0717-75262014000600014>
- Guillén Gonzalez, M. Á. (2002). Diabetes mellitus : cómo se manifiesta , cómo evoluciona y cómo se complica. *Revista Ciencia*, 54–62. Retrieved from https://www.revistaciencia.amc.edu.mx/images/revista/53_3/diabetes_mellitus.pdf
- Hemmingsen, B., Lund, S. S., Gluud, C., Vaag, A., Almdal, T. P., & Wetterslev, J. (2013). Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (11). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008143.pub4>
- Isea, J., Vilorio, J., Ponte, C., & Gómez, J. (2012). Complicaciones macrovasculares de la diabetes mellitus: cardíacas, vasculocerebrales y enfermedad arterial periférica. *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo*, 10(1), 96–110. Retrieved from <https://www.redalyc.org/pdf/3755/375540232013.pdf>
- Jaman, S., Rahman, S., Swarna, R. R., Mahato, J., Miah, M., & Ayshasiddeka, M. (2017). Diabetes and red blood cell parameters. *Annals of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2(1), 001–009. <https://doi.org/10.29328/journal.acem.1001004>

- Klein, R., Klein, B., Moss, S., & Cruickshanks, K. (1994). Relationship of Hyperglycemia to the Long-term Incidence and Progression of Diabetic Retinopathy. *Archives of Internal Medicine*, 154(19), 2169. <https://doi.org/10.1001/archinte.1994.00420190068008>
- Kucera, M., Balaz, D., Kruzliak, P., Ciccocioppo, R., Oravec, S., Rodrigo, L., ... Gaspar, L. (2015). The effects of atorvastatin treatment on the mean platelet volume and red cell distribution width in patients with dyslipoproteinemia and comparison with plasma atherogenicity indicators-A pilot study. *Clinical Biochemistry*, 48(9), 557–561. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2015.02.010>
- Larson, L., & Carpenter, M. (2015). Diabetes and pregnancy. *Medical Management of the Pregnant Patient: A Clinician's Handbook*, 61–78. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-1244-1_4
- Lee, Y. H., & Pratley, R. E. (2005). The evolving role of inflammation in obesity and the metabolic syndrome. *Current Diabetes Reports*, 5(1), 70–75. <https://doi.org/10.1007/s11892-005-0071-7>
- Lippi, G., Targher, G., Montagnana, M., Salvagno, G. L., Zoppini, G., & Guidi, G. C. (2008). Relationship between red blood cell distribution width and kidney function tests in a large cohort of unselected outpatients. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 68(8), 745–748. <https://doi.org/10.1080/00365510802213550>
- López Stewart, G. (2009). Diabetes Mellitus: clasificación, fisiopatología y diagnóstico. *Medwave*, 9(12), 1–6. <https://doi.org/10.5867/medwave.2009.12.4315>

- Magri, C. J., & Fava, S. (2014). Red blood cell distribution width and diabetes-associated complications. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*, 8(1), 13–17. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2013.10.012>
- Malandrino, N., Wu, W. C., Taveira, T. H., Whitlatch, H. B., & Smith, R. J. (2012). Association between red blood cell distribution width and macrovascular and microvascular complications in diabetes. *Diabetologia*, 55(1), 226–235. <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2331-1>
- Mediavilla, J. J. (2009). Retinopatía diabética. *Actualizaciones El Médico*, 30. Retrieved from http://2011.elmedicointeractivo.com/Documentos/doc/RETINOPATIA_DIABETICA.pdf
- Millaruelo Trillo, J. M. (2016). Manejo de la hiperglucemia inducida por fármacos. *FMC Formacion Medica Continuada En Atencion Primaria*, 23(4), 227–230. <https://doi.org/10.1016/j.fmc.2015.10.003>
- Moreno, A., Lozano, M., & Salinas, P. (2013). Diabetic retinopathy. *Nutrición Hospitalaria*, 28(2), 53–56. <https://doi.org/10.2174/157339909787314130>
- Muñoz de Escalona, J. E., Quereda, A., & García, O. (2016). Actualización de la retinopatía diabética para médicos de atención primaria: Hacia una mejora de la medicina telemática. *Semergen*, 42(3), 172–176. <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2015.06.006>
- Olivares Jara, M., Santas Olmeda, E., Miñana Escrivà, G., Palau Sampio, P., Merlos Díaz, P., Sanchis Forés, J., & Núñez Villota, J. (2013). Amplitud de distribución eritrocitaria y

- riesgo de mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda. *Medicina Clinica*, 140(10), 433–438. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2012.09.044>
- OMS. (2016). Mortalidad en Ecuador. Perfiles de Los Países Para La Diabetes, OMS, 1. Retrieved from http://www.who.int/diabetes/country-profiles/ecu_es.pdf
- Organización Mundial de la Salud. (2016). Informe Mundial Sobre la diabetes. Retrieved from <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254649/9789243565255-spa.pdf?sequence=1>
- Organización Mundial de la Salud. (2018). Diabetes. Retrieved January 17, 2020, from <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
- Osuna, M. (2014). Caracterización de la diabetes mellitus tipo 2 y el control metabólico en el paciente hospitalizado. *Acta Médica Colombiana*, 39(4), 344–351. Retrieved from <http://www.scielo.org.co/pdf/amc/v39n4/v39n4a07.pdf>
- Ozgul, G., Seyhan, E. C., Ozgul, M. A., & Gunluoglu, M. Z. (2017). Amplitud de distribución eritrocitaria en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y en sujetos sanos. *Archivos de Bronconeumologia*, 53(3), 107–113. <https://doi.org/10.1016/j.arbr.2016.06.027>
- Palacios, A., Durán, M., & Obregón, O. (2012). Factores de riesgo para el desarrollo de diabetes tipo 2 y síndrome metabólico. *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo*, 10(1), 34–40. Retrieved from <http://ve.scielo.org/pdf/rvdem/v10s1/art06.pdf>

- Pérez, A., & Merenguer, M. (2014). ARTÍCULO DE REVISIÓN Algunas consideraciones sobre la diabetes. *Medisan*, 19(3), 375–390. Retrieved from <http://scielo.sld.cu/pdf/san/v19n3/san11193.pdf>
- Petermann, F., Díaz-Martínez, X., Garrido-Méndez, Á., Leiva, A. M., Martínez, M. A., Salas, C., ... Celis-Morales, C. (2018). Association between type 2 diabetes and physical activity in individuals with family history of diabetes. *Gaceta Sanitaria*, 32(3), 230–235. <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2017.09.008>
- Pierce, C. N., & Larson, D. F. (2005). Inflammatory cytokine inhibition of erythropoiesis in patients implanted with a mechanical circulatory assist device. *Perfusion*, 20(2), 83–90. <https://doi.org/10.1191/0267659105pf793oa>
- Rico Montalvo, J. E. (2018). Enfermedad Renal Diabética. (2). Retrieved from <http://asocolnef.com/wp-content/uploads/2018/03/Capítulo—Nefropatia-Diabetica.pdf>
- Rosas Cabral, A., Viana Rojas, J. A., Prieto Macias, J., Terrones Saldivar, M. del C., Gutierrez Campos, R., Ponce Campos, S. D., & de Lara Castaneda, J. de J. (2016). Relacion entre el ancho de distribucion eritrocitaria (ADE) y la mortalidad a corto plazo en pacientes con syndrome coronario agudo (SCA). *Gaceta Medica de Mexico*, 152(1), 70–77. Retrieved from http://www.anmm.org.mx/GMM/2016/n1/GMM_152_2016_1_070-077.pdf
- Rybertt, T., Azua, E., & Rybertt, F. (2016). Retardo De Crecimiento Intrauterino: Consecuencias a Largo Plazo. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 27(4), 509–513. <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2016.07.010>

- Sherif, H., Ramadán, N., Radwan, M., Hamdy, E., & Reda, R. (2013). Red Cell Distribution Width as a Marker of Inflammation in Type 2 Diabetes Mellitus. *Life Science Journal*, 10(3), 1501–1507. Retrieved from https://www.researchgate.net/publication/285952947_Red_cell_distribution_width_as_a_marker_of_inflammation_in_type_2_diabetes_mellitus
- Shiga, T., Maeda, N., Suda, T., Kon, K., Sekiya, M., & Oka, S. (1979). Rheological and kinetic dysfunctions of the cholesterol-loaded, human erythrocytes. *Biorheology*, 16(4–5), 363–369. <https://doi.org/10.3233/BIR-1979-164-511>
- Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, A. (2004). Complicaciones macrovasculares en la diabetes mellitus tipo 2. *Revista de Endocrinología y Nutrición*, 12, s23–s30. Retrieved from <http://www.medigraphic.com/pdfs/endoc/er-2004/ers041d.pdf>
- Tanindi, A., Topal, F. E., Topal, F., & Celik, B. (2012). Red cell distribution width in patients with prehypertension and hypertension. *Blood Pressure*, 21(3), 177–181. <https://doi.org/10.3109/08037051.2012.645335>
- Terry Leonard, N., & Mendoza Hernández, C. (2017). Importancia del estudio del frotis de sangre periférica en ancianos. *MediSur*, 15(3), 362–382. Retrieved from http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2017000300012&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. (1993). The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term

- Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine*, 329(14), 977–986. <https://doi.org/10.1056/NEJM199309303291401>
- The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. (2016). Factores de riesgo para la diabetes tipo 2 | NIDDK. Retrieved from Factores de riesgo para la diabetes tipo 2 website: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/informacion-de-la-salud/diabetes/informacion-general/factores-riesgo-tipo-2>
- Thorens, B. (2013). Clinical implications of basic research A Toggle for Type 2 Diabetes? *New England Journal of Medicine*, 345(15), 1636–1638. Retrieved from http://www.saegre.org.ar/biblioteca/arbol_bibliografico/junio2006/1636-NEJM-DBT-fisiopatol.pdf
- Van Kimmenade, R. R. J., & Januzzi, J. L. (2012). Red cell distribution width measurement: What role does it have in heart failure? *Revista Espanola de Cardiologia*, 65(7), 593–594. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2012.02.018>
- Veeranna, V., Zalawadiya, S. K., Panaich, S. S., Ramesh, K., & Afonso, L. (2012). The association of red cell distribution width with glycated hemoglobin among healthy adults without diabetes mellitus. *Cardiology (Switzerland)*, 122(2), 129–132. <https://doi.org/10.1159/000339225>
- Yanes Quesada, M. Á., Yanes Quesada, M., Calderín Bouza, R., Cruz Hernández, J., & Brooks Durrutí, J. (2009). Algunas consideraciones sobre la hipertensión arterial en la diabetes mellitus tipo 2. *Revista Cubana de Medicina General Integral*, 25(3), 113–120. Retrieved from <http://scielo.sld.cu/pdf/mgi/v25n3/mgi13309.pdf>

Zhang, J., Zhang, R., Wang, Y., Li, H., Han, Q., Wu, Y., ... Liu, F. (2018). The association between the red cell distribution width and diabetic nephropathy in patients with type-2 diabetes mellitus. *Renal Failure*, 40(1), 590–596.
<https://doi.org/10.1080/0886022X.2018.1532906>