

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR**

**FACULTAD DE MEDICINA**



**ANOMALÍAS ELECTROCARDIOGRÁFICAS POR EL USO DE  
ANTIDIABÉTICOS: GLIBENCLAMIDA, METFORMINA E INSULINA EN  
PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 DEL CENTRO DE SALUD  
NO.- 4 “CHIMBACALLE” DE LA CIUDAD DE QUITO EN EL AÑO 2015**

DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE MÉDICO  
CIRUJANO

**JOSÉ XAVIER LÓPEZ ROSAS**

Director de Tesis: Dr. Francisco Barrera

Tutor Metodológico: Dr. Luis Escobar

QUITO, 2015

## DEDICATORIA

La presente tesis es dedicada a mis padres; Al Dr. José López quién hizo que desde pequeño me intrigue el fascinante mundo de la medicina y quién me ofreció todas las oportunidades para ser quién soy, a la Dra. Mirian Rosas quién me ofreció su amor constante e inolvidable de madre y a ambos por ofrecerme la oportunidad de estudiar en la PUCE, a quien también dedico esta tesis por formarme como médico gracias a sus docentes quienes fueron motivo de nuestro desempeño y nuestra formación, de nuestro criterio médico y de nuestra dedicación y afiliación hacia el paciente dándonos la oportunidad de aprender de conciencia social, así mismo dedico esta tesis a mis compañeros de carrera ya que con quien se transita por un camino durante 6 años es difícil que de un momento al otro elijamos otro sendero de formación, y a quién ha sido una inspiración y un ejemplo a seguir por su amplio conocimiento y su disposición a delegar temas de importancia y debate y preocuparse por los estudiantes bajo su formación al Dr. Francisco Barrera, a quien pido que siga formando excelentes profesionales.

Gracias a todos quienes confiaron y confiarán en mi criterio en el futuro.

José Xavier L.

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco de manera notable a mi madre Mirian quién siempre permaneció a mi lado, viendo cómo iba avanzando y dándome sus consejos para seguir por un mejor sendero en las decisiones difíciles de mi vida, alentándome cuando necesitaba fuerzas y ayudándome a levantar cada vez que necesitaba una mano.

Agradezco a mi padre José por ofrecerme la oportunidad de ir realizando poco a poco cada uno de mis objetivos, y por indicarme que en la vida no hay sueños sino objetivos y que cada uno es realizable con determinación, por hacerme notar que la única fuerza necesaria para la superación es la predisposición que tenemos a superarnos y que todo es posible lograr así se empiece desde cero.

A mi hermana Gabriela por darme su cariño incondicional y regalarme sonrisas mientras me cuidaba, mientras crecía, por regalarme momentos invaluable.

A mi director de tesis el Dr. Francisco Barrera por ayudarme en la formación médica desde las clases de farmacología así como en ABP y por ser un ejemplo a seguir como profesional y como persona, enseñar a una persona el verdadero significado de la medicina y su relación con las personas a quienes muchos solo los aprecian como pacientes y fuente económica de sustento mas no como seres humanos que les aflige un problema el cual un médico puede solucionar, también por la ayuda necesaria prestada para culminar esta tesis.

A mi tutor metodológico el Dr. Luis Escobar por prestarme su ayuda para el desarrollo de la metodología de este tema de tesis así también por sus enseñanzas durante mi primer nivel de formación y como tutor en el ABP.

José Xavier L.

## INDICE DE CONTENIDO

1.- CAPITULO I.....	1
1.1. INTRODUCCIÓN.....	1
2.- CAPITULO II: MARCO TEÓRICO.....	3
2.1 DIABETES.....	3
2.1.1 CLASIFICACIÓN.....	3
2.1.2 EPIDEMIOLOGÍA.....	5
2.1.3 FISIOPATOLOGÍA DE LA DIABETES MELLITUS II.....	8
2.1.4 DIAGNÓSTICO.....	16
2.1.5 COMPLICACIONES DE LA DM2.....	18
2.1.6 FÁRMACOS ANTIDIABÉTICOS.....	22
2.2 ELECTROCARDIOGRAMA.....	28
2.2.1 Interpretación del Electrocardiograma.....	29
2.2.2 ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRÁFICAS.....	31
2.2.3 El Electrocardiograma en el Paciente con DM2.....	40
3. CAPÍTULO III: MATERIALES Y MÉTODOS.....	41
3.1. JUSTIFICACIÓN.....	41
3.2. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....	42
3.3. HIPÓTESIS.....	42
3.4. OBJETIVOS.....	42
3.4.1. Principal:.....	42
3.4.2. Específicos:.....	42

3.5. METODOLOGÍA .....	43
3.5.1. Operacionalización de variables del estudio.....	43
3.5.2. Muestra .....	46
3.5.3. Universo: .....	46
3.5.4. Tipo de estudio.....	47
Se realizó un estudio descriptivo, analítico transversal de cohorte y lineal de proporciones. ....	47
3.5.5. Variables .....	47
3.5.6. Procedimientos de recolección de información.....	47
3.5.7. Procedimientos de diagnóstico e intervención .....	47
3.5.8. Plan de análisis de datos. ....	48
3.6. ASPECTOS BIOÉTICOS .....	48
3.7. ASPECTOS ADMINISTRATIVOS .....	49
3.7.1. Recursos necesarios .....	49
4. CAPÍTULO IV: RESULTADOS.....	50
5. CAPITULO V: DISCUSIÓN.....	71
6. CAPÍTULO VI CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....	78
6.1 CONCLUSIONES.....	78
6.2 RECOMENDACIONES.....	79
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	80

## INDICE DE TABLAS

TABLA 1: CRITERIOS DE SINDROME METABOLICO.....	11
TABLA 2: TEJIDO GRASO CON SUS ADIPOCINAS Y RECEPTORES.....	13
TABLA 3: GENES IDENTIFICADOS AL DESARROLLO DE LA DM2 .....	15
TABLA 4: CRIBADO PARA LA DETECCIÓN OPORTUNA DE DM2.....	17
TABLA 5: COMPLICACIONES CRÓNICAS DE LA DM2.....	18
TABLA 6: FÁRMACOS ANTIDIABETICOS.....	23
TABLA 7: TIPOS DE INSULINAS.....	24
TABLA 8: VARIABLES .....	43
TABLA 9: PACIENTES CON DM2 CATEGORIZADO POR SEXO.....	50
TABLA 10: DISTRIBUCIÓN POR GRUPO HETAREO .....	51
TABLA 11: DISTRIBUCIÓN DE TIEMPO DE ENFERMEDAD POR ASOCIACIÓN DE GRUPOS ...	52
TABLA 12: TABLA DE FRECUENCIA DE VARIABLE FARMACOLÓGICA POR NÚMERO DE PACIENTES.....	52
TABLA 14: TABLA DE COMPARACIÓN DE SULFONILUREAS Y ALTERACIÓN DEL EKG.....	56
TABLA 15: ANOMALÍAS ELECTROCARDIOGRÁFICAS FRECUENTES CON SULFONILUREAS...	57
TABLA 16: TABLA DE COMPARACIÓN DE METFORMINA Y ALTERACIÓN DEL EKG .....	58
TABLA 17: ANOMALÍAS ELECTROCARDIOGRÁFICAS FRECUENTES CON METFORMINA .....	59
TABLA 18: TABLA DE COMPARACIÓN DE METFORMINA MAS INSULINA Y ALTERACIÓN DEL EKG .....	60
TABLA 19: ANOMALÍAS ELECTROCARDIOGRÁFICAS FRECUENTES CON METFORMINA + INSULINA .....	62
TABLA 20: TABLA DE COMPARACIÓN DE INSULINA Y ALTERACIÓN DEL EKG .....	63
TABLA 21: ANOMALÍAS ELECTROCARDIOGRÁFICAS FRECUENTES CON INSULINA.....	64
TABLA 22: ANÁLISIS GRUPO DE EDAD Y ALTERACIÓN EN EL EKG .....	65
TABLA 23: ANALISIS DE TENDENCIA LINEAL EN PROPORCIONES DE LA EDAD Y EL DESARROLLO DE ANOMALIAS EN EL EKG .....	65
TABLA 24: ANÁLISIS GRUPO DE TIEMPO DE ENFERMEDAD Y ALTERACIÓN EN EL EKG.....	66

TABLA 25: ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRÁFICAS SEGÚN ANTIDIABÉTICO UTILIZADO .....	67
TABLA 26: TABLA DE ANALISIS LINEAL DE ALTERACIÓN DEL EKG Y FÁRMACOS.....	68
TABLA 27: ANÁLISIS MULTIVARIAL DE FÁRMACO, GRUPO DE EDAD Y ALTERACION ELECTROGRÁFICA .....	69
TABLA 28: ANÁLISIS MULTIVARIAL DE GRUPO FARMACOLÓGICO, TIEMPO DE ENFERMEDAD Y ALTERACIÓN DEL EKG.....	70

### INDICE DE ILUSTRACIONES

ILUSTRACIÓN 1: TAQUICARDIA SINUSAL EN EL EKG .....	32
ILUSTRACIÓN 2: BRADIACARDIA SINUSAL.....	32
ILUSTRACIÓN 3: FIBRILACIÓN AURICULAR EN EL EKG.....	33
ILUSTRACIÓN 4: FLUTTER AURICULAR EN EL EKG .....	33
ILUSTRACIÓN 5: TAQUICARDIA SUPRAVENTRICULAR EN EL EKG .....	34
ILUSTRACIÓN 6: EXTRASISTOLES SUPRAVENTRICULARES.....	34
ILUSTRACIÓN 7: TAQUICARDIA VENTRICULAR.....	34
ILUSTRACIÓN 8: EXTRASISTOLE VENTRICULAR EN EL EKG.....	35
ILUSTRACIÓN 9: ONDA P PULMONALE POR CRECIMIENTO AURICULAR DERECHO .....	35
ILUSTRACIÓN 10: ONDA P MITRALE POR CRECIMIENTO AURICULAR IZQUIERDO .....	35
ILUSTRACIÓN 11: HIPERTORFIA VENTRICULAR DERECHA EN EL EKG .....	36
ILUSTRACIÓN 12: HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA EN EL EKG.....	36
ILUSTRACIÓN 13: ONDA T ISQUEMIA SUBENDOCARDICA EN EL EKG.....	37
ILUSTRACIÓN 14: LESIÓN SUBENDOCARDICA CON INFRANIVEL DEL ST.....	37
ILUSTRACIÓN 15: LESION SUBEPICARDICA CON ELEVACIÓN DEL ST .....	38
ILUSTRACIÓN 16: ONDA Q DE INFARTO EN EL EKG.....	38
ILUSTRACIÓN 17: BLOQUEO AURICULO VENTRICULAR EN EL EKG.....	39
ILUSTRACIÓN 18: BLOQUEO DE RAMA DERECHA .....	39
ILUSTRACIÓN 19: BLOQUEO DE RAMA IZQUIERDA.....	39
ILUSTRACIÓN 20: GRÁFICO DE BARRAS DE NÚMERO DE PACIENTES Y SU FRECUENCIA ....	51

ILUSTRACIÓN 21: GRÁFICO DE DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES DE ACUERDO A LA MEDICACIÓN .....	53
ILUSTRACIÓN 22: GRÁFICO DE PROPORCIÓN DE LA MUESTRA CON ALTERACIÓN Y SIN ALTERACIÓN DEL ELECTROCARDIOGRAMA .....	53
ILUSTRACIÓN 23: FRECUENCIA DE CASOS CON ANOMALÍAS ELECTROCARDIOGRÁFICAS Y SU ALTERACIÓN.....	55

## **RESUMEN:**

La DM2 es una enfermedad crónica no transmisible. Se ha promovido que existen fármacos más seguros como la Metformina que no se relaciona con mayor riesgo cardiovascular, así como existen estudios que demuestran que Glibenclamida se ha asociado a mayor riesgo cardiovascular y que por ende se desaconseja su uso, y la insulina que no se asociado ni a mayor ni a menor riesgo de sufrir complicaciones cardiovasculares

**Objetivo:** Relacionar las anomalías electrocardiográficas en pacientes con DM2 por el uso de Glibenclamida, Metformina e Insulina en el Centro de Salud No.4 de la ciudad de Quito en 2015

**Metodología:** Se realizó un estudio múltiple: descriptivo, de cohorte, y análisis tangencial lineal con las distintas variables como edad, Sexo, tiempo de enfermedad y las anomalías electrocardiográficas donde se revisaron 28 alteraciones. Se tomó como muestra el universo del Centro de Salud #4 de Quito que cuenta con 406 personas con DM2. El análisis se realizó con IBM Statistics SPSS 22, EPI INFO 7 y EPI INFO 6.

**Resultados:** Se comprueba la hipótesis al enmarcar 3 o más variables, en este caso utilizando un grupo farmacológico y asociando la alteración del EKG con tiempo de enfermedad o edad con un valor p 0.00. Se describió que el mayor riesgo por ratio es el uso de insulina.

**Conclusión:** El uso de insulina se asoció a mayor alteración del EKG, con un ratio de 2, sin embargo para disminuir el sesgo de muestra, se aconsejaría realizar un estudio más grande con un universo representado por pacientes con uso exclusivo de Insulina.

## 1.- CAPITULO I

### 1.1. INTRODUCCIÓN

Al paso del tiempo los países en vías de desarrollo adquieren ciertas características occidentales, en un proceso conocido como occidentalización de la cultura, esto impacta de manera notable a la adquisición de nuevos estilos de vida que predisponen a la Obesidad, al Sedentarismo, y al mal hábito higiénico-dietético con ingesta de alto contenido energético y grasas saturadas.

Al adquirir estos estilos de vida, la población se ve afectada por enfermedades de tipo crónico no transmisibles como en este caso la Diabetes Tipo II.

En América Latina existe alrededor de 15 millones de personas con Diabetes tipo II y esta cifra llegará a 20 millones en 10 años, mucho más de lo esperado por el simple incremento poblacional, (1) lo mencionado implica que existen otros factores relacionados que hacen que una enfermedad crónica no transmisible se convierta en un importante problema de salud con una elevada morbi-mortalidad.

La Diabetes Mellitus pertenece a un grupo de enfermedades metabólicas y es consecuencia de la deficiencia en el efecto de la insulina, causada por una alteración en la función endocrina del páncreas o por la alteración en los tejidos efectores, que pierden su sensibilidad a la insulina.(2)(3)

Tomando en consideración los malos hábitos alimenticios, con alimentos que reportan alto contenido de azúcar o alto contenido de grasa, y cuya proporción al comer es mayor por llegar a la satisfacción más que a sensación de llenura y bienestar; así mismo la predisposición de las personas a llevar un estilo de vida sedentario, y las facilidades urbanas de movilización, han destinado que la población tenga menor gasto energético al realizar todas sus obligaciones, una gran cantidad de energía no gastada hace que esta energía se utilice como reserva para uso futuro en caso de escases de la misma, en forma de tejido graso, que al aumentar en mayor cantidad generalmente en la zona central del cuerpo conlleva a sobrepeso y obesidad, así mismo el tejido graso dispone de varias hormonas a relatarse más adelante en este trabajo, que predisponen a insulino resistencia

por lo tanto, si persiste a un proceso de pre-diabetes y luego diabetes, también conllevará junto con la ingesta rica en calorías, a una dislipidemia general, alterando de tal manera la homeostasis corporal y cumpliendo criterios para un conjunto de patologías asociadas bajo el nombre de Síndrome Metabólico, predisponiendo de tal manera a un incremento en la morbilidad y mortalidad por enfermedad crónica no transmisible.

Siendo la prevalencia de la enfermedad significativa, se han desarrollado numerosos fármacos que tratan de frenar el progreso de la enfermedad, y al existir tantas opciones terapéuticas lo lógico es que una sobrepase a otra en beneficio así como que una delimite mayores complicaciones por su uso.

Determinando que la principal causa de mortalidad en el paciente con diabetes tipo II son las alteraciones cardiovasculares se han realizado varios estudios de control de las drogas anti-diabéticas, midiendo la seguridad de las mismas.

Una forma de anticipar y determinar alteraciones cardiovasculares ya existentes es con ayuda diagnóstica del electrocardiograma.

El electrocardiograma es un medio diagnóstico de alta ayuda, el cual trata de registrar la actividad eléctrica del corazón, denotando que las enfermedades cardíacas y ciertas otras patologías producen cambios en la actividad eléctrica del corazón y que por ello se traza de una forma diferente obteniendo patrón característico a la lectura del examen.

El propósito de este proyecto es investigar las anomalías electrocardiográficas de entre los pacientes que se encuentran en tratamiento farmacológico con las drogas más usadas como son la Glibenclamida, la Metformina y la Insulina, realizando una comparación entre las mismas y de esta forma delimitar el beneficio o aconsejar el cambio de medicación en pacientes que necesitan tener un control previo a que sucedan complicaciones de tipo cardiovascular.

## 2.- CAPITULO II: MARCO TEÓRICO

### 2.1 DIABETES

La definición sencilla promocionada por la OMS es:

“Enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no produce insulina suficiente o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce”.(4)

Esta definición traduciría fisiopatológicamente en que obviamente existirá un aumento del nivel de glucosa en sangre lo que se definiría como hiperglicemia.

Este aumento de la glicemia cuando sobrepasa el sistema homeostático del cuerpo y se genera hiperglicemia durante un periodo considerable de tiempo, es decir, al volverse crónica se manifiesta en daño en varios órganos del cuerpo afectando principalmente el riñón, los ojos, corazón, vasos sanguíneos de distinto tamaño y a los nervios.(2)

De esta manera es que la enfermedad ha incrementado notablemente la morbilidad de la población ya que al ser una de las principales enfermedades prevalentes en la edad adulta genera comorbilidades asociadas.

Así mismo este daño crónico puede generar alteraciones de mayor impacto como a nivel vascular y cardiaco, siendo consecuente la mortalidad por efecto de lo mencionado.

#### 2.1.1 CLASIFICACIÓN

Entendiendo a la diabetes como una enfermedad crónica multifactorial, es obvio pensar que el desarrollo del estudio de la enfermedad incluye distintos subtipos que se deberán analizar de manera distinta por su repercusión en tratamiento, prevención, y en estudio.

La ADA (American Diabetic Association)(5) que se ha encargado del estudio de la Diabetes con consensos entre varios expertos en el tema propone la siguiente clasificación etiológica:

**I. Diabetes tipo I:**

Se caracteriza por destrucción de la célula beta que generalmente hace que exista una deficiencia total de insulina, esta clase de diabetes a su vez puede ser de dos tipos:

- Idiopática
- Autoinmune

**II. Diabetes tipo II:**

Es el tipo de diabetes con mayor prevalencia, y que al ser de carácter crónico puede ir desde la insulino resistencia a un déficit secretor de la célula B.

**III. Diabetes gestacional:**

Diabetes que se presenta por primera vez en el embarazo, lo cual implica que las mujeres con diabetes conocida no podrían entrar en esta clasificación y que genera un riesgo aumentado de complicaciones obstétricas.

**IV. Tipos específicos de diabetes y asociaciones:**

a) Anomalías genéticas de la capacidad secretora de la célula B

Diabetes que se caracteriza porque en estudios han determinado la anomalía genética y su secuencia especificando el locus y la proteína alterada.

- 1.- Diabetes juvenil de inicio en la Madurez también llamada MODY y sus subtipos
- 2.- Mutación del ADN mitocondrial
- 3.- Diabetes tipo LADA (Late Autoimmune Diabetes of Adults)

b) Anomalías genéticas de la acción de la insulina

- 1.- Resistencia a la insulina Tipo A
- 2.- Diabetes lipoatrófica
- 3.- Leprechaunismo
- 4.- otros

c) Por enfermedades del páncreas exocrino:

- 1.- Pancreatitis por diversas causas
- 2.- Pancreatectomía
- 3.- Hemocromatosis

- d) Asociada a patologías endócrinas: Cushing, Acromegalia, Feocromocitoma
- e) Diabetes inducida por medicamentos: vacor, pentamidina, ácido nicotínico, glucocorticoides, hormona tiroidea
- f) Por infecciones: Rubeola congénita, citomegalovirus, otros.(6)

*Tomado de Farreras y Rozman, Medicina Interna, Ed 17*

La clasificación etiológica indica que el desarrollo de la diabetes es multifactorial, y que existen varios subtipos y predisposiciones a presentar la enfermedad, lo cual implica que hay tipos de diabetes que se deberán presentar en mayor proporción que otras.

## **2.1.2 EPIDEMIOLOGÍA**

### **2.1.2.1 En el Mundo**

La prevalencia mundial estimada se cifra en 151 millones de personas en el año 2000, de 285 millones en el 2010 (6,6% de la población adulta del mundo) y de 438 millones en el 2030 (7,8% de la población adulta).(6)

Esta alta prevalencia determina que los factores de riesgo asociados a diabetes también han incrementado en prevalencia, con lo que se puede deducir que no es el aumento poblacional lo que infiere en el aumento de prevalencia de la enfermedad sino que el cambio en el estilo de vida, lo que incluye una dieta alta en grasas y carbohidratos y la disminución en la actividad física, el tabaquismo y el alcoholismo.

Aumenta claramente con la edad, desde un 0,2% en sujetos menores de 20 años a más del 21% en mayores de 60 años.(6)

Al observar los datos antes mencionados se aclara que la diabetes tipo II, es decir la diabetes del adulto que abarca el 90 al 95% de la etiología de la enfermedad, determinando de esta forma que la presentación clásica de la enfermedad sucede en la etapa adulta, lo que deduciría el carácter crónico y a su vez multifactorial ya que al no ser exclusiva del adulto la etiopatogenia de la enfermedad supone variación entre los distintos tipos y subtipos de Diabetes.

En la distribución por edades, el grupo de 40 a 59 años tiene en la actualidad el mayor número de personas con diabetes, unos 132 millones.(6)

Acorde a la estimación que realizó la OMS en 2012 alrededor de 1,5 millones de personas fallecieron por hiperglicemia en ayunas, lo que determina que el problema de la diabetes como se mencionó anteriormente es la hiperglicemia crónica, de esta manera se consideró que la enfermedad representa la octava causa de muerte en países industrializados.(4)

La Diabetes Mellitus II se considera la que se presenta en mayor porcentaje en relación con los otros tipos mencionados anteriormente. Supone que cerca de 90% de las personas que padecen la enfermedad la presentan.

Se deduce por curvas de sobrevivencia que en los individuos mayores de 20 años la enfermedad tendrá un incremento a 5 años como estimación en los que se incrementará la prevalencia de manera notable ya que se estima que pasará del 7,8% al 10% en Italia, del 7,6% al 8,9% en EE. UU., del 2,2% al 3,4% en China y del 8,1% al 12,3% en México.(7)

#### 2.1.2.2 En Latinoamérica

América Latina al ser un concepto étnico-geográfico dispone a la agrupación de varios países cuya característica mediada en el siglo XIX fue que existan alguno de los tres tipos de lenguas neolatinas, que serían el Francés, el español y el portugués, mediada esta introducción en el presente Latinoamérica se encuentra formada por veinte y uno países como Argentina, Brasil, Ecuador, Colombia, Perú, Bolivia, etc.

Acorde a la ALAD existen cerca de 500 millones de personas, con un incremento poblacional del 14% al 2020,(1) pero como se advirtió antes no solo es el incremento poblacional el que influye en el aumento de la prevalencia de la enfermedad.

El cambio demográfico que genera la migración de población rural hacia la urbana, aumenta la población en sectores con características occidentales de vida, lo que explica poblaciones indígenas en áreas urbanas con desarrollo de enfermedades crónicas de carácter metabólico, aunque se estima que cerca del 30 al 40% de la población en

regiones andinas todavía habitan en sectores rurales, esto tiende a disminuir el margen de prevalencia de la enfermedad en países andinos.(1)

La prevalencia de la Diabetes Tipo II en zonas urbanas oscila entre 7 y 8%, mientras en las zonas rurales es apenas del 1 al 2%.(8)

Dado que el incremento de sobrevida en las personas que tienen más de 60 años ha sido notable, se han diagnosticado aún mayor casos de Diabetes Tipo II ya que casi la mitad de las personas con la enfermedad no saben que la tienen, y que su diagnóstico se presenta generalmente después de los 50 años. Lo mencionado hace que se ralentice más un diagnóstico certero, un tratamiento higiénico dietético adecuado y un tratamiento médico acorde a cada paciente, así mismo significa que el transcurso de la enfermedad y la hiperglicemia asociada ya marcó daño en órgano diana, lo que se demuestra con estudios de prevalencia de enfermedad de los sistemas y órganos mencionados en la introducción a la primera visita médica que realiza el paciente; estos estudios demuestran que existía ya la afectación con una prevalencia de retinopatía diabética que se encuentra entre el 16 al 21%, la de nefropatía diabética entre el 12 al 23% y la de neuropatía entre 25 y 40%.(9)

### 2.1.2.3 En el Ecuador

En el Ecuador faltan estudios epidemiológicos y curvas de sobrevida de la enfermedad, no existe una prevalencia documentada cierta de la patología, sin embargo el Instituto Nacional de Estadísticas y encuestas al año 2013 que fue la primera causa de muerte con 4.695 fallecidos, siendo las mujeres las principales afectadas con una estadística de 2.538 casos.(10)

El INEC muestra que actualmente hay 16.349.587 ecuatorianos hasta octubre de 2015, lo cual sugiere que la Diabetes Mellitus tipo II tiene una mortalidad de 0,028% en el Ecuador, lo cual está por debajo de los países desarrollados, aunque habría que tomar en consideración que Ecuador es un país pequeño con una población limitada.(10)

También en la misma base de datos, el REDATAM del INEC , se puede observar mediante códigos CIE-10 la cantidad de egresos hospitalarios por patologías, la Diabetes Mellitus II

es responsable del 1.3% de egresos hospitalarios, que es el porcentaje acumulado representado por 9134 casos de diabetes Mellitus II y 7118 casos de diabetes Mellitus no especificada, es oportuno nombrar que el porcentaje mencionado puede tener variación debido a que es poco el tiempo en que lleva implementado como normativa el uso de la codificación CIE-10. (10)(9)(11)(12)

### **2.1.3 FISIOPATOLOGÍA DE LA DIABETES MELLITUS II**

Ya mencionado anteriormente la clasificación propuesta por la ADA, se concluyó en que son distintos tipos de la enfermedad que se clasificaron por su etiopatogenia generalmente se la puede dividir en dos presentaciones fisiopatológicas distintas:

- a) La Diabetes tipo 1, que estudiaría a la enfermedad desde un punto de vista autoinmune que generará destrucción inmunológica de la célula b pancreática.
- b) La diabetes Mellitus II, que se encargará del estudio de la enfermedad que no tiene asociación a procesos autoinmunes y que generarán interacción inmunológica. (6)

Ya que el proyecto de tesis abarca la población con Diabetes Mellitus II, se tomará solo a la segunda presentación etiopatogénica para su descripción.

Al denominar que el efecto principal de la Diabetes Mellitus II es la hiperglicemia, se deben observar los factores que sobrepasan la homeostasis del cuerpo en sí, por lo tanto se deberá establecer los factores que regulan la glicemia y como interactúa la insulina en la regulación de la glucosa.

Principalmente la insulina y el glucagón son los responsables del control de la glucosa, ambas hormonas son secretadas por el páncreas, en las células alfa el glucagón y en las beta la insulina; las acciones de ambas hormonas son antagónicas entre ellas.(13)

La insulina principalmente actúa a nivel de tejido graso, muscular y en el hígado, llevando a cabo efectos anabólicos que culminan con la reserva de glucosa en forma de glucógeno o bien realizando procesos de fosforilación y oxidación con su consecuente utilización.

El glucagón actúa junto al cortisol realizando glucogenólisis o gluconeogénesis, el daño causado a la célula beta del páncreas o a la insulino resistencia determinará un aumento del efecto del glucagón que determinaría aumento de glucosa, por lo tanto hiperglicemia.(14)

Este sistema antagónico está regulado por el porcentaje de células en los islotes, ya que el 60% de los islotes son de células beta es notable deducir que habrá más insulina, en cambio las células alfa responsables de la secreción de glucagón se encuentran en un 25%.(13)

La insulina es una hormona producto de varias transformaciones químico-biológicas, la primera sucede en el retículo endoplasmático rugoso de la célula donde se encuentra como preproinsulina, en ese momento sufre proceso sulfurativo y la cadena polipeptídica que posee se pliega, este proceso realizado en microvesículas que se encuentran en cisternas del retículo endoplasmático, de esta forma se queda como proinsulina, que se encuentra en gránulos de secreción en el aparato de Golgi de la célula.

Esta proinsulina es atacada por varias enzimas proteolíticas que hacen que se subdivide en péptido C, insulina y queden fragmentos de proinsulina.(13)

Dado que la insulina es una hormona, tiene influencia de varios sistemas y diversas sustancias los cuales regulan su secreción, aunque su liberación es propiamente influenciada por los niveles de glicemia.

Las proteínas en forma de aminoácidos, las grasas y la activación del sistema simpático pero a niveles de receptor B2 adrenérgicos son estimulantes de la secreción de insulina, mientras que la activación de los receptores alfa adrenérgicos antagonizan la liberación de insulina.(13)

Mediante el transporte de la glucosa y fructosa a la célula B pancreática por medio de proteínas tipo GLUT, en este caso la GLUT-2, el cual se encuentra en el intestino delgado, en el hígado y en la misma célula pancreática, la glucosa al alcanzar un umbral en el transporte facilitado el cual delimita la cantidad de insulina que se liberará.(2)

Así mismo este transportador de glucosa podrá interactuar en dos direcciones tanto el ingreso a la célula B pancreática como el transporte hacia el hígado donde se podrá transformar la glucosa en forma de almacenamiento es decir glucógeno.

Recordando bioquímicamente las variaciones entre la glucosa y fructosa son mínimas ya que estructuralmente son similares, y su disposición del radical hidroxilo es quién le otorga la diferencia, se puede entender que la fructosa también aunque mínimamente podrá ser transportada por este tipo de GLUT, mientras que el GLUT 5 es el específico de la fructosa y se expresa en el intestino delgado, sin embargo a diferencia del GLUT 2 este solo podrá servir para la fructosa.(2)

La glucosa 6-fosfato es la encargada dentro de la célula pancreática de fosforilar a la glucosa, llevando a cabo la glucólisis, que mediante procesos de oxidación llevarán a que se consiga energía mediante la relación de ATP en el citoplasma.

Biológicamente para la exocitosis de la insulina se deberán cerrar los canales de potasio que son dependientes de ATP el cual se obtuvo mediante la glucólisis, después esta despolarización por el ion  $K^+$  hará que la membrana abra canales de  $Ca^{++}$ , lo mencionado hará que ingrese calcio al citosol y después como se había mencionado la vesícula con la insulina se fusionará con la membrana de la célula pancreática y por exocitosis se liberará la insulina, así como el péptido C y la proinsulina.

Dentro del estudio fisiopatológico de la Diabetes Mellitus II hay que demarcar que siendo la enfermedad de origen multifactorial, no solo entra dentro de esta categoría la Diabetes del Adulto ya que también existe la Diabetes tipo MODY y sus variantes, la Diabetes Mellitus II por lo tanto tendrá diferente etiopatogenia que la tipo MODY, otra forma de entenderlo es subclasificando la fisiopatología de la diabetes asociada o no a obesidad.(6)

Delimitando que la diabetes y la obesidad forman parte del síndrome metabólico, se podría delimitar que todos los componentes del síndrome llevarán a cabo algún papel importante en la patogenia de la enfermedad.

**Tabla 1: CRITERIOS DE SINDROME METABOLICO**

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL SÍNDROME METABÓLICO SEGÚN EL NCEP-ATP III Y LA IDF NCEP-ATP III, 2001 International Diabetes Federation (IDF), 2005.	
NCEP-ATP III año 2001	IDF NCEP-ATP III año 2005
3 o más de los siguientes criterios:	Presencia de obesidad central que se define como un perímetro abdominal mayor o igual a 94cm en varones y mayor o igual a 80cm en las mujeres
1. Perímetro abdominal mayor o igual a 102 cm en varones y mayor o igual a 88 cm en mujeres	1.- Presión arterial mayor o igual 130/85mmhg
2. Triglicéridos mayor o igual a 150 mg/dL	2.- Triglicéridos mayor o igual a 150 mg/dL o en tratamiento
3. Glucosa plasmática basal entre 100 y 125 mg/Dl	3.- Colesterol HDL < 40 mg/dl en varones y < 50 mg/dl en mujeres
4. Colesterol HDL < 40 mg/dl en varones y < 50 mg/dl en mujeres	4.- Glucosa plasmática basal mayor o igual a 100mg/dL o Diabetes Mellitus II
5. Presión arterial mayor o igual 130/85mmhg	

Elaborada por José X. López. Ecuador, 2015.

Al ser la enfermedad crónica se podrá entender que para el desarrollo de la diabetes propiamente dicha se deberá sobrepasar la resistencia insulínica, lo cual es posible por el envejecimiento, el aumento de peso y por sedentarismo.(6)

De la forma antes mencionada se explica el proceso en el cual se logra compensar la resistencia a la insulina mediante hiperinsulinismo, lo que significaría que todavía se podría mantener los niveles glicémicos en parámetros normales, después la insulino resistencia no se podrá compensar lo que significaría que aparecería hiperglicemia primero de característica post-prandial y luego en ayunas.(2)

Al mencionar la insulino resistencia hay que tener claro el papel que tiene el adipocito en su generación y preservación, desde un principio se dedujo que la función del mismo era el almacenamiento de energía en forma de triglicéridos, ahora se puede diferenciar varias sustancias que son secretadas o interactúan de manera notable en el adipocito.

Si se diferencian entre las distintas sustancias que se generan a partir de los adipocitos en este caso denominadas adipocinas y los receptores que hay en el tejido graso se podría establecer que el tejido adiposo es una diana sensible al mecanismo inflamatorio crónico que genera el sobrepeso y el aumento del perímetro abdominal.(15)

**Tabla 2: TEJIDO GRASO CON SUS ADIPOCINAS Y RECEPTORES**

TEJIDO GRASO CON SUS ADIPOCINAS Y RECEPTORES	
ADIPOCINAS	RECEPTORES
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adiponectina</li> <li>• Leptina</li> <li>• Resistina</li> <li>• Estrógenos</li> <li>• Adipsina</li> <li>• IL-6</li> <li>• PCR</li> <li>• Haptoglobina</li> <li>• Lipoproteína Lipasa</li> <li>• Angiotensinógeno</li> <li>• Factor de crecimiento endotelial Vascular</li> <li>• Factor de crecimiento transformante beta (TGF-B)</li> <li>• Prostaglandinas</li> <li>• Aromatasa</li> <li>• Inhibidor del Activador del Plasminógeno(PAI-1)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insulina</li> <li>• Glucagón</li> <li>• Gastrina</li> <li>• GLP-1</li> <li>• PPAR-gamma</li> <li>• Angiotensina I y II</li> <li>• Estrógenos y progesterona</li> <li>• Andrógenos</li> <li>• Glucocorticoides</li> <li>• RBP-4</li> </ul>
Tomado de: Manzur F, Ciro A, Norma A. Adipocitos, obesidad visceral, inflamación y enfermedad cardiovascular. Rev Colomb Cardiología (16)	
Elaborado por José X. López	

Determinando la capacidad del adipocito para producir y ser receptor de varias sustancias, es obvio que es un tejido de importancia y que no es de menos estimar que dicho tejido podría manejar la insulino resistencia, mencionando que al ser reservorio de ácidos grasos

en forma de triglicéridos podría sobrepasar su capacidad de almacenamiento, momento en el cual el tejido graso sufre hipertrofia e hiperplasia, aunque llevando a tal hipertrofia y sobrepasando la misma los ácidos grasos ya no pueden almacenarse en el adipocito y migran a estructuras que en condiciones homeostáticas no lo hacen como son al tejido muscular y al hígado.(17)

La migración de dichos ácidos grasos, hace que a nivel muscular no pueda interactuar la insulina como dicho órgano es casi el principal órgano blanco de la misma se crea insulino resistencia a nivel musculoesquelético.

En el Hígado se sostiene una hiperglicemia durante el día por medio de un aumento de gluconeogénesis y así mismo de glucogenólisis lo cual podría deberse a una disregulación entre la insulina y el glucagón.(17)

Los pacientes con insulino resistencia pueden o no desarrollar a la DM2, ya que como se ha mencionado anteriormente existen alteraciones genéticas que predisponen al desarrollo del daño de la célula B pancreática y al desarrollo subsecuente de la DM2.

En la actualidad con el aumento de desarrollo conceptual a nivel biológico y genético se han podido determinar varios genes responsables del desarrollo de la DM2 mediante estudios en polimorfismo genético con una observación amplia del genoma humano.(6)

**Tabla 3: GENES IDENTIFICADOS AL DESARROLLO DE LA DM2**

GENES IDENTIFICADOS AL DESARROLLO DE LA DM2
<ul style="list-style-type: none"><li>• CdKAL1</li><li>• CdKN2A</li><li>• CdKN2B</li><li>• HHEX</li><li>• IGF2BP2</li><li>• WFS1</li><li>• MTNR1B</li><li>• IRS1SLC30A8</li><li>• PPARg</li><li>• KCNJ11</li><li>• TCF7L2.</li></ul>
Tomado de: Rozman C, Farreras. Farreras-Rozman: Medicina Interna. Cap 223
Elaborado por José X. López

De los genes que intervienen en el desarrollo de la DM2 el que causa más impacto es el TCF7L2, mencionando en varios estudios, el desarrollo notable en investigación científica denota que este gen mediante su acción inhibitoria de TCF7L2 al realizar un silenciamiento génico sobre la secreción de insulina inducida por glucosa parece paradójico en la medida que ninguna parte del acoplamiento del estímulo-secreción de células  $\beta$  fue perturbado en una forma que llega a suprimir la liberación de insulina. Esto podría indicar que los eventos distales que participan en la fusión de los gránulos secretores podrían estar involucrados y cuya patogénesis podría determinar la aparición de la DM2.(18)

El daño de la célula B del páncreas se debe al estrés oxidativo que se genera tanto por los niveles elevados de glucosa que llegan a ser tóxicos como también los niveles de ácidos grasos.(17)

La lipotoxicidad que se genera en la DM2 denota así como la glucotoxicidad cambios genómicos que alterarían varias estructuras e interactuaría con diversas sustancias y receptores, de tal manera afectaría al papel de detoxificación celular que tiene la célula B pancreática.(19)

#### 2.1.4 DIAGNÓSTICO

La DM2 ha sido mencionada como una enfermedad de tipo silente, ya que muchos pacientes que acuden a consulta no padecen la sintomatología clásica, de hecho varios estudios mencionan que al momento de la detección de la DM2 ya puede el paciente tener daño de órgano diana.(20)

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad generalmente relatadas son:

- Polidipsia: Incremento de la cantidad de agua en la dieta
- Polifagia: incremento tanto del volumen de la dieta y de las veces de ingesta
- Polaquiuria o poliuria: incremento en el número de micciones e incremento del volumen de orina al día.

Como se había mencionado la Diabetes tipo 1 difiere de la DM2 también en el cuadro clínico dando una diferenciación entre la presentación metabólica y no metabólica.(6)

La presentación metabólica es la característica de la DM1 que se presenta con los síntomas mencionados anteriormente, a veces también asociada a astenia, mientras que en la DM2 estos síntomas pueden o no estar presente por ende tener un carácter no metabólico, sin embargo los niveles marcados de hiperglicemia podrían presentar a la enfermedad con sintomatología dependiente de las complicaciones que posea el paciente. (8)

Por ende, se ha visto necesario determinar una categorización de cribado diagnóstico, y recomendación de exámenes de rutina, de esta manera se podría prevenir que el paciente al momento de detección ya tenga daño de órgano diana, ya que en la presentación no metabólica de la enfermedad es posible que el diagnóstico ocurra en una visita al

oftalmólogo, dermatólogo o ante una infección resistente que generalmente se asocia al aparato genito-urinario.(6)

**Tabla 4: CRIBADO PARA LA DETECCIÓN OPORTUNA DE DM2**

CRIBADO PARA LA DETECCIÓN OPORTUNA DE DM2
A) Se aconseja una glucemia basal a los mayores de 45 años cada 3 años, en caso de alteración en la analítica se seguirá con los criterios diagnósticos de la ADA
B) Detección más frecuente y en edades más jóvenes en: <ul style="list-style-type: none"><li>• Pacientes con Obesidad y sobrepeso (IMC &gt; 27)</li><li>• Diabetes en un familiar de primer grado</li><li>• Diabetes gestacional previa</li><li>• Dislipidemia cHDL <math>\leq</math> 35 mg/dl y/o triglicéridos <math>\geq</math> 250 mg/dl</li><li>• Hipertensión arterial(<math>\geq</math> 140/90)</li><li>• Diagnóstico previo de intolerancia a la glucosa puede ser catalogado por índice HOMA</li><li>• En casos de glucemia basal con alteración analítica</li></ul>
Tomado de: <i>Diabetes mellitus tipo 2 : Protocolo de actuación, Grupo de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de Salud</i>
Elaborado por: José X. López

Al determinar el cribado es lógico que la detección oportuna fuera mediante un examen analítico de sangre, y ya no sería bajo la detección de complicaciones de la DM2.

Cada cierto tiempo el diagnóstico de la Diabetes por consideración de los expertos cambia a medida que hay más información y conocimiento de la enfermedad, actualmente la Asociación Americana de Diabetes ha propuesto los últimos criterios para el año 2015.

1. Glucosa en ayunas  $\geq$ 126mg/dL (7.0mmol/L). El paciente no debe haber ingerido alimentos en 8h-12h.

2. Test de tolerancia a la glucosa: 2 horas después de ingerir una solución de 75g de glucosa el valor es  $\geq 200$ mg/dL
3. Hemoglobina glicosilada (HbA1c)  $\geq 6.5$ , que debe repetirse en caso de ausencia de hiperglicemia inequívoca.
4. Un paciente con los síntomas clásicos de hiperglicemia o crisis de hiperglicemia presenta un valor de glucosa en plasma al azar  $\geq 200$ mg/dL.

Al denotar que el valor normal de glicemia va hasta 100 mg/dL corresponde determinar que aquellos valores entre el anterior y 126 mg/dL, se lo definiría como prediabetes.(1)

### 2.1.5 COMPLICACIONES DE LA DM2

Las complicaciones de la enfermedad se pueden clasificar acorde al tiempo en el que sucede, si es agudo o crónico, las complicaciones agudas son la Cetoacidosis Diabética y el Estado Hiperosmolar Hiperglucémico, al no ser partícipes de esta investigación solo es conveniente nombrarlas.

La hiperglicemia crónica ocasiona daño a distintos órganos diana como se ha mencionado anteriormente, fisiopatológicamente ya se ha descrito la forma en la que la DM2 actúa, pero para las complicaciones de la diabetes se han propuesto varias teorías de mecanismo patogénico de ataque hacia el corazón, riñón, cerebro, ojo, extremidades, piel y sistema inmune.

**Tabla 5: COMPLICACIONES CRÓNICAS DE LA DM2**

COMPLICACIONES CRÓNICAS DE LA DM2	
MICROANGIOPATICAS	MACROANGIOPATICAS
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Retinopatía</li> <li>• Nefropatía</li> <li>• Neuropatía</li> <li>• Complicaciones Cutáneas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Macroangiopatía diabética y ateromatosis</li> <li>• Pie Diabético</li> </ul>
Tomado de: Rozman C, Farreras. Farreras-Rozman: Medicina Interna 2014	
Elaborado por: José X. López	

Las teorías mediante las que se puede deducir los mecanismos fisiopatológicos de las complicaciones de la DM2 son los siguientes:

1. *Productos terminales de la glucosilación o glicación de proteínas*

Esta teoría explica que la adición de un monosacárido en este caso la glucosa, cuando se fija a un grupo amino que está libre produce una primera reacción que se denomina Schiff, este producto de la primera reacción sufre cambios bioquímicos y se hace un producto de Amadori este es un intermedio de la glucosilación, denominado así por Mario Amadori, al final este producto es degradado dando origen a varios compuestos que son sumamente reactivos estos al juntarse con grupos aminos libres generan los AGES que son productos de glucosilación avanzada final.(21)

Los AGES están ampliamente descritos en el papel de las complicaciones microangiopáticas, ya que al interactuar con los proteoglicanos cambian la polaridad de la membrana celular con lo que se permite el paso de distintas moléculas al interior de la célula, por ende favorece la formación de placa, reducen al óxido nítrico y su capacidad vasodilatadora y producen disfunción endotelial.(14)

2. *Aumento de la actividad aldolasa reductasa*

La aldosa reductasa o aldolasa reductasa es una enzima que se encuentra en el citosol de las células que cataliza la reducción de las hexosas, es decir productos químicos cuya disposición es hexaédrica como la glucosa, esta vía llevará al monosacárido a sorbitol, cuya característica es que es metabolizado lentamente en la fisiología humana ya que es un polialcohol. La consecuente acumulación de del sorbitol, lleva a una alteración de la captación del mioinositol, el cual no podría entrar a la célula, éste es el producto de mayor actividad biológica del inositol, que es importante en la formación de la membrana lipídica. El sorbitol se acumularía dentro de la célula y generaría edema celular. Para que la glucosa pase a sorbitol se necesita de NADPH, este consumo excesivo de NADPH lleva a que no exista poder antioxidante por medio de glutatión peroxidasa y distintas catalasas.

La disminución de antioxidantes llevaría al organismo a estar presente de estrés oxidativo.(22)

### 3. *Vía diacilglicerol – protein quinasa C*

Al mencionar las distintas teorías no quiere decir que solo una de ellas sea la causante del daño de la enfermedad sino que pueden interactuar unas con las otras, como sucede con esta teoría, ya que al mencionar la anterior, cuando el sorbitol es degradado a fructosa, se generan productos altamente reactivos como dihidroxiacetona que puede generar por si sola estrés oxidativo en las células, sin embargo este producto puede ser degradado a glicerol 3 fosfato, que es un precursor del diacilglicerol, que activa la vía de la PKC.

La protein quinasa C es una treonina con capacidad de realizar fosforilización de proteínas, al poseer esta actividad es propensa a alterar proteínas de matriz extracelular como son fibronectina y colágeno tipo IV, del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1) y del factor de crecimiento-transformación b1 (TGFb1) y su receptor.(22)

Especificado lo anterior el daño generado por la PKC es variado, desde una disfunción endotelial por aumento de la endotelina 1 y reducción del óxido nítrico, aumento del VEGF lo cual traducirá en aumento de permeabilidad vascular y aumento de angiogénesis cuyos vasos no disponen la fisiología típica, aumento de factor de crecimiento que predispone a un aumento de fibrinógeno y aumento del grosor de la membrana basal capilar.(22)

### 4. *Vía de la hexosamina*

Una hexosamina es un amino azúcar, ya que es el producto de unión entre una hexosa es decir un monosacárido y un grupo amina.

Al haber hiperglicemia crónica quiere decir que existe un aumento de la glucosa dentro de la célula ahí se produce un producto de degradación que es la N-acetilglucosamina, que produce una variación en la transcripción proteica, así mismo se produce una producción de glucosa 6 fosfato que puede originar glucosilación y producción de proteoglicanos.

Lo descrito anteriormente se refleja en una alteración en la proliferación de las células mesangiales, endoteliales y cardiomiocitos.(23)

#### 2.1.5.1 COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES

Este trabajo esta remarcado en las complicaciones cardiovasculares de la diabetes y entre ellas más enfocado al daño como órgano diana del corazón y de las arterias coronarias.

El estudio Framingham del corazón, indicó que existen mayores alteraciones cardiovasculares en los pacientes con DM2 que aquellos que no padecen la enfermedad, se han descrito alteraciones como patología arterial periférica, insuficiencia cardiaca, patología arterial coronaria e infarto de miocardio. (24)

De hecho los estudios mencionan que como que una persona diabética de 45 a 64 años tiene un riesgo cardiovascular equivalente a otra no diabética de 55 a 74 años, lo cual implica que hay un daño a nivel cardiovascular que se asemeja con el proporcionado con el envejecimiento.(25)

En los pacientes portadores de cardiopatía isquémica crónica, la frecuencia de diabetes es del 25% al 30%, lo cual nos implica a conocer que ambas enfermedades son correspondientes una con la otra y lleva a concluir que la presencia de diabetes en el paciente realmente incluye una alta asociación con complicación cardiovascular.(26)

Generalmente el daño proporcionado por la hiperglicemia crónica ocasiona varias alteraciones que llevan a la complicación angiopática se puede observar un engrosamiento de las fibras de hialina de la capa íntima vascular, así mismo hay un engrosamiento de la pared vascular, lo cual traduciría a que exista un estrechamiento de la luz de la arteria con una disminución del ancho de la túnica media aunque todos estos procesos relacionados con arterioesclerosis y aterosclerosis, también existe como se menciona antes un daño por estrés oxidativo y productos reactivos desechos de la glucosilación.(6)

Hay que tomar en consideración que los pacientes diabéticos que ya han sufrido daño en órgano diana al sufrir un Infarto cardíaco pueden o no tener dolor ya que puede existir disfunción autónoma de las fibras nerviosas.

Ya que la glicemia es uno de los marcadores del síndrome metabólico es importante determinar que al tratar la complicación cardiovascular de la diabetes, se deberá obviamente abordar a todos los componentes que se encuentren mal regulados del síndrome metabólico.

### **2.1.6 FÁRMACOS ANTIDIABÉTICOS**

Dentro del tratamiento de la DM2 es lógico mencionar que el tratamiento deberá ser de forma integral con reducción de peso, mejorar la actividad física, mejorar la calidad de dieta, abandonar hábitos perniciosos y en sí llevar un mejor estilo de vida.

Los Fármacos para el control de la DM2 son muchos, ya que al ser una enfermedad de una alta prevalencia en el mundo actual y con el aumento de desarrollo de tecnología y de información acerca la enfermedad, se han desarrollado nuevos fármacos destinados al control de la enfermedad.(3)

La recomendación de la ALAD es el iniciar el tratamiento con antidiabéticos orales a toda persona diagnosticada de diabetes en los que las medidas higiénico-dietéticas no alcancen a disminuir la carga glicémica.(1) O en su caso a aquellos pacientes que se anticipa una mala adecuación de sus hábitos.

Al abarcar el tema de tesis es necesario nombrar a los otros medicamentos así no se intenten describir en este estudio, ya que su conocimiento llevará a la conclusión de que los otros fármacos no tan utilizados también podrían ser útiles en situaciones especiales.

De acuerdo con la National Health Interview Survey del 2009 los medicamentos antidiabéticos orales son el método principal del tratamiento en más de la mitad (58 %) de adultos diagnosticados con DM2, y el 14% de éstos pacientes toman medicación oral en combinación con insulina(27); estas cifras sugieren un alto potencial para la aparición de efectos adversos de los mismos, incluyendo eventos cardiovasculares.(27)

Tabla 6: FÁRMACOS ANTIDIABÉTICOS

FÁRMACOS ANTIDIABÉTICOS		
VIA DE ADMINISTRACIÓN	FAMILIA	FÁRMACOS
FARMACOS DE ADMINISTRACIÓN ORAL	BIGUANIDAS	Metformina
	SULFONILUREAS	Clorpropamida Glibenclamida Glipizida Glimepirida Gliclazida Gliclazida MR
	MEGLITINIDAS	Nateglinida Repaglinida
	TIAZOLIDINEDIONAS	Rosiglitazona Pioglitazona
	INHIB. DE ALFA-GLUCOSIDASAS	Acarbosa
	GLIPTINAS (DDP4)	Sitagliptina Vildagliptina
FÁRMACOS DE ADMINISTRACIÓN SUBCUTÁNEA	GLP-1	Exenatide Liraglutide
	INSULINAS	Cristalina Aspart, Lispro NPH Glargina
Tomado de: Asociación latinoamericana de diabetes. Guías ALAD de diagnóstico, control y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.(1)		
Elaborado por: José X. López		

#### 2.1.6.1. INSULINA

La insulina es una hormona secretada por las células beta del páncreas. Es secretada en respuesta a la glucosa o a otros estímulos, como los aminoácidos. Dentro de la fisiología la respuesta normal se caracteriza por unos bajos niveles basales de insulina que se disparan con un aumento de la glucosa en sangre.(13)

La insulina actúa de tal forma que:

1. Aumenta la absorción de glucosa, especialmente a nivel muscular, hepático y del tejido adiposo
2. Disminuye o reduce a su totalidad la gluconeogénesis
3. Aumenta la formación de grasas
4. Inhibe la descomposición de grasas
5. Promueve la absorción de aminoácidos y evita la descomposición proteica(14)

Al ser la insulina un fármaco análogo de la insulina fisiológica, su acción simulará al mecanismo fisiológico de la misma.

La insulina humana se elabora usando técnicas de ingeniería genética a partir de la bacteria E. Coli o de una levadura. El 60 % de la insulina que se usa es de origen humano. (28)

Existen varios tipos de insulina, estas insulinas difieren entre sí por el pico de acción máxima, la capacidad de absorción y metabolismo, y la duración del efecto en sí, es decir las insulinas difieren por la farmacocinética que poseen ya que el mecanismo de acción será el mismo.

Los distintos tipos de insulina son:

Tabla 7: TIPOS DE INSULINAS

INSULINAS			
TIPO	INICIO	PICO	DURACIÓN
REGULAR	15-30 min	2-3 h	4-6 h
NPH	1-2 h	6-10 h	18-24 h
LENTA	1-2 h	6-10h	18-24 h
ULTRA LENTA	2-3 h	12-18h	24-36 h
LISPRO	5-10 min	30 min	1 hora
INSULINA 70 NPHY 30 REGULAR	15-30 min	2-3 h y 8-12	18-24 h
Tomado de: Vademecum IQB: INSULINA, España, 2015			
Elaborado por: José X. López			

Del 40 al 50% de la insulina circulante se elimina de la circulación en el hígado. Del 30 al 40% es eliminada por vía renal.(29)

La insulino terapia administrada en forma adecuada para suplir los requerimientos diarios es la forma más rápida y eficiente de controlar los niveles de glucemia en personas que se encuentran clínicamente inestables por estados de descompensación aguda, enfermedades intercurrentes severas, uso de medicamentos hiperglucemiantes, cirugías mayores o embarazos

Los efectos adversos de la insulina son:

- Hipoglucemia
- Reacción alérgica
- Lipodistrofias
- Incremento peso
- complicaciones microangiopáticas

De lo mencionado anteriormente la hipoglucemia es aquella que más frecuente se da, aunque los pacientes con DM2 llegan al servicio de emergencia con complicaciones agudas de la DM2 al no controlarse adecuadamente y por temor a inyectarse, como se pudo nombrar también aunque es raro el caso puede agravar de manera temporal las complicaciones microangiopáticas aunque se han realizado estudios que no demuestran o sugieren que aumenten la mortalidad cardiovascular.

Por ende en este estudio se intentará demostrar la existencia o no de anormalidades electrocardiográficas asociadas a complicaciones cardiovasculares por el uso de dicho fármaco.

#### **2.1.6.2. METFORMINA**

La Metformina es un fármaco antidiabético utilizado en los diabéticos de tipo 2 para reducir los niveles elevados de glucosa post-prandial. Aunque el mecanismo de acción de la Metformina no está completamente determinado, se cree que su principal efecto en la diabetes de tipo 2 es la disminución de la gluconeogénesis hepática. Además, la

Metformina mejora la utilización de la glucosa en músculo esquelético y en tejido adiposo aumentando el transporte de la glucosa en la membrana celular.(30)

La Metformina actúa diferente a la insulina y sulfonilureas con lo que se podría decir que la seguridad acerca de ocasionar hipoglucemia con la Metformina es casi nula.(31)

La Metformina por mecanismo aún no bien descrito puede evitar la dislipidemia ya que reduce la concentración de LDL también aunque en menor proporción los triglicéridos y el colesterol total.

Los pacientes cuyo tratamiento base es la Metformina reducen de manera significativa la concentración plasmática de HbA1c.

La desventaja del fármaco es que no ayuda como terapia de rescate a reducir hiperglicemias graves, ya que por su farmacocinética el efecto de la Metformina no se consigue de una forma rápida y eficaz como se lo hace con la insulina, las concentraciones máximas se consiguen a las 7 horas tras administrarse la Metformina, ya que hay que recordar que al ser un fármaco oral la disposición del fármaco no es igual que al inyectable.(32)

Determinando que la nefropatía diabética es una complicación de la DM2, hay una desventaja del uso de este fármaco ya que la Metformina al poder incrementar el ácido láctico, está contraindicada su uso en la insuficiencia renal; así mismo se contraindica en casos de insuficiencia hepática, en insuficiencia respiratoria, insuficiencia cardíaca congestiva, coronariopatías o arteriosclerosis avanzada.

La Metformina según varios estudios muestran un efecto cardioprotector, lo cual es de importancia al realizar este estudio de tesis ya que podría demostrar o no mayor beneficio que los otros fármacos al no tener mayor complicación cardiovascular, de hecho un artículo original de cohorte publicado en el *Annals of Internal Medicine* demuestra la seguridad farmacológica en comparación a Glibenclamida.(33)

### **2.1.6.3 SULFONILUREAS (GLIBENCLAMIDA)**

La Glibenclamida estimula la secreción de insulina por células  $\beta$  del páncreas. Reduce la producción hepática de glucosa y aumenta la capacidad de unión y de respuesta de la insulina en tejidos periféricos. (34)

Dentro de las sulfonilureas vale recordar que existen diferencias entre aquellas de primera generación como son la tolbutamida, clorpropamida, acetohexamida y tolazamida; que aquellas que son de segunda generación como son la glibenclamida, gliclazida, glipizida, glimepirida y glibornurida, ya que las de segunda generación son más potentes que las de primera, con lo consecuente el efecto adverso de la hipoglicemia será mayor.(35)

Está indicada en Diabetes Mellitus tipo II cuando no pueda controlarse mediante dieta, ejercicio físico y pérdida de peso. Coadyuvante de insulina en diabetes insulino dependiente. (8)

Comparadas con la Metformina, la monoterapia con las sulfonilureas de primera o segunda generación se asoció con un riesgo significativamente alto de mortalidad de cualquier causa y las sulfonilureas de segunda generación se asociaron además con un aumento de insuficiencia cardíaca congestiva. (36)

Un estudio de observacional de la Clínica Mayo miró la mortalidad temprana en pacientes sometidos a angioplastia para Infarto Agudo de Miocardio y se encontró que el tratamiento con sulfonilureas en el momento de la MI se asoció con mayor fatalidad.(37)

Un estudio retrospectivo de los veteranos estadounidenses mostró un aumento en hospitalización por infarto agudo de miocardio o un accidente cerebrovascular o muerte, en los pacientes tratados con sulfonilureas en comparación con Metformina sin diferencias entre Glibenclamida y glipizida.(38)

Sin embargo dado el problema controversial acerca del aumento de riesgo cardiovascular con el uso de sulfonilureas se han planteado varios estudios que comparan entre los distintos fármacos pertenecientes a esta familia, y que denotan que la Glibenclamida se

asocia más a un incremento en mortalidad cardiovascular en comparación con Glicazida y Glimepirida.(34)

Un estudio que denota lo antes mencionado menciona que el uso de Glicazida y Glimepirida se asoció con una disminución del riesgo de arritmias y complicaciones isquémicas, lo que conduciría a una mejor estancia y recuperación intrahospitalaria comparados al uso de Glibenclamida. Curiosamente, en los pacientes mayores con antecedentes de infarto agudo de miocardio o intervención coronaria percutánea, no hubo diferencias entre el efecto de la Glibenclamida y Glicazida en pre condicionamiento isquémico del corazón. (34)

En el *UKPDS* de la Universidad de Oxford denotó que el porcentaje de pacientes que presentaban el efecto adverso de hipoglucemia era de 0,6 con glibenclamida y 0,4 con clorpropamida.(36)

El incremento de peso que ocurre frecuentemente en los primeros años de tratamiento con SU, luego se estabiliza. En el *UKPDS* el aumento de peso fue de 3 kg., promedio durante los primeros 3 o 4 años. (36)

Las Sulfonilureas tienen actividad en el miocardio y el músculo liso de los vasos sanguíneos, ya que en ambos existe K-ATP los cuales bioquímicamente pueden aceptar al grupo Sulfonamida, aunque los estudios muestran que si se usa dosis farmacológicas es probable que no alteren el funcionamiento miocárdico o la reactividad del músculo liso de los vasos sanguíneos. Glimepirida tiene escasa unión a los canales de K-ATP miocárdicos y del músculo liso. (36)

## **2.2 ELECTROCARDIOGRAMA**

El Electrocardiograma es una herramienta diagnóstica que proporciona una referencia de la actividad eléctrica del corazón ya que estudia el nivel de voltaje en relación con el tiempo, de esta manera se puede evidenciar cambios que alteren la polaridad celular y por ende se tracen morfologías lineales diferentes a las normales.(39)

La medición se realiza gracias a que el trazo se realiza en un papel milimetrado y en una velocidad descrita lo cual se correlaciona a un tiempo máximo de desarrollo del EKG de unos 30 segundos de actividad cardíaca. La velocidad calibrada generalmente es de 25mm/s.

Este trazado del EKG muestra ondas y deflexiones que corresponden al nivel de voltaje de los impulsos eléctricos que tienen una secuencia al pasar de una estructura a la otra del corazón.(40)

De este modo se explica el recorrido que sigue el impulso desde el nódulo sinusal al nódulo AV, después al Haz de His, ramas derecha e izquierda y a las fibras de Purkinje.

Los latidos cardíacos quedan representados en el ECG normal por las diferentes oscilaciones de la línea basal en forma de ángulos, segmentos, ondas e intervalos, constituyendo una imagen característica que se repite con una frecuencia regular a lo largo de la tira de papel del ECG.(39)

Ya especificado el concepto básico del EKG es necesario limitar que dicho examen tendrá distintos parámetros para decir si es o no normal.

### **2.2.1 Interpretación del Electrocardiograma**

La representación de un EKG viene dado por las distintas ondas que han sido trazadas.

Las ondas a observarse en un electrocardiograma normal son las siguientes:

*Onda P:* Representa la señal eléctrica que corresponde a la despolarización auricular. A ser descrita esta onda viene de la superposición de la despolarización de la aurícula derecha y de la izquierda.

Dentro del estudio de esta onda se debe remarcar si la P es o no sinusal.

Los parámetros de P sinusal son los siguientes:

- Máximo voltaje 0.25 milivoltios
- Durar máximo 0.12 segundos

- Tener una disposición arciforme sin muescas
- Preceder al QRS(41)

*Complejo QRS:* Este es la representación de la despolarización ventricular, es decir la corriente eléctrica que causa la contracción del ventrículo derecho e izquierdo. La parte de la onda Q representa la señal del septum interventricular. La parte de onda R y S representa la despolarización del miocardiocito, por ende la contracción del miocardio. La duración normal es de 60 a 100 milisegundos. (41)

*Onda T:* Representa la repolarización de los ventrículos, es decir la llegada del potencial de acción a la célula cardiaca, por ende también es una carga de voltaje representativa.

*Intervalo QT:* Corresponde a la despolarización y repolarización ventricular. Valor 0.30 a 0.44 segundos.

*Intervalo RR:* Distancia entre dos ondas R sucesivas. Al existir un ritmo de tipo sinusal este deberá ser constante.

*Intervalo PR:* Representa la despolarización auricular y el tiempo de estadía del estímulo eléctrico en el nodo aurículoventricular.

*Intervalo QRS:* Mide el tiempo de despolarización ventricular, su valor normal es 0.06s y 0.10s.

*Segmento ST:* Corresponde al tiempo de duración entre la despolarización del ventrículo y la repolarización del mismo(41)

Las derivaciones de un electrocardiograma son 12, estas derivaciones se disponen en dos planos, un frontal y un horizontal, con 6 derivaciones en cada uno de los planos.

Derivaciones frontales:

- DI
- DII
- DIII

- AVR
- AVL
- AFV

Derivaciones horizontales: Son derivaciones puestas en la parrilla costal y que representan la actividad precordial. Son de V1 a V6.

Ritmo: Para determinar que un ritmo es sinusal se deben tomar varios criterios, primero la onda P debe ser positiva en la derivación DII y DIII así también en AVF, pero negativa en AVR; la frecuencia debe ser de entre 60 y 100 latidos por minuto y la onda P debe preceder al complejo QRS

Frecuencia: La frecuencia de los latidos debe ser calculada por el método más conveniente a nivel personal, se habla de taquicardia si esta excede los 100lpm y de bradicardia si es menor a 60lpm(41)

Complejo QRS: El complejo QRS debe tener una morfología similar en el trazo del electrocardiograma, su anchura no debe sobrepasar 0.12 sg ya que podría indicar cierta morfología de bloqueo, así mismo no debe exceder un voltaje mayor a 25mmv ya que podría indicar hipertrofia ventricular.

Repolarización: La rutina de lectura del EKG muestra que también denota importancia el segmento de repolarización que comprendería el segmento ST y la onda T, dentro del primero hay que observar si hay un descenso o ascenso del mismo ya que podría indicar infarto o sobrecarga del ventrículo, así mismo la onda T puede ser patológica si es picuda o si esta invertida.

### 2.2.2 ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRÁFICAS

Dentro de la lectura del EKG se pueden encontrar varias alteraciones o anomalías del trazo eléctrico por distintas patologías base, lo importante de remarcar es saber cuando un EKG tiene una alteración así después se podrá buscar la causa subsecuente de esta anomalía.

Existen varias alteraciones que se pueden observar en el EKG, dentro de las que se va a revisar las pertinentes relacionadas a este tema de tesis:

### 2.2.2.1 Alteraciones de la Frecuencia

**Taquicardia Sinusal:** Frecuencia mayor a 100lpm con el método apropiado que conserva un ritmo sinusal con onda P antes de cada complejo QRS, la taquicardia sinusal, generalmente no llega a ser mas de 160lpm (41)

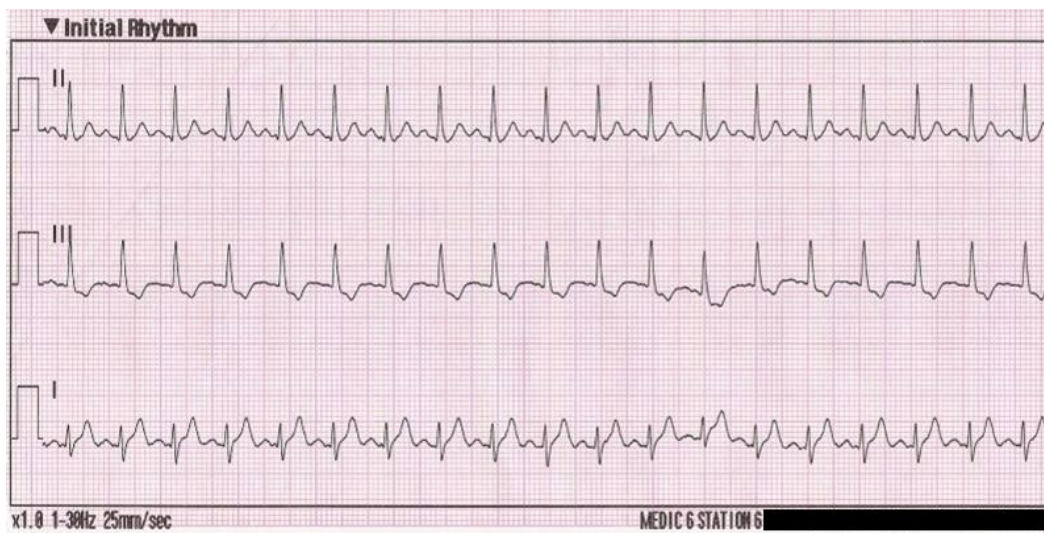


Ilustración 1: TAQUICARDIA SINUSAL EN EL EKG

**Bradicardia Sinusal:** Frecuencia menor a 60 lpm, con criterios de ritmo sinusal.



Ilustración 2: BRADIACARDIA SINUSAL

### 2.2.2.2 Alteraciones del Ritmo

Esta presentación tanto de la frecuencia de latidos por minuto así como de anomalía de conducción se puede diferenciar tanto por su morfología de trazo en el EKG como en la

alteración de la frecuencia, ya que muchas no tienen el mismo comportamiento taquicárdico.

Dentro de estas se las puede clasificar en dos grupos de arritmia:

a) Arritmias Supraventriculares:

- Fibrilación auricular: Alteración en la que existe un ritmo rápido e irregular donde no se preceden los QRS de onda P, o tienen un patrón de f minúsculas, con frecuencia auricular mayor a 350lpm y ventricular mayor a 100lpm, con RR variable.(41)

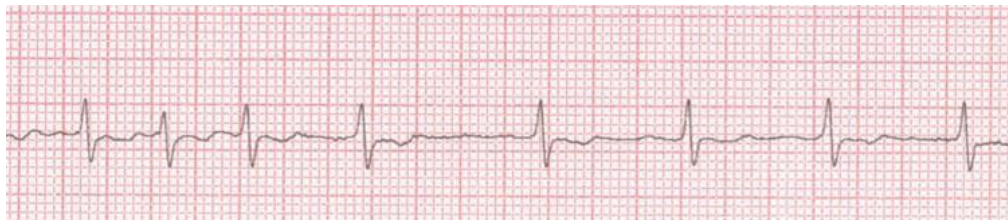


Ilustración 3: FIBRILACIÓN AURICULAR EN EL EKG

- Flutter auricular: Respuesta auricular con trazo caracterizado por ondas f en forma de sierra, con frecuencia auricular entre 250 y 350, con intervalo RR no tan irregular como en la fibrilación, generalmente la proporción de frecuencia entre la auricular y la ventricular corresponde a una relación 2:1 o 4:1.(41)



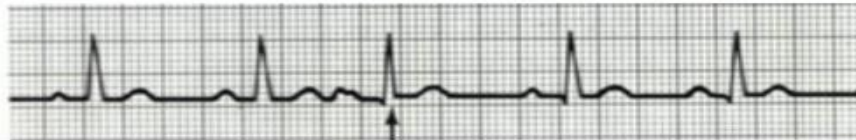
Ilustración 4: FLUTTER AURICULAR EN EL EKG

- Taquicardia Paroxística Supraventricular: El mismo nombre deduce que ocurren en episodios asilados uno del otro, y que tiene un comportamiento poco determinado, esta arritmia se presenta con una frecuencia auricular entre 160 y 250 lpm y con una respuesta ventricular 1 a 1, lo que quiere decir que la frecuencia ventricular va a ser igual que la auricular por ende es una taquicardia grave.(41)



**Ilustración 5: TAQUICARDIA SUPRAVENTRICULAR EN EL EKG**

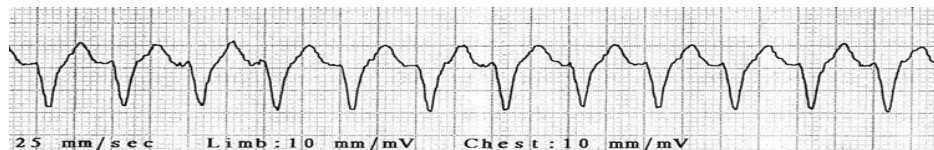
- Extrasístoles Supraventriculares: La definición es de una contracción auricular prematura, se caracteriza por la aparición de un complejo QRS prematuro de morfología similar a los anteriores que no tiene pausa compensatoria y cuya onda P que precede es diferente a la P de base.(41)



**Ilustración 6: EXTRASISTOLES SUPRAVENTRICULARES**

b) Arritmias ventriculares:

- Taquicardia Ventricular: Es la más peligrosa, generalmente el trazo del EKG es de un paciente en estado crítico, con una frecuencia que oscila en 150 y 500lpm, no se distinguen ondas P, y la morfología de QRS no es normal y no sigue un patrón descrito ya que existe un desorden total del trazado del EKG.



**Ilustración 7: TAQUICARDIA VENTRICULAR**

- Extrasístoles Ventriculares: Se caracteriza por un QRS ensanchado que parece ser un bloqueo de rama, sin embargo esta presentación aparece de manera aislada, no así sucede en el bloque de rama, después del complejo ensanchado existe una pausa compensatoria y se reanuda un ritmo sinusal.(41)

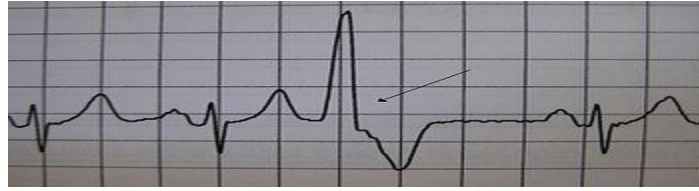


Ilustración 8: EXTRASISTOLE VENTRICULAR EN EL EKG

### 2.2.2.3 Alteraciones del Eje

El eje normal del corazón se encuentra entre 0 y 90 grados, sin embargo existen diferencias entre los autores dando un margen más amplio que puede ir desde -30 a 110 grados. La desviación del eje puede ser a la izquierda o la derecha dependiendo del rango antes descrito.

### 2.2.2.4 Hipertrofias

Las hipertrofias se expresan como el crecimiento de la cavidad y esta a su vez puede ser auricular o ventricular y derecho e izquierdo respectivamente.

- Hipertrofia Auricular: Se busca en onda P donde como se menciono no debe medir mas de 2.5mm de altura y de ancho.
  - Derecho: Se observa un crecimiento de onda P respecto a su altura pero no a su anchura, por ende se observa una onda P, duración mayor a 0.12sg, la P en DI es pequeña.

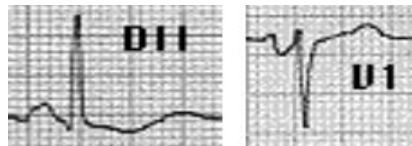


Ilustración 9: ONDA P PULMONALE POR CRECIMIENTO AURICULAR DERECHO

- Izquierdo: Se caracteriza por tener una onda P con morfología que suele tener muescas o se encuentra mellada, duración aumentada en mas de 0.12seg, con PR disminuido por la morfología de la P mitrale. (42)

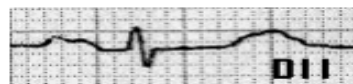


Ilustración 10: ONDA P MITRALE POR CRECIMIENTO AURICULAR IZQUIERDO

- Hipertrofia Ventricular: Se trata de medir la onda representante del ventrículo que en este caso sería el estudio del complejo QRS, midiendo su altura se podría observar su nivel de voltaje y por ende de hipertrofia
  - Derecho: Trata de un aumento de voltaje de R en V1-V2 así como una desviación del eje del QRS hacia derecha. Con una onda R mayor a 7mm en V1.

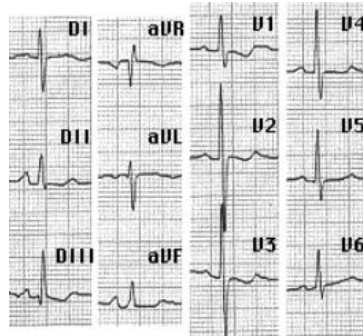


Ilustración 11: HIPERTROFIA VENTRICULAR DERECHA EN EL EKG

- Izquierdo: Trata de aumento de voltaje en las ondas S de V1-V2 y en las R de V5-V6, a veces acompañado de alteraciones de la repolarización, generalmente se cuantía con el índice de Sokoloff donde la suma de las derivaciones precordiales ayuda a el diagnóstico de hipertrofia  $R_{V5-V6} + S_{V1-V2} > 35\text{mm}$ .



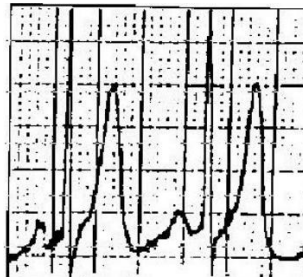
Ilustración 12: HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA EN EL EKG

### 2.2.2.5 Alteraciones de Isquemia e Infarto

Estas alteraciones se estudian en conjunto porque su aparición se debe a un factor etiológico común, que solo difiere en gravedad y tiempo de presentación entre el uno y el otro.

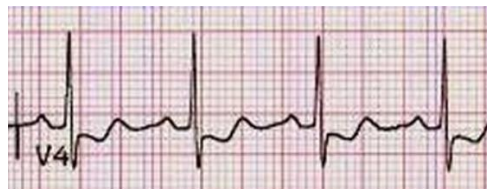
Dentro de estas anomalías se pueden presentar 3 tipos de ondas

- Ondas de Isquemia: Cuando existe una oclusión arterial durante un corto tiempo donde existe cambio funcional del miocardiocito pero sin daño ultra estructural. Las ondas de Isquemia y de lesión pueden subdividirse en Subendocárdica y Subepicárdica, determinando que si la isquemia es leve afectará al subendocardio y si es más grave tendrá afectación transmural.
  - Subendocárdica: La ondas T altas, generalmente simétricas y de morfología picuda



**Ilustración 13: ONDA T ISQUEMIA SUBENDOCARDICA EN EL EKG**

- Subepicárdica: la presencia de ondas T negativas, en general simétricas, en derivaciones donde habitualmente son positivas.(43)
- Ondas de Lesión: Se caracteriza porque existen cambios funcionales y también se producen alteraciones ultra estructurales que pueden llevar a la muerte celular pero que tienen una alta capacidad de rescate si se interviene adecuadamente. Se deberán tener las alteraciones en 2 derivaciones.
  - Subendocárdica: consiste en descenso o infra desnivel del punto J y del segmento ST por debajo de 1 mm del trazado isoelectrico del EKG.



**Ilustración 14: LESIÓN SUBENDOCARDICA CON INFRANIVEL DEL ST**

- Subepicárdica: Consiste en elevación del punto J y del segmento ST.(43)

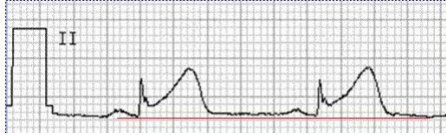


Ilustración 15: LESION SUBEPICARDICA CON ELEVACIÓN DEL ST

- Ondas de infarto o necrosis: Se caracteriza porque la célula ya no puede ser rescatada y su daño implica ser remplazado por tejido cicatrizal y fibrinoide, que no posee la misma función que el cardiocito. Se representa en el EKG con la presencia de una onda Q patológica, que debe ser  $\geq 0.04$  segundos en cuanto tiempo y  $\geq 0.25$  mV o en su caso debe representar  $\geq 25\%$  de la altura de la onda R en esa derivación en otras bibliografías se acepta el tercio mayor del voltaje de R.



Ilustración 16: ONDA Q DE INFARTO EN EL EKG

#### 2.2.2.6 Alteración de los Intervalos

Para las anomalías de los intervalos se deben recurrir a los valores normales del EKG normal, así mismo a la morfología general y base del complejo QRS.

- Bloqueo AV: Es el bloqueo aurículoventricular, es decir del paso de conducción del nodo sinusal al AV, y está representado por un alargamiento del PR en más de 0.20seg, siendo de 3 grados distintos según el tiempo del intervalo. Al bloqueo AV de 2do grado se le puede dividir en Mobitz I y II, el primero lleva un ritmo acorde al bloqueo pero de manera súbita se pierde la presencia de onda P que precede al QRS. El bloqueo tipo Mobitz II se presenta con diferencia entre la contracción auricular y ventricular en relación 2:1 o 3:1 la diferencia básica del tipo I es que el intervalo PR en el Mobitz II es constante.  
El bloqueo de 3er grado deriva ya una indicación de marcapaso y se representa por un PR mucho más prolongado con bradicardia generalmente menor a 50lpm.(44)

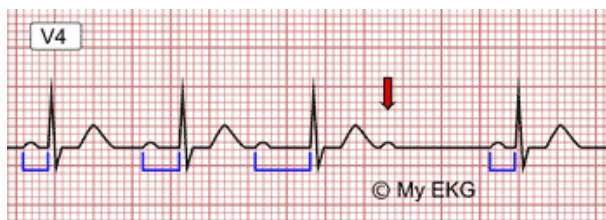


Ilustración 17: BLOQUEO AURICULO VENTRICULAR EN EL EKG

- Bloqueos de Rama: Son un defecto de la conducción interventricular es decir ya por debajo del Nodo AV, la característica básica del bloqueo de rama es la presencia de un complejo QRS ensanchado con una forma rSR o mellada, y que puede estar acompañado de depresión del ST y onda T negativa, se dice que es completo cuando la duración del complejo QRS es mayor a 0.12seg, mientras que es un bloqueo incompleto si es menor a 0.12 seg, a su vez este bloque puede ser de rama derecha o izquierda, derecha cuando esta presentación se da en derivaciones V1-V2 y ondas S anchas en V5 y V6, e izquierda si la presentación sucede en V5-V6 con la diferenciación si existe o no hemifloqueo fascicular.(45)

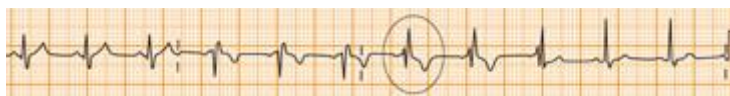


Ilustración 18: BLOQUEO DE RAMA DERECHA

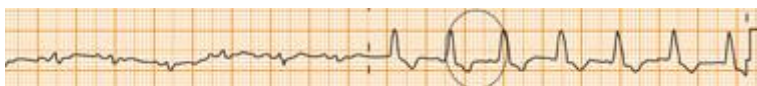


Ilustración 19: BLOQUEO DE RAMA IZQUIERDA

### 2.2.3 El Electrocardiograma en el Paciente con DM2

Los pacientes con diabetes tienen una alta prevalencia de alteraciones del EKG, que para algunos autores llegaría hasta un 73%. (46)

La diabetes por si sola es un factor de riesgo cardiovascular, lo que implica que también favorecería a la aparición de anomalías electrocardiográficas comparando con pacientes que no posean la enfermedad.

Se han realizado pocos estudios acerca de las anomalías electrocardiográficas más prevalentes en los pacientes con DM2.

Uno de los estudios más mencionados es hecho en España donde se intentaba determinar el valor pronóstico del EKG en pacientes con DM2, este arroja resultados con una aparición de hipertrofia ventricular, repolarización anormal, ondas Q patológicas y/o fibrilación auricular tuvieron una especificidad > 80% para predecir un evento cardiovascular. De ellos, las alteraciones de la repolarización eran el hallazgo más sensible (55%) y la fibrilación auricular, el más específico (99%)(46).

Al remarcar la importancia de una vigilancia más exhausta del paciente con una enfermedad crónica como una mortalidad elevada, es razonable delimitar que si el uso paulatino del EKG pudiera disminuir la mortalidad por dar un criterio temprano de riesgo cardiovascular, la enfermedad sería mejor prevenida y tratada.

### **3. CAPÍTULO III: MATERIALES Y MÉTODOS**

#### **3.1. JUSTIFICACIÓN**

Al paso del tiempo los países en vías de desarrollo adquieren ciertas características occidentales, en un proceso conocido como occidentalización de la cultura, esto impacta de manera notable a la adquisición de nuevos estilos de vida que predisponen a la Obesidad, al Sedentarismo, y al mal hábito higiénico-dietético con ingesta de alto contenido energético y grasas saturadas.

Al adquirir estos estilos de vida, la población se ve afectada por enfermedades de tipo crónico no transmisibles como en este caso la Diabetes Tipo II.

Siendo la prevalencia de la enfermedad significativa, se han desarrollado numerosos fármacos que tratan de frenar el progreso de la enfermedad, y al existir tantas opciones terapéuticas lo lógico es que una sobrepase a otra en beneficio así como que una delimite mayores complicaciones por su uso.

Determinando que la principal causa de mortalidad en el paciente con diabetes tipo II son las alteraciones cardiovasculares se han realizado varios estudios de control de las drogas antidiabéticas, midiendo la seguridad de las mismas.

Una forma de anticipar y de denotar alteraciones cardiovasculares ya existentes es con ayuda diagnóstica del electrocardiograma.

El propósito de este proyecto es investigar las anomalías electrocardiográficas de entre los pacientes que se encuentran en tratamiento farmacológico con las drogas más usadas como son la Glibenclamida, la Metformina y la Insulina, realizando una comparación entre las mismas y de esta forma delimitar el beneficio o aconsejar el cambio de medicación en pacientes que necesitan tener un control previo a que sucedan complicaciones de tipo cardiovascular.

### **3.2. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN**

¿Existen anomalías electrocardiográficas por el uso de Metformina, Glibenclamida e Insulina que determinen que hay un aumento de complicación cardiovascular en pacientes con Diabetes Tipo II del Centro de Salud de Chimbacalle de la ciudad de Quito en el año 2015?

### **3.3. HIPÓTESIS**

H1: El uso de los antidiabéticos predispone a que se observen anomalías en el electrocardiograma como manifestación de complicación cardiovascular.

H0: El uso de los antidiabéticos no predispone a que se observen anomalías en el electrocardiograma como manifestación de complicación cardiovascular.

### **3.4. OBJETIVOS**

#### **3.4.1. Principal:**

Demostrar cual fármaco de los descritos produce anomalías electrocardiográficas en mayor proporción y por lo tanto predispone a enfermedad cardiovascular.

#### **3.4.2. Específicos:**

- Relacionar las anomalías electrocardiográficas por el uso de Glibenclamida, Metformina e Insulina.
- Determinar mediante hallazgos electrocardiográficos la posibilidad de complicaciones cardiovasculares en pacientes con Diabetes Tipo II que usen los fármacos descritos.
- Demostrar el grupo demográfico que posea mayor alteraciones en el electrocardiograma utilizando variables como edad y sexo.
- Determinar cuáles anomalías electrocardiográficas son las más frecuentes en la población estudiada.

### 3.5. METODOLOGÍA

#### 3.5.1. Operacionalización de variables del estudio.

Tabla 8: VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DIMENSIÓN	INDICADOR	ESCALA
<b>EDAD</b>	Tiempo de existencia desde el nacimiento, en años.		Tiempo en años Agrupación por Grupos de edad	Razón
<b>SEXO</b>	Condición orgánica que distingue al macho de la hembra en los seres humanos.		MASCULINO FEMENINO	NOMINAL
<b>TIEMPO DE ENFERMEDAD</b>	Intervalo de tiempo entre la edad de diagnóstico de la enfermedad y la edad actual		Asociación por grupos que comparten el intervalo propuesto de enfermedad	NOMINAL
<b>INSULINA</b>	Fármaco antidiabético análogo de la insulina humana		Utiliza o no utiliza	RAZÓN
<b>METFORMINA</b>	Fármaco antidiabético oral usado como primera línea en el tratamiento		Utiliza o no utiliza	RAZÓN
<b>GLIBENCLAMIDA</b>	Fármaco antidiabético oral pertenece al grupo sulfonilureas.		Utiliza o no utiliza	RAZÓN
<b>ANOMALÍAS ELECTRO-CARDIOGRÁFICAS</b>	Presencia de alteraciones en el estudio de un electrocardiograma que refleja la actividad eléctrica	Prolongacion intervalo QT	QTc >450 en hombres y >460 mujeres	NOMINAL Y RAZÓN

	del corazón			
		Bradicardia sinusal	FC <60lpm	Nominal
		Taquicardia sinusal	FC >100lpm	Nominal
		Fibrilación auricular	Ausencia de ondas P, ondas f irregulares, con una FC de 450 a 600 x'.	Nominal
		Flutter auricular	Ondas F, regulares, ondas p con morfología de dientes de sierra.	Nominal
		Bloqueos AV	Prolongación de la onda P respecto al	Nominal

			QRS	
		Hemibloqueos fasciculares anteriores (HFA) o posteriores (HFP),	Onda R I y aVL, r en II, III y aVF seguidas de una onda S profunda, eje QRS desplazado a la izquierda. Posterior desplazado a la derecha	Nominal
		Extrasístoles supraventriculares (ESSV),	Latidos anticipados que no están precedidos de onda P, la morfología QRS es generalmente más prolongada que la del ritmo de base	Nominal
		Extrasístoles ventriculares (ESV)	QRS ensanchados, ondas q (I-aVL-V5-V6)	Nominal
		Hipertrofia ventricular izquierda	Índice de Sokolov	Nominal

		Crecimiento auricular	Aumento de duración de la onda P igual o superior a 0,11 seg. 2.- Onda P bimodal (P mitrale) principalmente en DI, DII, V3, V4	Nominal
		Ondas Isquemia, infarto y lesión	Onda T elevada Elevación del ST Onda Q	Nominal

### 3.5.2. Muestra.

El estudio se llevó a cabo en la Ciudad de Quito, en el Centro de Salud No.- 4 de Chimbacalle, realizado con la población universo del club de diabéticos del lugar mencionado. Muestra total de 406 pacientes.

#### 3.5.2.1. Criterios de inclusión:

- Paciente que pertenezca al club de diabéticos del Centro de Salud No.-4 (paciente esclarecido del diagnóstico de diabetes tipo II)
- Personas con edad mayor o igual de 20 años de cualquier sexo.
- Pacientes que dispongan de electrocardiograma actualizado.
- Pacientes que se encuentren en tratamiento con alguno de los fármacos mencionados
- Pacientes que lleven un control adecuado por parte del médico tratante

#### 3.5.2.2. Criterios de exclusión:

- Paciente con diabetes tipo 1
- Paciente que no tenga DM2
- Paciente que no disponga de electrocardiograma actualizado
- Paciente que utilice esquema diferente de tratamiento a los fármacos a ser estudiados

### 3.5.3. Universo:

El universo es la población del club de Diabéticos del Centro de Salud que dispone según la base registrada la cantidad de personas con diagnóstico de DM2 y que han sido tratadas

en el Centro de Salud No.-4 es de 598 pacientes. De los cuales se han reducido para este estudio a 406 por criterios de exclusión.

A partir de que se trabajará con una población representativa y se trabajará con una población descrita no se necesita cálculo de muestra para este tema de tesis.

#### **3.5.4. Tipo de estudio**

Se realizó un estudio descriptivo, analítico transversal de cohorte y lineal de proporciones.

#### **3.5.5. Variables**

- Grupos de Fármacos y asociaciones
- Edad: 20-35, 36-50, 51-65, 66-75, mayores de 75años.
- Sexo: Masculino, Femenino
- Tiempo de Diagnóstico de Diabetes: menor de 5 años, 5-10 años, 11-20 años, de 21 a 30 años, más de 30 años.
- Alteración del EKG: Se analizaron 28 alteraciones que se describieron en el cuadro de variables

#### **3.5.6. Procedimientos de recolección de información**

Se analizaron los electrocardiogramas de los pacientes que se encuentran en formato digital en un ordenador de la casa de salud antes mencionada, se contó con una base del universo de pacientes que presentan DM2, y el proceso se llevará a tabular en una tabla Excel describiendo por libros la categorización del paciente acorde al fármaco que utilice para su tratamiento, se procedió a realizar una base de datos en 3 programas EPI INFO versión 6 y versión 7, también se ejecutó una en el servidor de IBM SPSS STATISTICS 22.

#### **3.5.7. Procedimientos de diagnóstico e intervención**

El paciente con DM2 al ser tratado por médico tratante, ingresó al estudio si tuvo criterios de inclusión. El paciente debe tener un EKG actualizado realizado por medio de un Electrocardiógrafo marca Welch Allyn, realizado con una velocidad promedio de 25mm/s en el Electrocardiograma de la institución.

Al ser una enfermedad crónica y por medios de cribado se les realizó antiguamente un EKG realizado, por ende no se sometió a ningún paciente a realizarse una prueba de cribado.

#### **3.5.8. Plan de análisis de datos.**

El diagnóstico de las anomalías electrocardiográficas será reportado por un especialista en lectura de EKG, como docente de la PUCE anteriormente en 2do Nivel y actualmente como consultor de ABP y profesor de la cátedra de Electrocardiograma, el Dr. José López revisó todos los electrocardiogramas de la población descrita y basándose en criterios diagnósticos propuso la anomalía vista en cada EKG.

Para el análisis de las variables correspondientes se utilizó una base creada en el Excel con todos los pacientes con DM2 del Centro de Salud No.- 4, después se exportó la lista y para el análisis del cruce de variables se utilizó el programa EPI-INFO que se encuentra disponible en la página de la PUCE, se contó con la ayuda del Dr. Luis Escobar para corregir el procesamiento de datos correspondiente a este estudio.

El análisis multivariado se realizó con pruebas no paramétricas de Kruskal-Wallis en el programa estadístico IBM SPSS STATISTICS 22, también se realizó la prueba descriptiva utilizando los programas antes mencionados, a la vez se realizó un análisis lineal de proporciones obteniendo un ratio para definir riesgo del grupo farmacológico.

### **3.6. ASPECTOS BIOÉTICOS**

El plan de investigación no incluye la realización de pruebas nuevas a realizarse ni a someterse a un tratamiento farmacológico descrito.

Los pacientes se beneficiarán al ser informados si la lectura del electrocardiograma tuviera alguna anomalía y se le informará al médico tratante para que tome las medidas de tratamiento.

No se compartirá la identidad de aquellos que participen en la investigación. La información que recojamos por este proyecto de investigación se mantendrá confidencial.

El estudio no trata de perjudicar a ningún paciente que haya sido diagnosticado de Diabetes Tipo II, y al ser de ayuda acerca de la seguridad farmacológica, se podrá ajustar, retirar, iniciar medicación necesaria. La información necesaria para este estudio está presente en las historias clínicas del Centro de Salud, conjuntamente con el consentimiento informado recibido a su ingreso, los pacientes no deberán someterse a ningún procedimiento adicional por motivo de este trabajo.

### **3.7. ASPECTOS ADMINISTRATIVOS**

#### **3.7.1. Recursos necesarios**

##### **Recursos Necesarios:**

##### MATERIALES Y EQUIPAMIENTO:

- Se necesitará una impresora y tinta para imprimir los electrocardiogramas
- Se necesitará papel de impresora tamaño INEN tipo bond

##### RECURSOS HUMANOS:

- Se solicitó la colaboración de lectura de electrocardiograma por parte de un profesional capacitado y con años de experiencia en el campo, con lo que se obtuvo el visto bueno por parte del Dr. José Patricio López Villalba Cardiólogo-Hemodinamista, Docente de la PUCE para la colaboración de lectura.

##### PRESUPUESTO:

<b>Impresora usada marca canon</b>	<b>40</b>
<b>Electrocardiógrafo marca Welch Allyn</b>	<b>0</b>
<b>Tinta de impresora</b>	<b>20</b>
<b>Papel Bond INEN</b>	<b>40</b>
<b>Esferos</b>	<b>1</b>
<b>Total</b>	<b>101 dólares</b>

#### 4. CAPÍTULO IV: RESULTADOS

El proyecto se realizó en el Centro de Salud No. 4 de Chimbacalle con 406 pacientes que pertenecen al Club de Personas con DM2, se encontró una diferencia entre el sexo femenino al masculino, las mujeres representaron el 79,6 %(n=323). Tabla 9

Tabla 9: PACIENTES CON DM2 CATEGORIZADO POR SEXO

**PACIENTES CON DM2 DEL CENTRO DE SALUD DE CHIMBACALLE CON EKG ACTUALIZADO AÑO 2015**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
FEMENINO	323	79,6	79,6
MASCULINO	83	20,4	20,4
Total	406	100,0	100,0

De los pacientes cuyos electrocardiogramas fueron revisados tienen una media de edad de 63 años  $\pm$  11.7, con una mínima de 20 años y una máxima de 94 años.

Para el análisis de las edades se agruparon en intervalos de edad, de esta forma se disminuyó el sesgo de la variable, considerando 5 grupos:

- 20 a 35 años
- 36 a 50 años
- 51 a 65 años
- 66 a 75 años
- mayores de 75 años.

De estos grupos el de mayor proporción es el comprendido entre 51 a 65 años que representan el 45.8% de los pacientes (n=186). Tabla 10

Tabla 10: DISTRIBUCIÓN POR GRUPO HETAREO

EDAD GRUPOS		
	Frecuencia	Porcentaje
20-35	1	,2
36-50	45	11,1
51-65	186	45,8
66-75	108	26,6
76 EN ADELANTE	66	16,3
Total	406	100,0

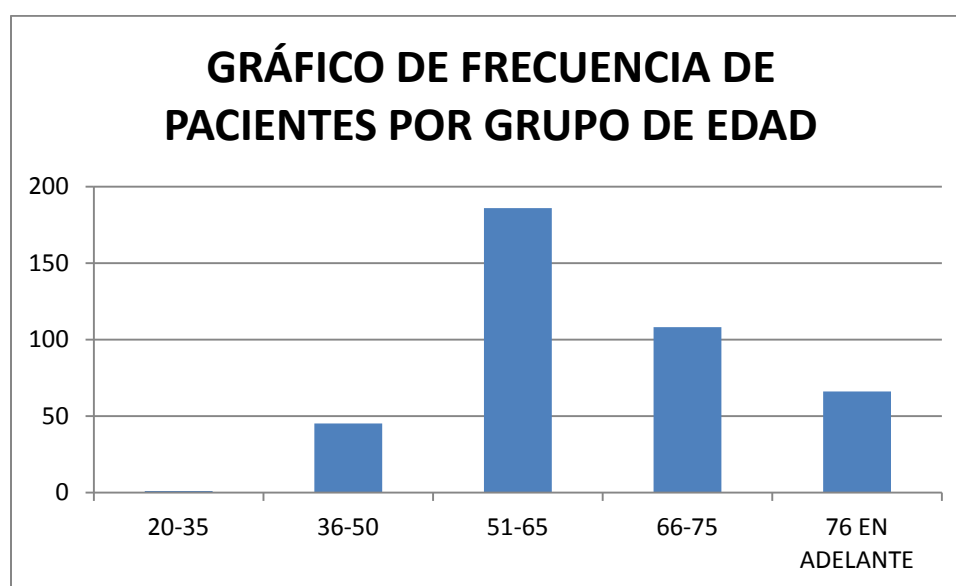


Ilustración 20: GRÁFICO DE BARRAS DE NÚMERO DE PACIENTES Y SU FRECUENCIA

El tiempo de la enfermedad, otra variable correspondiente al estudio, también constituyó un sesgo para el análisis estadístico ya que al tener una gran diferencia entre edad mínima y máxima, comparando con la edad de diagnóstico, se obtuvo que la mayor cantidad de pacientes con DM2 llevan 6 años de tiempo de enfermedad, sin embargo estos pacientes solo representan el 9.4% de la muestra total, por lo tanto se agrupó en intervalos el tiempo de enfermedad obteniendo 5 grupos:

- menos de 5 años
- 5 a 10 años
- 11 a 20 años

- 21 a 30 años
- más de 30 años de enfermedad.

El grupo más representativo constituye el de 5 a 10 años de enfermedad que representan el 43.3% de la muestra (n=176), y le sigue el grupo de 11 a 20 años de enfermedad que representan el 29.3% (n= 119 pacientes). Tabla 11

**Tabla 11: DISTRIBUCIÓN DE TIEMPO DE ENFERMEDAD POR ASOCIACIÓN DE GRUPOS**

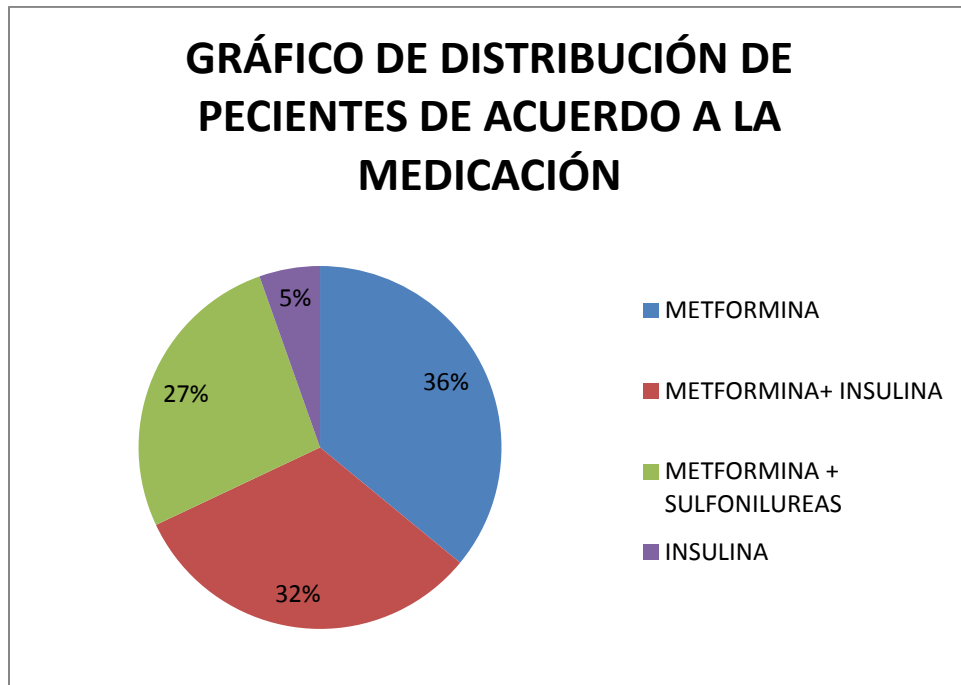
	Frecuencia	Porcentaje
MENOS 5	68	16,7
5 A 10	176	43,3
11 A 20	119	29,3
21 A 30	33	8,1
MAS DE 30	10	2,5
Total	406	100

Los grupos de farmacológicos estudiados fueron 4, la administración de Sulfonilureas + Metformina, Metformina, Metformina + Insulina e Insulina, de estas variables farmacológicas la droga más usada es la Metformina 35.9%(n= 146), la siguiente es la asociación entre Metformina e Insulina 32%(n=130) y la tercera es la asociación Sulfonilureas más Metformina 26% (n=108). Esta distribución farmacológica ayudará a dar una muestra representativa con lo que se disminuyó el sesgo de la variable farmacológica.

**Tabla 12: TABLA DE FRECUENCIA DE VARIABLE FARMACOLÓGICA POR NÚMERO DE PACIENTES**

FARMACO	No.- Pactes	Porcentaje
METFORMINA	146	35,96
METFORMINA+ INSULINA	130	32,02
METFORMINA + SULFONILUREAS	108	26,60
INSULINA	22	5,42
TOTAL	406	100

Ilustración 21: GRÁFICO DE DISTRIBUCIÓN DE PECIENTES DE ACUERDO A LA MEDICACIÓN



Los resultados del EKG fueron analizados por un especialista en lectura electrocardiográfica, y se pudo obtener del total de la muestra un EKG con alteración un porcentaje de 39.6% (n=161).

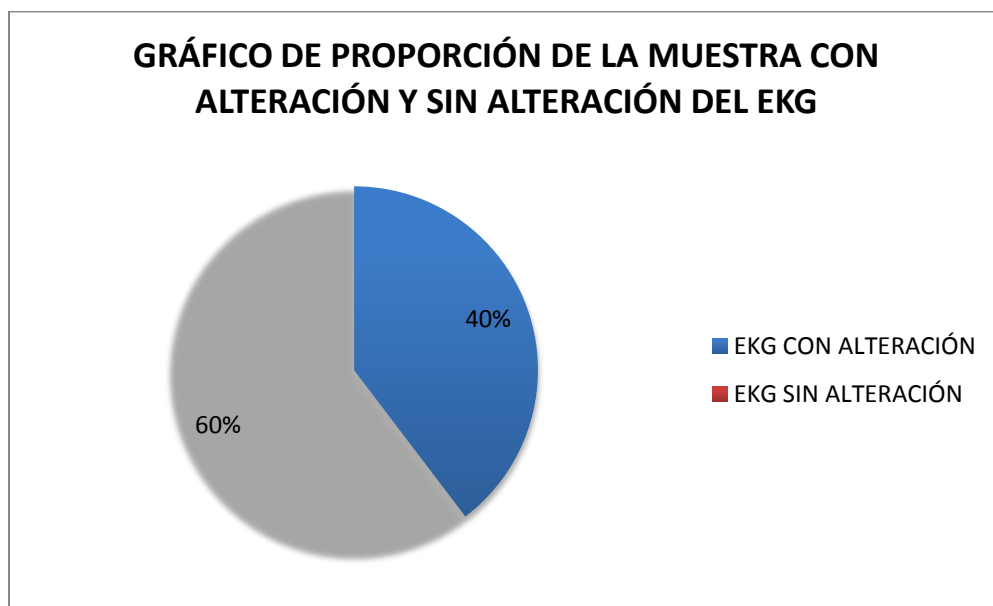


Ilustración 22: GRÁFICO DE PROPORCIÓN DE LA MUESTRA CON ALTERACIÓN Y SIN ALTERACIÓN DEL ELECTROCARDIOGRAMA

Las variables a ser identificadas dentro de la alteración del EKG fueron 28, que corresponden a Taquicardia Sinusal, Bradicardia Sinusal, Desviación del Eje Izquierdo, Desviación Eje Derecho, onda Q, Depresión del ST, Elevación del ST, T negativa, Alteración difusa de la Repolarización, Bloqueo Completo e Incompleto de rama derecha, Bloqueo Completo e Incompleto de Rama Izquierda, Hemibloqueo Anterior Izquierdo, Bloqueo Interventricular no específico, Prolongación del QT, Fibrilación o Flutter auricular, Bloqueo AV 1ero, 2do y 3er grado, Otra arritmia no clasificada, Taquicardia Supra ventricular, Hipertrofia auricular Izquierda o Derecha, Hipertrofia Ventricular izquierda o derecha, Extrasístole Ventricular y Supraventriculares. Ilustración 23.

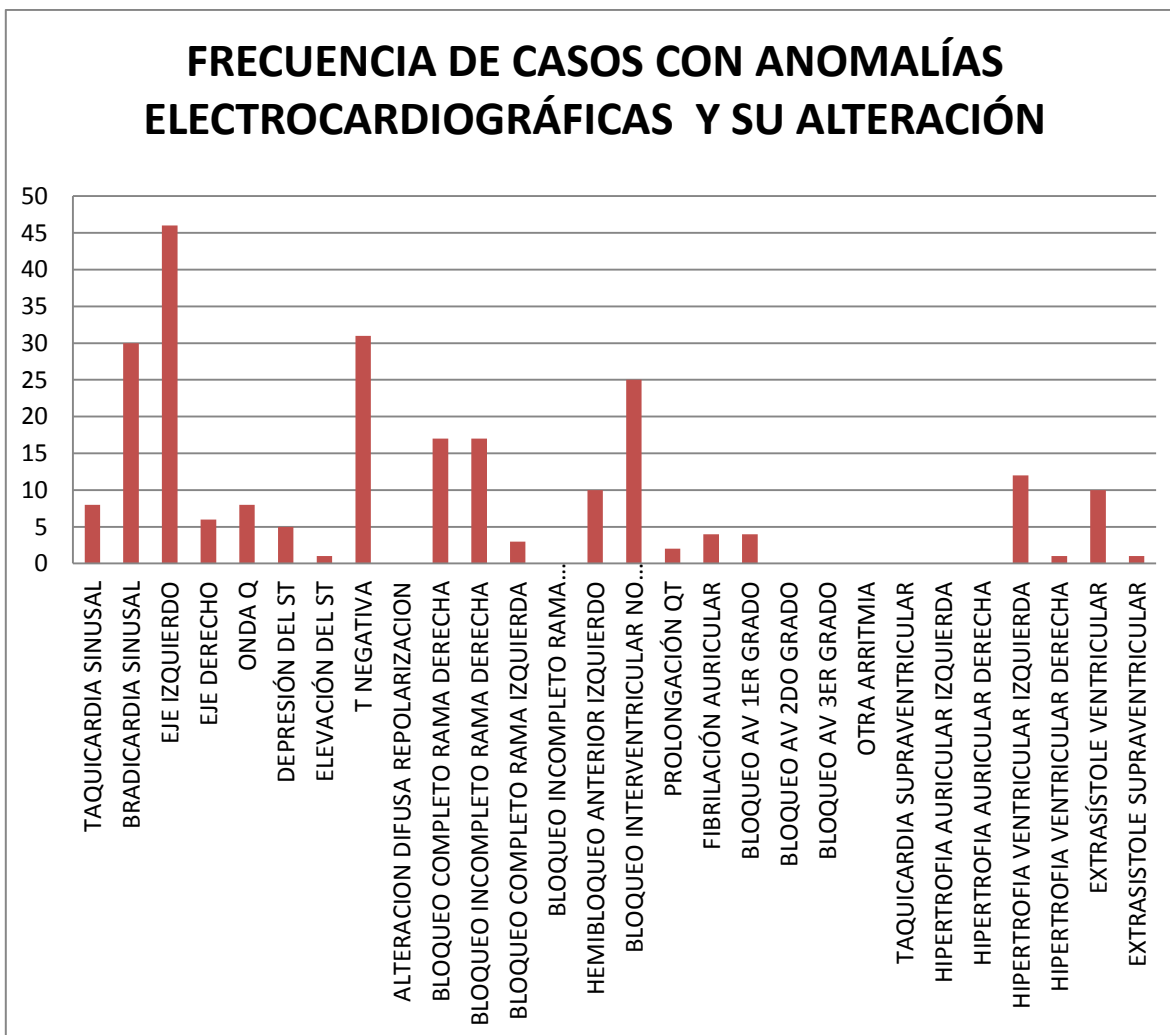


Ilustración 23: FRECUENCIA DE CASOS CON ANOMALÍAS ELECTROCARDIOGRÁFICAS Y SU ALTERACIÓN

De las anomalías electrocardiográficas más observadas se determinó que la primera es el eje con desviación izquierda 19.1%(n=46), seguido por la T negativa con 12.9% (n=31), la bradicardia sinusal con 12.1% (n=30) casos y el Bloqueo Interventricular no específico 10%(n=25), el bloqueo de rama derecha sin denotar si es completo o incompleto tuvo un total sumado de 14.2%(n=34) pero al separarlos cada uno representa 7.1%(n=17) de la muestra.

Analizando el uso de sulfonilureas con alteración del EKG se demostró que existe anomalías en el 43.5%(n=47) con el uso del fármaco. Tabla 14

Tabla 13: TABLA DE COMPARACIÓN DE SULFONILUREAS Y ALTERACIÓN DEL EKG

	Alteración Del EKG	
	NO	SI
SULFONILUREAS+ METFORMINA	61	47
TOTAL	108	

Dentro de las alteraciones más frecuentes se encuentran el bloqueo interventricular no específico que representan el 16% (n=11) de las anomalías electrocardiográficas de la muestra que utiliza sulfonilureas, la desviación de eje a la izquierda que representan el 14% (n=10 casos) de las anomalías en este grupo, la T negativa con 7.4% (n=8) es la siguiente, las otras variables denominadas en este estudio no tienen diferencia significativa con el resto. Un paciente puede tener más de una alteración electrocardiográfica por lo que la sumatoria de las alteraciones electrocardiográficas no corresponderá con el total de pacientes que poseen la alteración.

Tabla 14: ANOMALÍAS ELECTROCARDIOGRÁFICAS FRECUENTES CON SULFONILUREAS

ANOMALÍAS ELECTROCARDIOGRAFICAS EN PACIENTES QUE UTILIZAN SULFONILUREAS	
	SULFONILUREAS+ METFORMINA
Taquicardia Sinusal	3
Bradicardia Sinusal	7
Desviación Eje Der	1
Desviación Eje Izq	10
Onda Q	4
ST depresión	2
ST elevación	1
T negativa	8
Bloqueo Completo rama der	4
Bloqueo Incompleto rama Der	5
Bloqueo Completo rama izq	2
Hemibloqueo Anterior Izq	4
Bloqueo intraventricular no-especifico	11
Fibrilación Arterial o Flutter	1
Bloqueo AV 1G	1
Hipertrofia Ventricular Izq	1
Extrasístole Ventricular	1
Extrasístole Supraventricular	1
Elaborado por: José X. López	

Al analizar el siguiente grupo farmacológico de los pacientes que solo utilizan Metformina, se pudo descubrir que de 146 pacientes un 39%(n=57) muestran alteración en el EKG.

Tabla 16.

Tabla 15: TABLA DE COMPARACIÓN DE METFORMINA Y ALTERACIÓN DEL EKG

	ALTERACION DEL EKG	
	NO	SI
USO DE METFORMINA	89	57
TOTAL	146	

De los pacientes que utilizan Metformina las alteraciones electrocardiográficas más frecuentes fueron la desviación del eje a la izquierda que representa el 26.3%(n= 15) de las anomalías electrocardiográficas en este grupo, la bradicardia sinusal con el 24.5% (n= 14), y la T negativa que representa así mismo 24.5% (n= 14). Tabla 17

Tabla 16: ANOMALÍAS ELECTROCARDIOGRÁFICAS FRECUENTES CON METFORMINA

ANOMALÍAS ELECTROCARDIOGRAFICAS EN PACIENTES QUE UTILIZAN METFORMINA	
Taquicardia Sinusal	1
Bradicardia Sinusal	14
Desviacion Eje Der	1
Desviacion Eje Izq	15
Onda Q	2
ST depresion	2
T negativa	14
Bloqueo Completo rama der	8
Bloqueo Incompleto rama Der	6
Hemibloqueo Anterior Izq	3
Bloqueo intraventricular no-especifico	9
Fibrilacion Arterial o Flutter	1
Bloqueo AV 1G	1
Hipertrofia Ventricular Izq	7
Extrasistole Ventricular	4
Elaborado por: José X. López	

Al observar el grupo de Metformina + Insulina, se pudo observar que de 130 pacientes que utilizan esta combinación farmacológica el 34.6% (n=45) presentaron anomalías electrocardiográficas. Tabla 18

Tabla 17: TABLA DE COMPARACIÓN DE METFORMINA MAS INSULINA Y ALTERACIÓN DEL EKG

	ALTERACION DEL EKG	
	NO	SI
USO DE METFORMINA	85	45
TOTAL	130	

De este grupo que utiliza la asociación farmacológica de Metformina mas Insulina se observó que las anomalías del EKG más frecuentes son la desviación del eje a la izquierda con el 37% (n=17) que presenta de anomalías del EKG en este grupo, la T negativa con el 15% (n=7) y el bloqueo incompleto de rama derecha 13.3% (n=6). Tabla 19



Tabla 18: ANOMALÍAS ELECTROCARDIOGRÁFICAS FRECUENTES CON METFORMINA + INSULINA

ANOMALÍAS ELECTROCARDIOGRAFICAS EN PACIENTES QUE UTILIZAN METFORMINA + INSULINA	
Taquicardia Sinusal	4
Bradicardia Sinusal	5
Desviacion Eje Der	3
Desviacion Eje Izq	17
Onda Q	1
ST depresion	1
T negativa	7
Bloqueo Completo rama der	2
Bloqueo Incompleto rama Der	6
Hemibloqueo Anterior Izq	3
Bloqueo intraventricular no-especifico	4
Prolongacion QT	2
Fibrilacion Arterial o Flutter	1
Bloqueo AV 1G	2
Hipertrofia Ventricular Der	1
Hipertrofia Ventricular Izq	3
Extrasistole Ventricular	3
Elaborado por: José X. López	

El último grupo farmacológico fue el de Insulina como monoterapia, que consta de 22 pacientes, donde se observó anomalías electrocardiográficas en el 54.5% (n=12) de pacientes que tienen alterado el EKG, lo que constituye el grupo que mayor proporción tiene el EKG alterado. Tabla 20

**Tabla 19: TABLA DE COMPARACIÓN DE INSULINA Y ALTERACIÓN DEL EKG**

	ALTERACIÓN DEL EKG	
	NO	SI
USO DE INSULINA	10	12
TOTAL	22	

De este grupo farmacológico que utilizan monoterapia con insulina las anomalías electrocardiográficas más frecuentes son, la bradicardia sinusal 33.3% (n= 4), así como la desviación del eje a la izquierda con la misma cantidad de casos, seguido por el bloqueo completo de rama derecha con el 25% (n=3). Tabla 21

Tabla 20: ANOMALÍAS ELECTROCARDIOGRÁFICAS FRECUENTES CON INSULINA

ANOMALÍAS ELECTROCARDIOGRAFICAS EN PACIENTES QUE UTILIZAN INSULINA	
Bradicardia Sinusal	4
Desviacion Eje Der	1
Desviacion Eje Izq	4
Onda Q	1
T negativa	2
Bloqueo Completo rama der	3
Bloqueo Completo rama izq	1
Bloqueo intraventricular no-especifico	1
Fibrilacion Arterial o Flutter	1
Hipertrofia Ventricular Izq	1
Extrasistole Ventricular	2
Elaborado por : José X. López	

El análisis metodológico exige que los grupos farmacológicos dispuestos en este estudio crucen variables con alteración electrocardiográfica, en razón de si posee o no alteración, al analizar los 4 grupos farmacológicos se pudo observar que existen anomalías electrocardiográficas, así mismo analizando los grupos de edades también hubo diferencias entre las variables cruzadas, el tiempo de enfermedad será una variable que también se corresponde con anomalías electrocardiográficas.

Sin embargo al observar los resultados las pruebas de Chi cuadrado y luego la prueba de tendencia lineal con ratio no dan resultados que aseveren una significancia entre las

variables, la primera que se observó fue la del grupo de edades con mención a la alteración electrocardiográfica. Tabla 22

**Tabla 21: ANÁLISIS GRUPO DE EDAD Y ALTERACIÓN EN EL EKG**

		Alteración Del EKG	
		NO	SI
		Recuento	Recuento
EDAD GRUPOS	20-35	1	0
	36-50	22	23
	51-65	115	71
	66-75	66	42
	76 EN ADELANTE	41	25
Chi-cuadrado		3,410	
Valor P		0,492	

Se muestra el valor del Chi cuadrado, para este cruce de variables el valor de p se observa mayor a 0.05 con lo que no representa una asociación significativa entre el grupo de edad y la alteración en el EKG. Pero claramente se observa que existe una relación con la aparición de anomalías en el EKG a mayor edad, por lo tanto se intentó utilizar un Análisis de Tendencia Lineal, para demostrar que conforme avance la edad humana se pueden observar mayor cantidad de alteraciones en el EKG. Tabla 23

**Tabla 22: ANALISIS DE TENDENCIA LINEAL EN PROPORCIONES DE LA EDAD Y EL DESARROLLO DE ANOMALIAS EN EL EKG**

Edad	ALETERACION EKG	
	SI	NO
20-35	0	1
36-50	23	22
51-65	71	115
66-75	42	66
76 en adelante	25	41
CHI CUADRADO TENDENCIA LINEAL: 0,935		
Valor de p: 0,333		

Sin embargo al observar la prueba de Chi cuadrado con tendencia lineal en proporciones se pudo demostrar que el valor de P no es significativo, demostrando que de esta manera la Edad si se la toma sola no causa anomalías electrocardiográficas de manera significativa en la población estudiada.

Se analizó el tiempo de enfermedad agrupado en intervalos de tiempo, los mismos también se observan que existen anomalías electrocardiográficas en cada uno de los grupos de intervalo de tiempo de la enfermedad, sin embargo también se observó que con una prueba Chi no corregida, el valor correspondiente deduce que es directamente proporcional a la alteración electrocardiográfica pero el valor p comprueba que no es significativa para el resultado. Tabla 24.

**Tabla 23: ANÁLISIS GRUPO DE TIEMPO DE ENFERMEDAD Y ALTERACIÓN EN EL EKG**

TIEMPO DE ENFERMEDAD	ALTERACION DEL EKG	
	NO	SI
MENOS 5	36	32
5 A 10	111	65
11 A 20	72	47
21 A 30	20	13
MAS DE 30	6	4

CHI CUADRADO TENDENCIA LINEAL: 1,486  
 Valor de p: 0,222

Se obtuvo un resultado que demuestre significativamente que existen anomalías entre los fármacos usados. Para ello se utilizó una prueba de Análisis Lineal con prueba de Chi, esta demostró que la variable es directamente proporcional pero que en la prueba significativa con valor p, no es; de esta manera se puede entender que la variable de tiempo de enfermedad por sí sola no es un determinante para la aparición de anomalías electrocardiográficas.

Después de hacer el análisis estadístico de esos grupos que fueron aquellos con más asociación dentro de las otras variables del estudio, se procedió a hacer el mismo tipo de análisis con las variables que priorizan para determinar la hipótesis del estudio.

Para el análisis estadístico de estas variables se debía establecer el valor de p para obtener el resultado de si la Hipótesis es nula o no, obteniendo Chi para dar significancia a la prueba, para este cálculo se utilizó el programa estadístico IBM SPSS Statistics 22, donde se observó que al comparar los fármacos con la variable de alteración electrocardiográfica, obteniendo un Chi que indica que es directamente proporcional por la correlación Pearson con una correlación imperfecta, y una prueba significativa que descubre a la hipótesis. Tabla 25.

**Tabla 24: ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRÁFICAS SEGÚN ANTIDIABÉTICO UTILIZADO**

		ALTERACION DEL EKG	
		NO	SI
		Recuento	Recuento
medicina	INSULINA	10	12
	METFORMINA+INSULINA	85	45
	METFORMINA	89	57
	SULFONILUREAS + METFORMINA	61	47
<b>Pruebas de chi-cuadrado de Pearson</b>			
Chi-cuadrado		4,115	
Sig.		,249	

Los valores de la Tabla 25, cuestionaría que la hipótesis a ser aceptada sería la nula, sin embargo se muestra una asociación claramente definida entre las variables, pero al realizar el cruce se puede observar que entre un fármaco y otro no existe una diferencia significativa, pero se muestra que existe una asociación fuerte por este motivo se decidió hacer un Análisis Lineal de proporciones obteniendo 4 niveles de asociación. Tabla 26.

Tabla 25: TABLA DE ANALISIS LINEAL DE ALTERACIÓN DEL EKG Y FÁRMACOS

	ALTERACION DEL EKG				TOTAL	PORCENTAJ	
	NO		SI			E	OR
	Recuent o	Porcentaj e	Recuent o	Porcentaj e			
INSULINA	10	45,45%	12	54,55%	22	5,42%	2,27
METFORMINA+INSULI NA	85	65,38%	45	34,62%	130	32,02%	1,00
METFORMINA SULFONILUREA+	89	60,96%	57	39,04%	146	35,96%	1,21
METFORMINA	61	56,48%	47	43,52%	108	26,60%	1,46
TOTAL	245	60,34%	161	39,66%	406	100,00%	

CHI CUADRADO TENDENCIA LINEAL: 3,830  
Valor de p: 0,05

Al observar la tabla anterior se pudo realizar el análisis correspondiente, se utilizó el programa EPI INFO para la realización del Análisis Lineal, donde se obtuvo una prueba significativa aún como valor limítrofe, sin embargo el valor del intervalo de confianza no fue definido totalmente.

La prueba a su vez permitió delimitar el riesgo del paciente a tener una alteración electrocardiográfica con el Ratio, demostrando que la asociación Metformina+ Insulina aumenta el riesgo de presentar anomalía electrocardiográfica en 1, la monoterapia con Metformina 1.21, y la terapia sulfonilureas + Metformina con 1.46, la insulina es la que representa un riesgo significativo con un ratio mayor a 2.

Observando dicha alteración se pudo establecer que existe una correlación lineal con el desarrollo de alteraciones electrocardiográficas, el grupo farmacológico que se correlaciona en mayor medida es aquel que utiliza insulina como monoterapia.

Dichos resultados incentivaron a demostrar la correlación fuerte de asociación farmacológica con grupos de edad, y tiempo de enfermedad demostrando de esta manera que la asociación farmacológica y el factor tiempo dan una muestra de asociación y con

prueba significativa que comprueba la hipótesis. Este cruce de variables se observa en la tabla 27.

**Tabla 26: ANÁLISIS MULTIVARIAL DE FÁRMACO, GRUPO DE EDAD Y ALTERACION ELECTROGRÁFICA**

		Alteracion Del EKG								
		NO				SI				
		EDAD GRUPOS				EDAD GRUPOS				
		20-35	36-50	51-65	66-75	76 EN ADELANTE	36-50	51-65	66-75	76 EN ADELANTE
		Recuento	Recuento	Recuento	Recuento	Recuento	Recuento	Recuento	Recuento	Recuento
medicina	insulina	0	0	2	2	6	1	2	5	4
	metfor+insul	1	2	20	37	25	2	15	19	9
	metformina	0	15	62	8	4	19	29	7	2
	sulfometfor	0	5	31	19	6	1	25	11	10
TOTAL	406 PCTES	1	22	115	66	41	23	71	42	25

**Pruebas de chi-cuadrado de Pearson**

		Alteracion Del EKG	
		NO	SI
		EDAD GRUPOS	EDAD GRUPOS
medicina	Chi-cuadrado	83,542	46,628
	Gl	12	9
	Sig.	,000 <sup>*,b,c</sup>	,000 <sup>*,b</sup>

Como se observó el valor P, es significativo, por lo tanto la prueba farmacológica con el grupo de edad comprueba la hipótesis, así mismo es conveniente notar que existen grupos de edad que no contienen el fármaco descrito, se podría sugerir que si se trata de hacer un estudio similar se aumente el muestreo a las necesidades de encontrar mayor significancia tabulada.

Se realizó una prueba similar con el tiempo de enfermedad donde el cruce de variables era similar, utilizando el grupo farmacológico como aquel principal que se quiso observar, se realizó la prueba significativa con Chi cuadrado y se obtuvo valor P. Tabla 28.

Tabla 27: ANÁLISIS MULTIVARIAL DE GRUPO FARMACOLÓGICO, TIEMPO DE ENFERMEDAD Y ALTERACIÓN DEL EKG

		ALTERACIÓN DEL EKG										
		NO					SI					
		TIEMPO DE ENFERMEDAD					TIEMPO DE ENFERMEDAD					
		11 A 20	21 A 30	5 A 10	MAS DE 30	MENOS 5	11 A 20	21 A 30	5 A 10	MAS DE 30	MENOS 5	
		Recuento	Recuento	Recuento	Recuento	Recuento	Recuento	Recuento	Recuento	Recuento	Recuento	
medicina	insulina	4	2	2	2	0	4	2	2	2	2	
	metfor+insul	42	14	22	3	4	22	4	16	1	2	
	metformina	10	1	56	0	22	8	1	22	0	26	
	sulfometfor	16	3	31	1	10	13	6	25	1	2	
TOTAL		406	72	20	111	6	36	47	13	65	4	32

**Pruebas de chi-cuadrado de Pearson**

		ALTERACION DEL EKG	
		NO	SI
		TIEMPO DE ENFERMEDAD	TIEMPO DE ENFERMEDAD
medicina	Chi-cuadrado	81,029	61,085
	Gl	12	12
	Sig.	,000 <sup>*,b,c</sup>	,000 <sup>*,b,c</sup>

En la tabla anterior se observa que el valor de p resulta significativo para la prueba pero así mismo al ser un análisis multivariado se necesitaría aumentar la muestra en un próximo estudio que llene el grupo farmacológico con el tiempo de enfermedad, de esta manera también se pudo comprobar la hipótesis.

Al analizar los resultados se observaron varias alteraciones electrocardiográficas que se pudieran analizar como separadas o como un conjunto que incluiría un aumento del riesgo cardiovascular al presentar trastornos de la conducción eléctrica del corazón, que puede determinar que existe o hubo daño en dicho órgano.

## 5. CAPITULO V: DISCUSIÓN

La tesis descrita fue realizada en el Centro de Salud de Chimbacalle, con la autorización del Director del Distrito, bajo los criterios de inclusión y exclusión se trabajó con un total de 406 pacientes que pertenecen al Club de Diabéticos del mismo Centro de Salud, de este total de pacientes se categorizaron por sexo teniendo una diferencia de femenino al masculino 4 a 1, lo mencionado ha sido investigado en varios estudios donde no se pudo esclarecer si existe una correlación mayor que otra acerca de la influencia del género en la DM2, sin embargo determinando que existe el factor estrogénico cardioprotector en las mujeres fértiles, la menor morbimortalidad cardiovascular en este grupo socio-demográfico podría explicar el aumento de grupos longevos de sexo femenino, y que podrían verse al vivir más tiempo, afectados por una serie de enfermedades de carácter crónico.(47)

Sin embargo vale recordar que durante la vida de la mujer a nivel psicológico padecen mayor riesgo de depresión, tensión y estrés, que conllevan a una secreción de hormonas alteradas como catecolaminas y cortisol que mediante mecanismos fisiológicos conllevan a un aumento glicémico. Así lo menciona la ADA para entender complicaciones de Salud Mental en pacientes con DM2.(48)

En el estudio se apreció una relación con otros estudios publicados de la diferencia del género donde se encuentra que mayor proporción de pacientes con DM2 son femeninas, y aún las comparan con mayor riesgo cardiovascular en varios estudios.(49)(50)

Los pacientes cuyos electrocardiogramas fueron revisados tienen una media de edad de 63 años, con una edad mínima de edad de 20 años y una máxima de 94 años con una desviación estándar de 11,7. La diferencia de 74 años entre la edad mínima y la máxima expresa el carácter crónico de la enfermedad, al observar una diferencia notable entre los extremos de edad, también se deduce que existen casos de diabetes tipo II que se pueden presentar en la edad adulta joven, así mismo para este estudio no se pudo realizar pruebas que utilicen la mediana.

Para el estudio se agrupó las edades, y de esta forma se disminuyó el sesgo dado por la diferencia notable entre la mínima y la máxima, obteniendo 5 grupos de edad, de estos el grupo con el intervalo de edad entre 50 y 65 años es el más frecuente con un porcentaje del 45% del total de la muestra, lo que asemeja a la literatura y a guías de práctica médica.(1)(47)(14)

El tiempo de la enfermedad, otra variable correspondiente al estudio, también constituyó un sesgo para el análisis, se obtuvo mediante la comparación entre la edad de diagnóstico y la edad actual del paciente, de esta forma se determinó que la mayor cantidad de pacientes con DM2 llevan 6 años de tiempo de enfermedad al determinar la media, sin embargo estos pacientes solo representan el 9.4% de la muestra total, por lo tanto se dividió en intervalos el tiempo de enfermedad, obteniendo 5 grupos en total. El grupo más representativo constituye el de 5 a 10 años de enfermedad con un total de 176 pacientes que representan el 43.3% de la muestra estudiada. Este porcentaje de pacientes también describe la literatura aunque denomina que el paciente antes de la edad de diagnóstico ya presenta DM2 o resistencia insulínica.(51)

Existen varios estudios que realizaron análisis de progresión, que muestran valores parecidos a los presentados en esta investigación, aunque aquellos buscaban el riesgo por años y las características de la progresión de la enfermedad.(52)(51)

Los grupos de asociación farmacológica a ser estudiados fueron 4, la administración de Sulfonilureas + Metformina, Metformina, Metformina + Insulina e Insulina, de estas variables farmacológicas la droga más usada es la monoterapia con Metformina con 146 casos del total, la siguiente es la asociación entre Metformina e Insulina y la tercera es la asociación Sulfonilureas más Metformina. Este número de casos equivale al 35% de los pacientes de la muestra utilizan monoterapia con Metformina, lo que muestra que menos de la mitad de los casos pueden ser tratados con monoterapia tal vez por el aumento del daño causado por la enfermedad dado el tiempo de exposición que sería el tiempo de enfermedad. Sin embargo también determina que la Metformina es el fármaco de primera línea del tratamiento de la DM2.(3)(6)(33)

Los resultados del EKG fueron analizados por un especialista en lectura electrocardiográfica, y se obtuvo del total de la muestra un resultado de EKG con alteración en 161 casos de los 406 electrocardiogramas, lo que representa un porcentaje de 39.6% de EKG con alteración. En otros estudios se determinó que solo por la enfermedad como variable aislada se pueden esperar hasta un 73% de electrocardiogramas alterados por la enfermedad.(53)(54)

Las variables a ser identificadas dentro de la alteración del EKG fueron 28, que correspondían a la alteración de la frecuencia, del ritmo y del eje, así también se observaron anomalías de los intervalos del trazo electrocardiográfico, hipertrofias y alteraciones isquémicas. Estudios muestran que las anomalías de conducción son las más frecuentes en los pacientes con DM2.

En este trabajo las variables más frecuentes fueron, la desviación izquierda con 46 casos, seguido por la T negativa con 31 casos, la bradicardia sinusal con 30 casos y el Hemibloqueo anterior izquierdo con 25 casos, el bloqueo de rama derecha sin denotar si es completo o incompleto tuvo un total sumado de 34 casos pero al separarlos cada uno tiene 17 casos de la muestra. Lo mencionado anteriormente no distingue si la desviación corresponde a una alteración por obesidad o por infartos de cara anterior antiguos.

Existen otros estudios que demostraron alteración cardiaca en los pacientes con DM2, sin embargo no lo hicieron reportando anomalías electrocardiográficas sino ecocardiografía y pruebas afines, como lo muestra un estudio realizado en el Hospital de Latacunga donde encontraron una prevalencia de Hipertrofia Ventricular Izquierda del 63% de un total de 91 pacientes.(55)(56)

Un estudio citado con anterioridad muestra que la mayor proporción de alteración del EKG son trastornos de conducción y entre estos en bloqueo de Rama derecha, en relación a nuestro estudio ocuparon la sexta anomalía electrocardiográfica más frecuente de 28 alteraciones. (46)

Analizando el uso de sulfonilureas con alteración del EKG se pudo demostrar que existen 47 casos que presentan alteración del EKG con el uso del fármaco, lo que representa el 43.5% del total de pacientes que usan el fármaco descrito que poseen electrocardiograma alterado. No existen estudios que demuestren que el uso del fármaco por si solo cause alteraciones electrocardiográficas. Sin embargo si existen artículos donde afirman que hay un incremento del riesgo cardiovascular con el uso de Glibenclamida en comparación con los otros antidiabéticos, así mismo con Glicazida y Glimepirida.(35)(57)

Las alteraciones más frecuentes del grupo de las sulfonilureas son el bloqueo interventricular no específico con 11 casos que representan el 16% de las alteraciones de la muestra que utiliza sulfonilureas, la desviación de eje a la izquierda con 10 casos que representan el 14% de las anomalías en este grupo, la T negativa con 8 casos es la siguiente, las otras variables denominadas en este estudio no tienen diferencia significativa con el resto. No existen trabajos que asocien el EKG y el uso farmacológico de las sulfonilureas, por lo tanto no existió diferencias con otros estudios.

La Metformina como monoterapia, de 146 pacientes 57 pacientes presentaron el EKG alterado, lo que representa un 39% de la muestra de este grupo que presentan anomalías electrocardiográficas. Este valor de alteración es similar al del grupo total de pacientes con DM2 que tuvieron alteraciones electrocardiográficas en relación al resto. Sin embargo la Metformina se ha estimado como un fármaco cardioprotector debido a que interactúa a nivel cardiovascular evitando señales que se corresponden a nivel angiogénico.(30)

No existen trabajos que asocien el EKG y el uso farmacológico de la Metformina, por lo tanto no existió diferencias con otros estudios, pero corresponde nombrar el factor cardioprotector de la Metformina observado en varios estudios.(58)(59)(33)

De los pacientes que utilizan Metformina las alteraciones electrocardiográficas más frecuentes fueron la desviación del eje a la izquierda con 15 casos que representa el 26.3% de las anomalías electrocardiográficas en este grupo, la bradicardia sinusal con 14 casos representando el 24.5%, y la T negativa con 14 casos que representa así mismo 24.5%.

Estas alteraciones se comparan con las que presentó el grupo que utiliza sulfonilureas.

Al observar el grupo de Metformina más Insulina, se pudo observar que de 130 pacientes que utilizan esta combinación farmacológica 45 presentaron anomalías electrocardiográficas, que representan el 34.6% de pacientes que utilizan la droga.

De este grupo que utiliza la asociación farmacológica de Metformina más Insulina se observó que las anomalías del EKG más frecuentes son la desviación del eje a la izquierda con 17 casos que representa el 37% de anomalías del EKG en este grupo, la T negativa con 7 casos que representa el 15% y el bloqueo incompleto de rama derecha con 6 casos siendo responsable del 13.3%.

Las alteraciones electrocardiográficas son similares a los dos grupos anteriores, sin embargo en este grupo farmacológico se empieza a ver alteraciones de conducción como bloqueo incompleto de rama derecha, lo que deriva la importancia de realizar una historia clínica adecuada y observar la sintomatología de paciente en busca de síntomas que indiquen alteración de la conducción.(60)

El último grupo base para esta tesis fue el comprendido por la monoterapia de insulina, que aunque consta con pocos pacientes se observaron anomalías electrocardiográficas en más de la mitad de los pacientes.

El último grupo farmacológico a ser estudiado independientemente es el de Insulina como monoterapia, que consta de 22 pacientes de toda la muestra, donde se observó que existían anomalías electrocardiográficas en 12 pacientes que representa el 54.5% de pacientes que tienen alterado el EKG, lo que constituye el grupo que en mayor proporción presenta anomalías electrocardiográficas.

No existen trabajos que asocien el EKG y el uso farmacológico de insulina, por lo tanto no existió diferencias con otros estudios. Cabe nombrar que la insulina no se ha asociado con mayor complicación cardiovascular según varios estudios revisados.(61)(62)

El análisis presentado en la investigación comprendió 4 partes totales, primero el análisis descriptivo de variables socio-demográficas, segundo el análisis de frecuencia de pacientes con y sin alteración electrocardiográfica, tercero el análisis de las alteraciones del EKG más frecuentes, cuarto se realizó una comparación estadística entre los 4 grupos farmacológicos y la asociación con alteración electrocardiográfica, quinto se estableció un Análisis tangencial lineal en proporciones que denota los niveles de grupos farmacológicos y el Ratio para asociarlos a mayor riesgo y tendencia a obtener alteración del EKG, y por último se estimó que comparando 3 variables que desarrollen alteración del EKG puedan interactuar para dar una prueba significativa con Chi cuadrado para la variable estudiada.

La comparación farmacológica resultó en una prueba que no era significativa pero si existía una dirección proporcional, así también resultó el análisis del tiempo de edad y de enfermedad, al realizar el análisis lineal se pudo demostrar la hipótesis ya que existe una asociación significativa en el desarrollo de alteración electrocardiográfica y el fármaco usado, obteniendo una prueba limítrofe de  $p=0.05$ , a su vez se pudo establecer que el fármaco con mayor asociación fue la insulina en monoterapia, pero se podría establecer que la necesidad de administración de insulina ya lleva consigo una DM2 de años de evolución y a su vez un tratamiento tal vez poco controlado, por lo tanto existen en esta muestra pocos pacientes que utilicen insulina.

Los últimos análisis correspondieron a la asociación multivarial, que determina con una prueba de Chi cuadrado una asociación fuerte entre los grupos de edad y el tiempo de enfermedad con los grupos farmacológicos, hallando que existe relación entre ellos y el desarrollo de alteración electrocardiográfica, con un valor  $P=0.00$ , se podría entender que a más tiempo de enfermedad se requerirá otras líneas farmacológicas más avanzadas y por ende el desarrollo de las anomalías en el EKG ya por el tiempo de enfermedad como por el uso farmacológico de Insulina, a su vez la edad por sí sola no determinó un potencial para el desarrollo de alteración electrocardiográfica pero su asociación con medicación significa que además de la longevidad el paciente posee una enfermedad de carácter crónico que podría desarrollar anomalía electrocardiográficas.

Las anomalías electrocardiográficas se presentan tanto en individuos con y sin patología, sin embargo es una herramienta útil para el diagnóstico de varias enfermedades que pudieran cursar con un cambio del trazo electrocardiográfico, con lo que se recomienda prestarles atención.

El estudio determinó que existen anomalías electrocardiográficas en el paciente diabético, y que estas deberían remarcar la importancia de un EKG de cribado para observar si podría existir una alteración cardiovascular de forma silente así como la enfermedad base del paciente que estuvo durante un largo tiempo de su vida como la DM2.

## 6. CAPÍTULO VI CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

### 6.1 CONCLUSIONES

- Del grupo de estudio la mayoría de pacientes eran de sexo femenino, en comparación con la literatura donde no se muestra una relación significativa entre uno y otro grupo, sin embargo en esta tesis se mostró una diferencia de 4 a 1 de predominio femenino.
- El grupo de edad que tuvo mayor proporción fue aquel comprendido entre 51 y 65 años, que es la edad promedio de presentación de la DM2, se determinó también que el tiempo de intervalo de enfermedad promedio es de 6 años y que la mayoría de pacientes de esta muestra se encontraban entre 5 y 10 años de evolución de la enfermedad
- Existió anomalías en el electrocardiograma en un 39,4% de los pacientes, que comparando con los estudios daban una referencia de hasta el 73% de pacientes que podrían tener alterado el EKG
- Se analizaron cuatro grupos farmacológicos y sus alteraciones en el EKG, obteniendo mayor proporción de alteración el grupo de la monoterapia de insulina con 52% de pacientes con EKG alterado
- Al observar el análisis estadístico con cruce de variables no se demostró la hipótesis dado que no existe diferencia significativa entre los grupos de la Muestra.
- Al realizar el Análisis lineal de Proporciones se pudo correlacionar que la variable farmacológica y la alteración del EKG fueron significativas por medio de prueba Chi y valor p lo cual comprueba nuestra hipótesis y queda demostrado que existe alteración del EKG por el uso de fármacos antidiabéticos aunque sea en forma lineal el desarrollo
- El grupo de Insulina como monoterapia se asoció significativamente con el desarrollo de alteración del EKG, aumentando su riesgo en 2 veces.
- Al realizar la asociación de variables entre el grupo farmacológico con el grupo de edad y el tiempo de enfermedad, se pudo demostrar significativamente que predisponen al desarrollo de alteración del EKG

## 6.2 RECOMENDACIONES

- Realizar un control adecuado de los pacientes con enfermedades crónicas.
- Recomendar el cribado a los pacientes que tengan incremento de riesgo cardiovascular a la realización de un electrocardiograma en forma de tamizaje.
- A la universidad a prestar mayor atención a que los estudiantes puedan interpretar un electrocardiograma de manera adecuada.
- Se recomienda realizar mayor número de estudios acerca del riesgo cardiovascular de las drogas utilizadas en este estudio.
- Recomendar a los centros de salud un programa de atención especializada en enfermedades crónicas como la DM2 para priorizar su manejo y atención
- Realizar estudios prospectivos de la dimensión de la diabetes en nuestro país.
- Realizar más estudios acerca de alteraciones electrocardiográficas en otras enfermedades crónicas relacionadas con riesgo cardiovascular.

## 7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Asociación latinoamericana de diabetes. Guías ALAD de diagnóstico, control y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. 2006;14(3):188. Available from: [http://www.alad-latinoamerica.org/phocadownload/guias\\_alad.pdf](http://www.alad-latinoamerica.org/phocadownload/guias_alad.pdf)
2. Cervantes-villagrana RD, Presno-bernal JM. Fisiopatología de la diabetes y los mecanismos de muerte de las células  $\beta$  pancreáticas. *Rev Endocrinol y Nutr.* 2013;21(3):98–106.
3. Polonsky KS. The Past 200 Years in Diabetes. *N Engl J Med [Internet].* 2012;367(14):1332–40. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra1110560>
4. OMS. OMS/World Health Organization: Diabetes nota descriptiva [Internet]. 2015. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/es/>
5. George Bakris M, Lawrence Blonde, MD F, Andrew J.M. Boulton M, Mary de Groot P, Eddie L. Greene M, Robert Henry M, et al. January Supplement Combined\_Final Diabeets Care. *J Clin Appl Res Educ [Internet].* 2015;38(January):99. Available from: [http://professional.diabetes.org/admin/UserFiles/0 - Sean/Documents/January Supplement Combined\\_Final.pdf](http://professional.diabetes.org/admin/UserFiles/0 - Sean/Documents/January Supplement Combined_Final.pdf)
6. Rozman C, Farreras. Farreras-Rozman: Medicina Interna [Internet]. 2014. 211-215 p. Available from: <http://tienda.elsevier.es/farreras-rozman-medicina-interna-acceso-online-pb-9788480868969.html>
7. Diabetes DOF. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care [Internet].* 2011;34(Supplement\_1):S62–9. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/dc11-S062>
8. Votano J, Parham M. Presentación Guías ALAD de diagnóstico, control y tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 [Internet]. *Chemistry & ....* 2004. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cbdv.200490137/abstract>
9. Escobedo-De La Peña J, Buitrón-Granados LV, Ramírez-Martínez JC, Chavira-Mejía R, Schargrodsky H, Champagne BM. Diabetes en México. Estudio CARMELA. *Cir Cir.* 2011;79(5):424–31.
10. INEC. Estimates for 2000-2012. Anuario de Nacimientos y Defunciones . ECUADOR [Internet]. 2013. Available from: [www.ecuadorencifras.gob.ec](http://www.ecuadorencifras.gob.ec)

11. Aguirre F, Brown A, Cho NH, Dahlquist G, Dodd S, Dunning T, Hirst M, Hwang C, Magliano D, Patterson C, Scott C, Shaw J, Soltesz G, Usher-Smith J WD. IDF Diabetes Atlas: sixth edition. Basel, Switzerland: International Diabetes Federation. 2013.
12. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global Prevalence of Diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004;27(5).
13. Arévalo José. Fisiología De Pancreas. *Asoc Colomb Endocrinol* [Internet]. 2007;23(3):7–11. Available from: [http://www.endocrino.org.co/files/Fisiologia\\_de\\_la\\_Secrecion\\_de\\_Insulina\\_AJ\\_Fortich.pdf](http://www.endocrino.org.co/files/Fisiologia_de_la_Secrecion_de_Insulina_AJ_Fortich.pdf)
14. Cossio MLT, Giesen LF, Araya G, Pérez-Cotapos MLS, VERGARA RL, Manca M, et al. Principios de Medicina Interna Harrison [Internet]. 2012. 2275-2305 p. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15003161>
15. Gutiérrez-fisac JL, Rodríguez-artalejo F, Burrows R. *La Obesidad*. 2012. 309 p.
16. Manzur F, Ciro A, Norma A. Adipocitos, obesidad visceral, inflamación y enfermedad cardiovascular. *Rev Colomb Cardiol* [Internet]. 2010;17(5):207–13. Available from: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcca/v17n5/v17n5a4.pdf>
17. Castillo Barcias J alejandro. mellitus tipo 2 ( DM2 ). Fisiopatol la diabetes Mellit tipo 2 [Internet]. 2000;2:18–21. Available from: [http://www.endocrino.org.co/files/Fisiopatologia\\_de\\_la\\_Diabetes\\_Mellitus\\_Tipo\\_2\\_J\\_Castillo.pdf](http://www.endocrino.org.co/files/Fisiopatologia_de_la_Diabetes_Mellitus_Tipo_2_J_Castillo.pdf)
18. Gloyn AL, Braun M, Rorsman P. Type 2 diabetes susceptibility gene TCF7L2 and its role in beta-cell function. *Diabetes* [Internet]. 2009;58(4):800–2. Available from: <http://diabetes.diabetesjournals.org/content/58/4/800.full>
19. Roche E. Diabetes tipo 2: Gluco-lipo-toxicidad y disfunción de la célula B pancreática. *Ars Pharm*. 2003;44:313–32.
20. (GEDAPS) G de E de la D en AP de S. Diabetes mellitus tipo 2 : Protocolo de actuación, Grupo de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de Salud (GEDAPS). *FMC Protoc*. 2010;1–54.
21. Sistemas A De. Complicaciones Crónicas De La Diabetes Mellitus. *Diabetologia* [Internet]. 2004; Available from: <http://escuela.med.puc.cl/paginas/cursos/tercero/integradotercero/ApFisiopSist/nutricion/Nutricion4.html>

22. Hernández JC, Emiliano M, Puig L, García PH, Marcel E a A, Quesada MY. Aldosa reductasa y proteína quinasa C en las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus. 2011;58:102–7.
23. Sanzana MG. Complicaciones Crónicas de la diabetes mellitus I: fisiopatología, nefropatía diabética. Medwave [Internet]. 2009;9(10):1–4. Available from: <http://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/PuestaDia/Cursos/4214>
24. Wilson PW, Meigs JB, Sullivan L, Fox CS, Nathan DM DRS. Prediction of incident diabetes mellitus in middle-aged adults: the Framingham Offspring Study. Arch Intern Med. 2007;167:1068–74.
25. Diabetes y cardiopatía isquémica crónica. 2007;29–44.
26. Sanon S, Patel R, Eshelbrenner C, Sanon VP, Alhaddad M, Oliveros R, Pham SV CR. Acute coronary syndrome in patients with diabetes mellitus: perspectives of an interventional cardiologist. Am J Cardiol. 2012;110(9):13b – 23b.
27. GROUP NHIS. DIABETES DATA National Health Interview Survey del 2009 [Internet]. National Health Interview Survey HOMEPAGE. 2013. p. DATA RELEASE. Available from: <http://www.cdc.gov/nchs/fastats/diabetes.htm>
28. Farmacias IQB. Vademecum IQB: INSULINA [Internet]. Vademecum Internacional, España. 2015. Available from: [http://www.iqb.es/d\\_mellitus/paciente/manual1/cap08.htm](http://www.iqb.es/d_mellitus/paciente/manual1/cap08.htm)
29. Yépez A, Velasco M, Ramírez C, Cuevas Ramos D, Almeda Valdés P, Joya Galeana J, et al. Guías practicas para el uso de la insulina. Soc Mexina Nutr y Endocrinol. 2009;100.
30. C Lamanna, M Monami, N Marchionni and EM. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. Diabetes, Obes Metab. 2011;Volume 13(3):pages 221–8.
31. Roumie CL, Hung AM, Greevy R a, Grijalva CG, Liu X, Murff HJ, et al. Comparative Effectiveness of Sulfonylurea and Metformin Monotherapy on Cardiovascular Events in Type 2 Diabetes Mellitus. Ann Intern Med [Internet]. 2012;157(9):601–10. Available from: [http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L366020081\nhttp://annals.org/data/Journals/AIM/25434/0000605-201211060-00003.pdf\nhttp://sfx.ub.rug.nl:9003/sfx\\_local?sid=EMBASE&issn=00034819&id=doi:&atitle=Comparative+effectivene](http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L366020081\nhttp://annals.org/data/Journals/AIM/25434/0000605-201211060-00003.pdf\nhttp://sfx.ub.rug.nl:9003/sfx_local?sid=EMBASE&issn=00034819&id=doi:&atitle=Comparative+effectivene)

32. Group I. METFORMINA EN VADEMECUM IQB. Available from:  
<http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/m025.htm>
  
33. Roussel R, Travert F, Pasquet B et al. Metformin Use and Mortality Among Patients With Diabetes and Atherothrombosis. *Arch Intern Med.* 2010;170(1892-1899.).
  
34. Juurlink DN. Adverse cardiovascular events during treatment with glyburide (glibenclamide) or gliclazide in a high-risk population. *Diabet Med.* 2012;29(12):pages 1524–8.
  
35. L.F. PALLARDO SÁNCHEZ. Sulfonilureas en el tratamiento del paciente con diabetes mellitus tipo 2. *Endocrinol y Nutr.* 2008;55(Supl 2):17–25.
  
36. Group UPDS (UKPDS). INTENSIVE BLOOD-GLUCOSE CONTROL WITH SULPHONYLUREAS OR INSULIN COMPARED WITH CONVENTIONAL TREATMENT AND RISK OF COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES. *Lancet.* 1998;352:p837–53.
  
37. Garratt KN, Brady PA, Hassinger NL, Grill DE, Terzic A, Holmes DR. Sulfonylurea drugs increase early mortality in patients with diabetes mellitus after direct angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol [Internet].* 1999;33(1):119–24. Available from:  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109798005579>
  
38. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med [Internet].* 2009;360(2):129–39. Available from:  
<http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa0808431>
  
39. Conthe P, Lobos JM. *El Electrocardiograma.* 2012;49–56.
  
40. *Electrocardiograma E, Valores C. Capítulo 3 El Electrocardiograma. Componentes.Valores normales y Semiología de sus perturbaciones.* Available from:  
[http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/pdvedado/franco\\_03.pdf](http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/pdvedado/franco_03.pdf)
  
41. Velez D. *Pautas de Electrocardiografía.* 2012. 41-62 p.
  
42. MAITE DD. CRECIMIENTOS AURICULARES Y VENTRICULARES, VALORES NORMALES. *Aportes Cardiol.* 2010;1–5.
  
43. Xesus F. *El electrocardiograma en la cardiopatía isquémica ( isquemia , lesión y necrosis ).* 2005;modulo 3(Hospital Compostela).

44. Fajuri A. Manual de Arritmias. Man Arritmias. 2009;1–8.
45. Dorantes Sánchez M. Bloqueo de Rama Izquierda. Rev Cuba Cardiol y Cirugía Cardiovasc. 2013;19(1):50–4.
46. Ana de Santiago, Alberto García-Lledó, Esther Ramosa CS. Valor pronóstico del electrocardiograma en pacientes con diabetes tipo 2 sin enfermedad cardiovascular conocida. Rev Española Cardiol. 60:1035–41.
47. Sandín M. Avances en Diabetología:Desigualdades de género y diabetes mellitus tipo 2: la importancia de la diferencia. Elsevier. 2014;30(3):78–87.
48. ADA. Depresión: Complicaciones en Salud Mental de Personas con Diabetes Mellitus [Internet]. American Diabetes Association. 2015. Available from: <http://www.diabetes.org/es/vivir-con-diabetes/complicaciones/salud-mental/depresion.html?referrer=https://www.google.com.ec/>
49. JUUTILAINEN A. Gender Difference in the Impact of Type 2 Diabetes on Coronary Heart. 2004;27(12).
50. Siddiqui MA, Khan MF, Carline TE. Gender differences in living with diabetes mellitus. Mater Sociomed [Internet]. 2013;25(2):140–2. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3769156&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
51. Beaser RS. MEDSCAPE: The Evolution of Type 2 Diabetes: A Staged Approach to Reducing Macrovascular Risk. MEDSCAPE; 2005.
52. Fonseca VA. Defining and Characterizing the Progression of Type 2 Diabetes. Diabetes Care [Internet]. 2009;32(suppl\_2):S151–6. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/dc09-S301>
53. Brollo L, Teresa M, Bombig N, Mazzaro L, Francisco YA, Antonio F, et al. Artículo Original Asociación del Electrocardiograma con Diabetes Mellitus y Síndrome Metabólico en Nipobrasileños. :368–72.
54. Jobe M, Kane A, Jones JC, Pessinaba S, Nkum BC, Ba SA. ELECTROCARDIOGRAPHIC LEFT VENTRICULAR HYPERTROPHY AMONG GAMBIAN DIABETES MELLITUS PATIENTS. 2015;49(1):19–24.

55. Valarezo-Sevilla D. PREVALENCIA DE HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA EN PACIENTES DIABÉTICOS. 2013;30(1):69–72.
56. Martín-Rioboó E, García Criado E, Pérula De Torres LA, Cea-Calvo L, Anguita Sánchez M, López Granados A, et al. Prevalencia de hipertrofia ventricular izquierda, fibrilación auricular y enfermedad cardiovascular en hipertensos de Andalucía. Estudio PREHVIA. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2009;132(7):243–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19248873>
57. Hong J, Zhang Y, Lai S, Lv A, Su Q, Dong Y. Effects of metformin versus glipizide on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes Care*. 2012;36(5):1304–11.
58. Kooy A, de Jager J, Lehert P, Bets D, Wulffelé MG, Donker AJM, et al. Long-term effects of metformin on metabolism and microvascular and macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2009;169(6):616–25.
59. Zeevaart JG, Wang L, Thakur V V, Leung CS, Tirado- J, Bailey CM, et al. Activation of AMPK by Metformin Improves Left Ventricular Function and Survival in Heart Failure. 2009;130(29):9492–9.
60. Stern S, Sclarowsky S. The ecg in diabetes mellitus. *Circulation*. 2009;120(16):1633–6.
61. Cases MM. En el estudio ORIGIN la insulina glargina confirmó su seguridad cardiovascular y en cáncer. :7–9.
62. Prospective UK, Study D. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):837–53.