

**UNIVERSIDAD SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**

**HEMOGLOBINA GLUCOSILADA COMO MARCADOR DE RIESGO DE INFARTO AGUDO DE
MIOCARDIO EN PACIENTES DIABÉTICOS**

MONOGRAFÍA

Presentada a la Honorable Junta Directiva de la Facultad de Ciencias Médicas de la
Universidad de San Carlos de Guatemala

**Josué Miguel Calel Mejía
Ebony Melissa Orozco Fuentes**

Médico y Cirujano

Guatemala, octubre 2021



El infrascrito Decano y la Coordinadora de la Coordinación de Trabajos de Graduación –COTRAG–, de la **Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala**, hacen constar que los estudiantes:

1. EBONY MELISSA OROZCO FUENTES 201317909 2843345531202
2. JOSUÉ MIGUEL CALEL MEJÍA 201400287 2911860920101

Cumplieron con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al título de Médico y Cirujano en el grado de Licenciatura, habiendo presentado el trabajo de graduación, en modalidad de monografía titulado:

**HEMOGLOBINA GLUCOSILADA COMO MARCADOR DE RIESGO
DE INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO EN PACIENTES DIABÉTICOS**

Trabajo asesorado por el Dr. Helbert Yubiny Sánchez Aquino y revisado por la Licda. Claudia Karina Orozco Gamboa, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, el once de octubre de dos mil veintiuno



COORDINACIÓN DE TRABAJOS
DE GRADUACIÓN
-COTRAG-
Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora



UNIVERSIDAD DE
SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE
CIENCIAS MÉDICAS
Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva
DECANO


Vo.Bo.
Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva PhD
Decano

La infrascrita Coordinadora de la COTRAG de la **Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad de San Carlos de Guatemala**, HACE CONSTAR que los estudiantes:

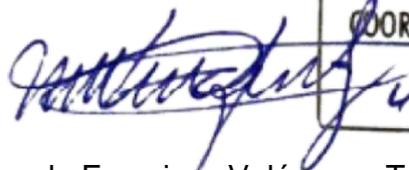
1. EBONY MELISSA OROZCO FUENTES 201317909 2843345531202
2. JOSUÉ MIGUEL CALEL MEJÍA 201400287 2911860920101

Presentaron el trabajo de graduación en la modalidad de Monografía, titulado:

**HEMOGLOBINA GLUCOSILADA COMO MARCADOR DE RIESGO DE
INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO EN PACIENTES DIABÉTICOS**

El cual ha sido revisado y aprobado por el **Dr. César Oswaldo García García**, profesor de esta Coordinación, al establecer que cumplen con los requisitos solicitados, se les **AUTORIZA** continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala, el once de octubre del año dos mil veintiuno.

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”



Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora

Guatemala, 11 de octubre del 2021

Doctora
Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora de la COTRAG
Presente

Dra. Velásquez:

Le informamos que nosotros:

1. EBONY MELISSA OROZCO FUENTES
2. JOSUÉ MIGUEL CALEL MEJÍA





Presentamos el trabajo de graduación en la modalidad de MONOGRAFÍA titulada:

**HEMOGLOBINA GLUCOSILADA COMO MARCADOR DE RIESGO DE
INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO EN PACIENTES DIABÉTICOS**

Del cual el asesor y revisora se responsabilizan de la metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.

FIRMAS Y SELLOS PROFESIONALES

Asesor: Dr. Helbert Yubiny Sánchez Aquino






Dr. Helbert Yubiny Sánchez Aquino
MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRÍTICO
Colegiado 12905

Revisora: Licda. Claudia Karina Orozco Gamboa



Licda. Claudia Karina Orozco Gamboa
Bióloga
Colegiado 2120

Reg. de personal 20140455

eavs
160_21MCOGG

josuemiguel.24@gmail.com
ebony.orozco25@gmail.com

DEDICATORIA

Dedicamos a Dios, por darnos la vida, por fortalecer nuestro espíritu en los momentos difíciles y permitirnos la oportunidad de servirle en tan noble profesión; a nuestros padres que han sido testigos de nuestros desvelos, por su incondicional amor y su entero sacrificio para poder ayudarnos a cumplir este sueño.

A nuestra familia, por su apoyo constante, tanto moral como económicamente, por cada mensaje y palabra de aliento que nos inspiró a seguir creyendo en nuestra capacidad, desde el día que entramos a la Facultad de Ciencias Médicas y ahora que estamos por finalizar esta etapa.

A nuestras amistades, compañeros en batalla, quienes hacían menos pesado cada turno y con quienes creamos memorables recuerdos dentro de la casa de estudios y a todas las personas que han puesto su confianza en nosotros, siempre motivándonos a seguir adelante.

AGRADECIMIENTO

A la Universidad de San Carlos de Guatemala Por ser nuestra alma mater y formarnos como profesionales y hacernos sentir orgullosos san carlistas.

A la Facultad de Ciencias Médicas Por ser el lugar donde obtuvimos tanto aprendizaje de excelentes maestros de la medicina y encontramos amigos que nos apoyaron a lo largo de este camino.

A nuestro asesor Dr. Yubiny Sánchez Por brindar su tiempo y conocimientos científicos para la realización de este trabajo.

A nuestra revisora, Licda. Karina Orozco Por su acompañamiento y compromiso en el desarrollo de esta monografía a fin de que fuera un éxito.

A nuestro revisor, Dr. César García Por su disposición de tiempo para la resolución de dudas, siendo un facilitador en el proceso de nuestro trabajo de graduación.

ÍNDICE

Prólogo	i
Introducción	ii
Objetivos	iv
Métodos y técnicas	v
Capítulo 1. Fisiopatología de la diabetes mellitus 2.....	1
Capítulo 2. Relación del infarto agudo de miocardio con diabetes mellitus 2.....	10
Capítulo 3. Hemoglobina glucosilada como predictor de riesgo de infarto agudo de miocardio.....	19
Capítulo 4. Análisis.....	26
Conclusiones	29
Recomendaciones	30
Referencias bibliográficas	31
Anexos	40



FACULTAD DE
CIENCIAS MÉDICAS
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
REPOSICIÓN

De la responsabilidad del trabajo de graduación:

El autor o autores son los únicos responsables de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresados en el contenido del trabajo de graduación. Su aprobación en manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación, la Facultad de Ciencias Médicas y la Universidad de San Carlos de Guatemala. Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y el autor o autores deberá o deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala y, de las otras instancias competentes, que así lo requieran.

PRÓLOGO

La presente monografía titulada “Hemoglobina glucosilada como marcador de riesgo de infarto agudo de miocardio en pacientes diabéticos”, elaborada por dos estudiantes de pregrado de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad San Carlos de Guatemala, recopila información actualizada y basada en evidencia científica capaz de brindar al lector una fuente de información válida.

De tal forma, la información se ha organizado en cuatro capítulos que abordan de manera ordenada el tema: el primer capítulo explica la regulación de la homeostasis de la glucosa como base fundamental para la comprensión del mecanismo patogénico de la diabetes mellitus tipo 2; el segundo capítulo explica la relación de la diabetes mellitus 2 con el infarto agudo de miocardio, y los procesos moleculares que generan ambas patologías, además de los factores de riesgo que aumentan la aparición de eventos cardiovasculares; el capítulo 3 expone la función de la hemoglobina glucosilada, y su función como marcador de riesgo de infarto agudo de miocardio. Por último, en el capítulo 4 se realiza un análisis de toda la información obtenida.

La finalidad de este documento es recomendar, de acuerdo con el conocimiento científico, el uso de la hemoglobina glucosilada no solo como método diagnóstico para la DM2, sino también como una herramienta para prever el infarto agudo de miocardio, e incidir en aquellos factores de riesgo modificables presentes en cada paciente.

Dr. Helbert Yubiny Sánchez

INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus 2 (DM2) es una enfermedad crónico-metabólica que se caracteriza por un estado hiperglucémico, provocado por la pérdida progresiva de la secreción de insulina de la célula beta pancreática, capaz de causar una alteración en la producción, captación o utilización periférica de la glucosa.¹

A lo largo del tiempo el número de personas diabéticas continúa en aumento. Las estadísticas muestran que en el año 1980 había una población de 108 millones de individuos con diagnóstico de DM2. Sin embargo, para el 2014 esta cifra ascendió a 422 millones de personas diabéticas y se estima que para el año 2040 el número ascenderá a 622 millones de afectados. Tal como la DM2 ha ido en aumento, la prevalencia de las enfermedades cardiovasculares parece aumentar progresivamente junto a ella.² Ya que la presencia de la DM2 en un individuo le atribuye 2 a 3 veces más riesgo de sufrir alguna enfermedad cardiovascular (ECV), sobre todo aquellas relacionadas con la aterosclerosis como infarto agudo de miocardio (IAM), enfermedad arterial periférica y enfermedad cerebrovascular.^{3,4}

Para entender la relación entre ambas patologías, se deben conocer los mecanismos moleculares promovidos por la resistencia a la insulina y la hiperglucemia, los cuales inician la disfunción endotelial, aumento del estrés oxidativo, acumulación de productos terminales de glicación avanzada y mediadores inflamatorios, capaces de lesionar el endotelio, iniciar la formación de la placa ateromatosa y su posterior rotura.⁵

Asimismo, la DM2 coexiste con otras patologías conocidas también por ser factores de riesgo cardiovascular tales como hipertensión arterial, dislipidemia, tabaquismo, sobrepeso y obesidad.³ Con frecuencia los pacientes presentan más de un factor de riesgo, que difícilmente logran mantener en rangos normales, solo 1 de cada 5 pacientes tiene bajo control los factores de riesgo cardiovascular. Ya que el control de cada uno de ellos refleja mayor beneficio para el paciente que mantener únicamente un adecuado control glucémico.⁶

Generalmente, al hacer una comparación con una población no diabética, los individuos con DM2 presentan ECV a una edad más temprana, con mayor riesgo de complicaciones y tasas de mortalidad más alta por infarto de miocardio recurrente, ictus y trombosis de la endoprótesis vascular, con una reducción de 10 años en la esperanza de vida en personas diabéticas.⁵

Es preciso estar un paso adelante de las complicaciones causadas por la DM2 y los riesgos cardiovasculares; la hemoglobina glucosilada (HbA1c) ha demostrado ser una prueba valiosa en el seguimiento del paciente diabético. La HbA1c aporta información acerca del estado

de glucemia crónica y sobre el riesgo de complicaciones a largo plazo y ha demostrado tener mejor valor pronóstico para identificar pacientes diabéticos en riesgo de desarrollar complicaciones cardiovasculares que la medición de la glucosa en ayunas.⁷

Por lo tanto, el objetivo de esta monografía es confirmar la relación que existe entre valores elevados de hemoglobina glucosilada y el riesgo de infarto agudo al miocardio en el paciente diabético, mayor de 50 años de edad, de ambos sexos a nivel mundial, a través de la búsqueda de información válida que respalde dicho objetivo.

La revisión bibliográfica se realizó a través de libros de texto, publicaciones y artículos científicos recopilados de las bases de datos PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Biblioteca Virtual en Salud (BVS) de Guatemala, el Portal Regional de la BVS (BIREME), HINARI y UpToDate. Además, se realizaron revisiones con apoyo de motores de búsqueda como Google Académico y MD Consult. A fin de lograr una búsqueda más exacta se realizó la investigación por medio de Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) y los Medical Subject Headings (MeSH). La selección de los documentos se efectuó de acuerdo con los criterios de inclusión.

Finalmente se redactan cuatro capítulos que logran recabar la información más relevante del tema, el primer capítulo permite esclarecer la fisiopatología de la DM2. El segundo capítulo establece los procesos moleculares por medio de los cuales la DM2 se relaciona con la aparición del IAM; además de la asociación de factores de riesgo cardiovascular en los pacientes diabéticos y en pacientes no diabéticos. En el tercer capítulo, se aborda la función de la HbA1c y su capacidad de identificar a los pacientes con mayor probabilidad de sufrir un infarto agudo de miocardio. Por último, en el cuarto capítulo se genera el análisis de la información, obtener conclusiones oportunas y generar recomendaciones con base a conocimientos científicos válidos.

OBJETIVOS

Objetivo General

Confirmar la relación que existe entre valores elevados de hemoglobina glucosilada y el riesgo de infarto agudo al miocardio en el paciente diabético, mayor de 50 años de edad, de sexo masculino o femenino a nivel mundial.

Objetivos Específicos

1. Describir la diferencia que existe entre los factores de riesgo cardiovascular en pacientes infartados diabéticos y no diabéticos.
2. Explicar la participación de la diabetes mellitus en la fisiopatología del infarto agudo de miocardio.
3. Explicar de qué manera la hemoglobina glucosilada predice el riesgo de infarto agudo de miocardio en pacientes diabéticos.

MÉTODOS Y TÉCNICAS

- Tipo de estudio:

Monografía de compilación

- Diseño:

Interpretativo

- Descriptores:

Para la realización de las búsquedas se utilizaron Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) principalmente “Diabetes mellitus tipo 2”, “Hemoglobina glucosilada”, “Factor de Riesgo” e “Infarto agudo de miocardio” y los Medical Subject Headings (MeSH) entre ellos “Glycated hemoglobin”, “Diabetes mellitus type 2” “Risk Factors”, “Myocardial Infarction” y “Coronary Artery Disease” tanto en español como en inglés, relacionados por medio de operadores lógicos “AND” y “OR” (Anexo 1 y 3).

- Selección de fuentes de información:

Se realizó una revisión de libros de texto, publicaciones y artículos científicos en idioma español, inglés y ucraniano. Se utilizaron las bases de datos PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Biblioteca Virtual en Salud (BVS) de Guatemala, el Portal Regional de la BVS (BIREME), HINARI y UpToDate. Además, se realizaron revisiones con apoyo de motores de búsqueda como Google Académico y MD Consult. (Anexo 3)

- Selección del material a utilizar:

Se seleccionaron estudios metanalíticos, de cohortes, revisiones sistemáticas y reportes de casos. Para seleccionar las fuentes de información potencialmente relevantes se evaluaron según criterios de inclusión y exclusión. Estos se construyeron de acuerdo a la población de estudio; la cual fue: sujetos humanos, adultos de >50 años de edad y de cualquier sexo. Se tomó en cuenta la fecha de publicación de las fuentes en un rango válido de disponibilidad del año 2011 al 2021, empleando textos completos (Anexo 2).

- Plan de análisis:

Se organizaron las fuentes seleccionadas con un instrumento de matrices de datos en el cual se evaluó, resumió, y ordenó la información de acuerdo a su relevancia, la cual se basó en su relación directa con el tema, sus autores y el año de publicación; que permitió a su vez, eliminar posibles fuentes duplicadas (Anexo 2).

Para el análisis de la información consultada, se revisaron múltiples fuentes evaluando el grado de similitud o discrepancia entre los resultados de una y otra; y así generar un análisis que permitió formular conclusiones. Por último, las referencias bibliográficas se elaboraron según las normas Vancouver utilizando el gestor bibliográfico Mendeley.

CAPÍTULO 1. FISIOPATOLOGÍA DE LA DIABETES MELLITUS 2

Sumario:

- Regulación de la homeostasis de la glucosa
- Diabetes Mellitus 2
- Patogenia

En este capítulo se describe la regulación normal de la glucosa a través de procesos que permiten su uso como una fuente de energía y su posterior almacenamiento mediado por la insulina; ambas indispensables en la patogenia de la diabetes mellitus, capaces de alterar el metabolismo de carbohidratos, proteínas y lípidos.

1.1 Regulación de la homeostasis de la glucosa

La homeostasis de la glucosa es posible por el equilibrio que existe entre la producción en el hígado, la captación y utilización periférica de la misma. La insulina desempeña un papel importante en este balance metabólico, pero también participan diversas señales metabólicas y otras hormonas en el control del suministro y utilización de los carbohidratos. Durante el ayuno o cuando se realiza ejercicio hay baja concentración de insulina, con mayor participación de la hormona contrarreguladora, el glucagón. Esta hormona estimula el aumento de la producción de glucosa por distintas vías metabólicas, como la gluconeogénesis y la glucogenólisis, además favorece la movilización de precursores que se encuentran almacenados, como aminoácidos o ácidos grasos libres. Por último, reduce la captación de azúcares en tejidos sensibles a la insulina, para permitir la mayor cantidad en sangre para distintas funciones metabólicas.⁸

Después de comer, el incremento de la glucosa induce la secreción de insulina, una hormona anabólica, que estimula el almacenamiento de carbohidratos y grasas y la síntesis de proteínas. La insulina permite a tejidos como el músculo esquelético con alto consumo de energía, la captación de la mayoría de la glucosa posprandial, sin embargo, otros tejidos como el cerebro, la usan de manera independiente de la insulina.⁸

1.1.1 Producción de glucosa

La producción de glucosa tiene lugar principalmente en el hígado y los riñones, a través de la glucogenólisis, que gracias a la expresión de la enzima glucosa-6-fosfatasa, provocan la liberación de esta molécula al torrente sanguíneo. Además, el hígado y los riñones, también presentan enzimas necesarias para que se produzca la gluconeogénesis, siendo el hígado el órgano responsable de la mayor parte de su producción.

La insulina limita la producción de glucosa al actuar sobre la enzima con actividad glucogenolítica, la glucógeno fosforilasa. La insulina también regula de forma indirecta la síntesis de glucosa a través de la inhibición de la secreción de glucagón, lo que provoca reducción de la disponibilidad de precursores gluconeogénicos y ácidos grasos libres al hígado.⁹

1.1.2 Insulina

1.1.2.1 Biosíntesis de la insulina

La preproinsulina es un polipéptido precursor de 86 aminoácidos que se desdobra en el retículo endoplásmico para formar proinsulina. La proinsulina contiene 3 cadenas de péptidos A, B y C; esta se continúa escindiendo en el aparato de Golgi para formar insulina, que en su forma madura se almacena junto con el péptido C y se secretan a la misma concentración dentro de los gránulos secretores de las células beta pancreáticas al mismo tiempo.^{8,10}

La semivida plasmática de la insulina libre, es de unos 6 min, desaparece de la circulación en unos 15 min, excepto la insulina que se une a las células efectoras, la enzima insulinasa degrada el resto, sobre todo en el hígado, y en menor medida, en los riñones, los músculos y de forma ligera en casi todos los demás tejidos.¹⁰

1.1.2.2 Secreción de la insulina

La insulina es secretada por influencia de diversas moléculas, siendo la glucosa el regulador esencial de su secreción por las células beta pancreáticas. El estímulo de la secreción de insulina comienza cuando los hidratos de carbono son introducidos en la célula beta por un transportador facilitador de glucosa. El paso limitante de la velocidad que controla la secreción de insulina es la fosforilación de la glucosa por la glucocinasa, que finalmente genera por la vía de la glucólisis trifosfato de adenosina (ATP,

adenosintrifosfato), que inhibe la actividad de un canal de potasio sensible a ATP, induciendo la despolarización de la membrana de la célula beta, lo que abre los canales de calcio dependientes de voltaje y estimula la secreción de insulina.⁸

1.1.2.3 Acción de la insulina

Cuando la insulina llega al sistema venoso portal, aproximadamente el 50% de ella es removida y se degrada en el hígado. La insulina que no es degradada llega a la circulación general y se une a los receptores de sus sitios blancos.⁸

“El receptor de insulina se compone de 4 subunidades, unidas entre sí por puentes de disulfuro: dos subunidades alfa, ubicadas totalmente fuera de la membrana celular y dos subunidades beta, que atraviesan la membrana y sobresalen al interior del citoplasma”. La insulina se une a los receptores alfa en el exterior de la célula, provocando la autofosforilación de las subunidades beta que se encuentran en el citosol. La autofosforilación de estas subunidades activa una tirosina cinasa local, que fosforila a su vez a muchas otras, como el grupo de sustratos del receptor de insulina (IRS), que se expresan en los diferentes tejidos, con sus distintos tipos (p. ej., IRS-1, IRS-2 e IRS-3). Esto produce un incremento de la captación de la glucosa por las membranas de casi el 80% de las células, con predominio de las células musculares y adiposas, sirviendo de sustrato para todas las funciones metabólicas. Por tanto, es el receptor activado, y no la insulina, el que desencadena los efectos posteriores. De esta forma, la insulina influye en el metabolismo intracelular de los carbohidratos, los lípidos y las proteínas.¹⁰

1.1.2.4 Efecto de la insulina en el metabolismo de los hidratos de carbono

Inmediatamente, luego de consumir algún alimento rico en hidratos de carbono, se absorbe la glucosa en el duodeno, se transporta en la sangre, e induce la liberación rápida de insulina. La insulina estimula la entrada de la glucosa a través de las membranas celulares de las células del músculo esquelético y del tejido adiposo, esto es posible por el transportador de glucosa 4 (GLUT-4). Al recibir la señal de insulina provoca la translocación de GLUT-4 a la membrana celular, lo que facilita la entrada de la glucosa. Una vez transportada hacia dentro de las células, pueden almacenarse en forma de glucógeno en las células musculares o bien, convertirse en piruvato, por medio de glucólisis y luego ser sustrato para distintas rutas metabólicas: formando lactato al reducirse, o transaminarse para formar alanina o convertirse en acetil coenzima A (CoA).

El exceso de Acetil CoA propicia la formación de ácidos grasos para su almacenamiento como triglicéridos o usarse para la síntesis de cuerpos cetónicos o colesterol.⁹

1.1.2.5 Efecto de la insulina en el hígado

La insulina provoca que los hidratos de carbono absorbidos después de una comida se almacenen en forma de glucógeno en el hígado. Inicialmente inactivando la fosforilasa hepática, enzima que degrada el glucógeno hepático en glucosa. Esto permite que no se degrade el glucógeno ya almacenado por los hepatocitos. La insulina, además, estimula la actividad de la enzima glucocinasa, que causa la fosforilación inicial, aumentando la captación sanguínea por el hepatocito de los glúcidos. Por último, la insulina estimula a las enzimas que favorecen la síntesis de glucógeno, especialmente la glucógeno sintasa, encargada de formar moléculas de glucógeno a través de la polimerización de los monosacáridos. El efecto final de todas estas reacciones es el aumento del glucógeno hepático, puede aumentar hasta 100 g de glucógeno almacenado en el hígado.¹⁰

1.2 Diabetes Mellitus 2

1.2.1 Definición

La Diabetes Mellitus 2 es una enfermedad crónica que se caracteriza por un estado hiperglucémico, generalmente por la pérdida progresiva de la secreción de insulina de la célula beta pancreática, sobrepuesta a una alteración en la producción, captación o utilización de la glucosa, que predispone a padecer complicaciones agudas (cetoacidosis diabética, estado hiperosmolar) y crónicas (retinopatía, cardiovascular, nefropatía, neuropatía, pie diabético, etc).^{8,11}

1.2.2 Epidemiología

Hay un aumento constante de la carga de DM2 en todo el mundo, se estima que la diabetes afecta de forma global a 422 millones de personas.¹² Este aumento de la prevalencia de la DM2 se debe en parte a factores como: cambios del estilo de vida, urbanización, aumento de la población, el envejecimiento y disminución de la actividad física asociado con una mayor ingesta de calorías.¹³

En los Estados Unidos se realizó un análisis acerca de la prevalencia de la DM2 diagnosticada entre los adultos, por la Encuesta Nacional de Entrevistas de Salud (2016 y 2017), reportando una prevalencia del 8.5%.¹⁴

En Guatemala se realizó un estudio por la iniciativa denominada “Iniciativa Centroamericana de Diabetes (CAMDI)”, en el que se evidenció una prevalencia de diabetes de 8.4% (2003), los valores de prevalencia de diabetes fueron similares a los notificados en México, DF (8.7%) y un tanto mayor que las de otras ciudades de América Latina tales como La Paz, Bolivia (5.7%), Santiago, Chile (6.5%), Bogotá, Colombia (7.4%) y Asunción, Paraguay (6.5 %).¹¹

La prevalencia de la DM2 varía según la etnia en determinadas poblaciones. En los Estados Unidos según los datos de la encuesta nacional (2013 a 2015) para persona mayores de 20 años la prevalencia fue mayor en nativos americanos con un 15.1%, seguido de los afroamericanos no hispanos con un 12.7%, el 12.1 % en los estadounidenses de origen hispano, el 8% en estadounidenses de origen asiático y 7.4% en estadounidenses blancos no hispanos.¹⁴

La prevalencia de la DM2 es inversa a la situación económica actual del país. En los últimos años más del 80% de las muertes causadas por esta enfermedad se han registrado en países en desarrollo con ingresos bajos (92%) y medios (57%). Esto establece que cuanto menor es el ingreso y el nivel educativo, el riesgo de desarrollar DM2 es de 2 a 4 veces más alto que en las personas con ingresos y educación más altos.^{13,15}

1.2.3 Factores de riesgo de DM2

La DM2 está determinada por una combinación de factores genéticos, ambientales y conductuales y existe un grupo de personas con un alto riesgo de padecer esta enfermedad, al poseer uno a más de estos factores predisponentes, por lo que es importante detectar oportunamente a estos pacientes, ya que la modificación del estilo de vida (principalmente ejercicio y pérdida de peso) reduce con éxito el desarrollo de diabetes.^{8,14}

1.2.3.1 Factores de riesgo modificables:

- Obesidad y sobrepeso (IMC >25 kg/m²)
- Obesidad abdominal
- Tabaquismo

- Patrón dietético
- Hipertensión (presión arterial >140/90 mmHg)
- Perfil lipídico alterado: Concentración de colesterol de HDL <35 mg/100 mL (0.90 mM/L), concentración de triglicéridos >250 mg/100 mL (2.82 mM/L) o ambas situaciones.

1.2.3.2 Factores de riesgo no modificables

- Raza/Etnia
- Antecedente de DM2 de un familiar de primer grado
- Trastorno de la regulación de glucosa
- Síndrome de ovario poliquístico
- Enfermedad cardiovascular
- Antecedentes de diabetes gestacional
- Antecedentes de enfermedad cardiovascular

1.2.4 Diagnóstico

1.2.4.1 Presentación clínica

Los pacientes suelen encontrarse asintomáticos cuando se detecta de forma casual hiperglucemia en la evaluación de un laboratorio de rutina.¹⁶ Otros pacientes tienden a debutar con diabetes al presentar una complicación aguda como: cetoacidosis diabética en pacientes menores de 65 años y síndrome hiperosmolar hiperglucémico en pacientes mayores de 65 años.¹⁷

Los síntomas clásicos de hiperglucemia ocurren cuando la concentración de glucosa sérica aumenta por encima de 180 mg/dL, superando el umbral renal para absorción de glucosa, esto provoca mayor excreción de glucosa en orina, la glucosuria causa diuresis osmótica (poliuria) e hipovolemia, que a su vez produce polidipsia. Otros síntomas descritos en estos pacientes incluyen: visión borrosa, pérdida de peso, nicturia y polifagia.¹⁶

1.2.4.2 Pruebas diagnósticas

Las pruebas diagnósticas que se realizan con más frecuencia en la actualidad son: la glucosa plasmática en ayunas (FPG, fasting plasma glucose), la prueba de tolerancia oral a la glucosa (OGTT, oral glucose tolerance test) y la hemoglobina glucosilada (HbA1c). Cada una de estas pruebas identifica ciertos fenómenos fisiológicos característicos de diferentes proporciones de la población con diabetes.⁸

La prueba de OGTT tiene mayor utilidad para el diagnóstico de diabetes gestacional. Además, por su mayor sensibilidad se utiliza en ensayos de investigación de la prevención de diabetes. Aunque sigue siendo un método válido de diagnóstico de DM2, no se utiliza con frecuencia en la atención sistemática.

Actualmente para el diagnóstico de DM2 en personas asintomáticas se utiliza con mayor frecuencia la HbA1c o la FPG como las pruebas más confiables y convenientes, la primera es la más conveniente ya que no se requiere ayuno antes de realizarla.¹⁶

1.2.4.3 Criterios diagnósticos

Los criterios diagnósticos de DM2 según la Asociación Americana de la Diabetes (ADA) son:

- Hemoglobina glucosilada $\geq 6.5\%$.
- Glucemia plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dl.
- Glucemia plasmática a las 2 h después del test de tolerancia oral a la glucosa (con 75 g de glucosa) ≥ 200 mg/dl.
- Glucemia plasmática ≥ 200 mg/dl en pacientes con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis hiperglucémica.

La ADA estableció que 2 parámetros alterados de una misma muestra de sangre, también hacen diagnóstico de DM2. Cuando existe solo un parámetro de los criterios diagnósticos alterado, ha de confirmarse mediante una segunda determinación.^{16,18}

1.3 Patogenia de la Diabetes Mellitus 2

En la patogenia de la DM2 se han identificado dos grandes pilares que influyen en el desarrollo de la enfermedad, la resistencia a la insulina y la secreción anormal de ésta. En cuanto al defecto primario, los estudios apuntan a favor de la resistencia a la insulina, ya que la diabetes se desarrolla sólo si la secreción de dicha hormona es inadecuada.⁸

La causa de la resistencia a la insulina se ve altamente influenciada por factores ambientales, principalmente por el estilo de vida sedentario, dieta alta en grasa y carbohidratos, sobrepeso y obesidad, con una influencia menor de la genética y del envejecimiento. En cambio, la secreción anormal de la insulina es influenciada mayormente por factores genéticos. La hiperglucemia también altera la función de las células beta pancreáticas, aumentando así la resistencia a la insulina, esto provoca un círculo vicioso de hiperglucemia que causa empeoramiento del estado metabólico.¹⁹

1.3.1 Predisposición genética

En la DM2 Dennis et al. describe el componente genético como factor de riesgo para padecer diabetes, el riesgo es mayor cuando ambos progenitores tienen DM2, el riesgo en la descendencia puede alcanzar hasta un 40%. El ambiente in útero también contribuye, y el peso aumentado o disminuido al nacimiento incrementa el riesgo de desarrollar DM tipo 2 en la vida adulta. No se han identificado por completo los genes que predisponen a la aparición de diabetes tipo 2, sin embargo estudios recientes de asociación de genoma completo han detectado un gran número de genes que conllevan un riesgo relativamente pequeño de que surja ese tipo de la enfermedad, la variante más prominente del factor de transcripción TCF7L2 (transcription factor 7-like 2), se ha asociado con DM2 en distintas poblaciones con intolerancia a la glucosa.⁸

1.3.2 Anomalías metabólicas

1.3.2.1 Deterioro de la secreción de insulina

La secreción de insulina se ve alterada por daño de las células beta pancreáticas, resultante de una dieta con alto consumo de grasas, lo que genera especies reactivas de oxígeno (ROS) dentro de las células, las cuales, al no contar con antioxidantes endógenos, tienen mayor riesgo de daño oxidativo. La función de las células beta pancreáticas se empieza a alterar a partir niveles de glucosa en ayunas superiores a 100

mg/dl, tanto en sujetos delgados, como obesos; lo que establece que los defectos primarios de la función de las células beta pueden iniciar antes de desarrollar obesidad y resistencia a la insulina.¹⁹

1.3.2.2 Resistencia a la insulina

En pacientes con DM2 generalmente se acompaña de otras patologías como obesidad, hipertensión, niveles altos de triglicéridos y colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad, concentraciones altas de colesterol de lipoproteínas de baja densidad en suero y niveles bajos de colesterol de lipoproteínas de alta densidad en suero. Todo este grupo de afecciones tienen un alto impacto en la patogenia de la resistencia a la insulina, que al liberar ácidos grasos libres (AGL) y mediadores inflamatorios, aumenta la producción de ROS y la inflamación sistémica.

Se ha relacionado la función anormal del GLUT-4, a la resistencia de insulina, ubicados principalmente en las células adiposas y musculares. Cuando los AGL se unen al receptor tipo Toll (TLR), la actividad de la vía fosfatidilinositol 3 quinasa (PI3K) y Akt se regulan negativamente, lo que reduce la expresión de GLUT-4, lo que conduce a una menor respuesta a la unión a la insulina.

El aumento de la generación de ROS provocada por la obesidad y la disminución de la actividad de PI3K y Akt, reduce la funcionalidad del óxido nítrico (NO) por el efecto inactivador de NO de las ROS. Esto induce disfunción endotelial y cambios ateroscleróticos posteriores, lo que aumenta el riesgo de complicaciones macrovasculares en los pacientes diabéticos.²⁰

En el siguiente capítulo se explica con mayor detalle los cambios moleculares desencadenados por la DM2 que promueven el desarrollo de los eventos cardiovasculares y el aumento del deterioro de vida de los pacientes.

CAPÍTULO 2. RELACIÓN DEL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO CON DIABETES MELLITUS 2

Sumario:

- Epidemiología
- Mecanismos moleculares de la DM2 implicados en el infarto agudo de miocardio
- Factores de riesgo cardiovascular en pacientes diabéticos y no diabéticos

Por sí misma la DM2 inicia un ciclo de cambios patológicos que afectan el metabolismo a nivel sistémico y a nivel local, capaces de promover la formación de la placa ateromatosa y su posterior rotura. Estos cambios también fomentan la aparición de otros factores de riesgo cardiovascular acelerando la prevalencia y mortalidad de los pacientes por infarto agudo de miocardio.

2.1 Epidemiología

De acuerdo con el último informe presentado por la Organización Mundial de la Salud (OMS), para el año 2014 la población diabética ascendía a un número de 422 millones de personas, de los cuales el 91% presenta DM2. Por su parte, la International Diabetes Federation (IDF) estima que esta patología alcanzará a los 642 millones de habitantes a nivel mundial para el año 2040.^{2,5}

En 2015, las enfermedades cardiovasculares fueron responsables del 31% (17.3 millones) de las muertes anuales mundiales; de las cuales la enfermedad coronaria cobró 7.4 millones de vidas; y más del 75% de estas ocurre en países en vías de desarrollo.^{21,22}

A lo largo de los años se ha observado que la tendencia al aumento de ECV es directamente proporcional al incremento de número de casos de DM2; en el Framingham Heart Study se documentó que el riesgo de ECV por DM2 en los años 1952 a 1974 era de 5.4%, mientras que en los años 1975 a 1998 aumentó a 8.7%.² Los pacientes diabéticos tienen de dos a cuatro veces más probabilidad de padecer alguna ECV que aquellos pacientes no diabéticos del mismo sexo y que estén en el mismo rango de edad.^{23,24} El riesgo de ECV aumenta paralelamente con la elevación de los niveles plasmáticos de glucosa en ayunas, este riesgo inicia aun antes que los valores de glucosa alcancen los niveles establecidos para el diagnóstico de la DM2.²⁴

Además, la DM2 se asocia con otros factores de riesgo cardiovascular, ya que el 75-85% de los pacientes diabéticos presentan hipertensión arterial (HTA), el 80% dislipidemia y el 60-70% obesidad.⁵ Por tanto, ECV como la enfermedad coronaria se presenta 15 años antes de lo esperado en pacientes no diabéticos. Asimismo, su presentación clínica será mucho más agresiva, y existe mayor probabilidad de muerte por infarto agudo de miocardio, ictus o trombosis de la endoprótesis vascular.^{5,23}

En un estudio realizado por Haffner et al, se le dio seguimiento por 7 años a un grupo de pacientes diabéticos y a otro grupo de pacientes no diabéticos. Los resultados mostraron tasas de mortalidad por causas cardiovasculares de 2.1% para aquellos sin DM2 y del 15.4% para pacientes diabéticos, además si el paciente presentaba antecedente de un IAM previo, la tasa de mortalidad por causas cardiovasculares en diabéticos aumentaba hasta un 42%.^{2,21}

De acuerdo con una revisión sistemática de literatura, se obtuvo una muestra de 4 549 481 personas con DM2 a nivel mundial. La prevalencia de ECV en ambos géneros se estimó en 32.2%, las patologías más frecuentes fueron: aterosclerosis (29.1%) y enfermedad coronaria (21,2%). Mientras que la mortalidad encontrada fue de 9.9% por causas cardiovasculares (50.3% del total de las muertes).²

Otro estudio de incidencia realizado por Straka et al, le dio seguimiento a un grupo de 29,863 pacientes por el período de un año, de los cuales 5,501 individuos diagnosticados con DM2 y 24,362 individuos sin DM2. En comparación con los pacientes no diabéticos los pacientes diabéticos mostraron 10% más riesgo de enfermedad coronaria, 53% de IAM, 58% de accidente cerebrovascular y 112% de sufrir insuficiencia cardíaca.²

2.2 Mecanismos moleculares de la DM2 implicados en el infarto agudo de miocardio

Los mecanismos moleculares que se desencadenan en la patogénesis de la DM2 favorecen la aparición de enfermedades cardiovasculares, a través de la resistencia a la insulina y, consecuentemente, a un estado hiperglucémico crónico.^{5,25} Tanto la resistencia a la insulina como la hiperglucemia marcan el inicio de los procesos patológicos para la formación de la placa aterosclerótica en los pacientes diabéticos, dan paso a una cascada secuencial de eventos que implica la acumulación de productos finales de glicación avanzada, formación de especies reactivas de oxígeno, aumento del estrés oxidativo y disfunción endotelial.^{5,26} Procesos que conducen al desarrollo de complicaciones macrovasculares tales como el infarto agudo al

miocardio, accidente cerebrovascular y enfermedad arterial periférica, debido a la aceleración de los cambios ateroscleróticos en la pared de los vasos.^{20,25,27}

Por consiguiente, la interacción de estas vías de señalización se comporta como un círculo vicioso que promueve mayor activación, inflamación y daño al endotelio, y contribuyen a cambios ateroscleróticos y desarrollo de complicaciones macrovasculares.^{5,27,28}

2.2.1 Disfunción endotelial

El endotelio se ha considerado un órgano clave para la génesis de las enfermedades cardiovasculares. Puesto que su única capa de células, situada como la más interna en la pared de los vasos sanguíneos, es capaz de regular funciones tales como la adhesión y proliferación celular, regulación del tono vascular y la activación y agregación plaquetaria.^{27,29} Sin embargo, cuando el endotelio sufre daño, pierde sus características funcionales y estructurales normales, produciendo el desequilibrio entre sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras.^{27,30}

2.2.1.1 Disminución de óxido nítrico

El NO es la principal sustancia reguladora del tono vascular producida por el endotelio. Su efecto vasodilatador inhibe a los agentes vasoconstrictores (Prostanoides y endotelina 1), además otras sustancias como la prostaciclina y el factor hiperpolarizante derivado del endotelio (EDH) ayudan a mantener la vasodilatación normal en los vasos sanguíneos.^{27,29}

En la disfunción endotelial la disponibilidad del NO disminuye, por ende, la prostaciclina y el EDH ayudan a compensar la función vasodilatadora y así evitar el estado vasoconstrictor patológico. Sin embargo, a medida que la capacidad de las células endoteliales se deteriora, y ya no es posible la producción adecuada de NO, los factores de contracción dependiente de ciclooxigenasa y la endotelina 1 incrementan su actividad vasoconstrictora.^{27,30}

Las vías principales de señalización usadas por la insulina para sus acciones metabólicas están alteradas.³¹ Esto es, la vía de la PI3K/Akt, su inactivación provoca la disminución del óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) y por consiguiente el déficit de NO.^{25,27}

2.2.1.2 Aumento de la activación plaquetaria

Cuando el endotelio está íntegro, el NO y la prostaciclina funcionan como antiagregantes plaquetarios, que por medio de un mecanismo de retroalimentación negativa limitan la formación de tapones plaquetarios. Sin embargo, la disminución de ambas sustancias permite el funcionamiento de las proteínas quinasas dependientes de adenosín monofosfato cíclico -AMPc- (PKA) y dependiente de guanosín monofosfato cíclico -GMPc - (PKG), cruciales para el inicio de la activación plaquetaria.²⁷

Cabe señalar que los pacientes diabéticos tienen mayor predisposición a la rotura de la placa aterosclerótica. La exposición del material subendotelial debido a esta rotura, induce la activación plaquetaria seguida por el inicio de la cascada de coagulación; además del aumento de la exposición del colágeno, factor Von Willebrand y el factor tisular (TF).^{27,32}

2.2.2 Aumento del estrés oxidativo

El estrés oxidativo se produce a través reacciones de óxido- reducción, en caso de la DM2 la autooxidación de la glucosa; esta genera una cantidad excesiva de especies reactivas de oxígeno, las cuales exceden la capacidad de los mecanismos antioxidantes para ser eliminadas.^{31,33} Los principales antioxidantes son: superóxido dismutasa, catalasa y glutatión peroxidasa.^{28,31}

2.2.2.1 Formación de especies reactivas de oxígeno

La producción principal ROS se obtiene por medio de la oxidación mitocondrial, nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) oxidasa y eNOS desacoplada; sin embargo, la hiperglucemia también activa otras vías para su producción: 1) proteína kinasa C (Akt), 2) vía de hexosamina, 3) vía de los polioles, 4) aumento de diacilglicerol y 5) productos finales de glicación avanzada. Tras la acumulación de ROS se asocian proteínas, lípidos, ácidos nucleicos o ADN, a fin de causar daño y destrucción celular.^{28,34,35}

Además, las ROS se incluyen en otras vías patológicas. Por ejemplo, inhibe la producción de NO lo que conduce tanto a la hiperreactividad plaquetaria como a la inducción de la vasoconstricción de los vasos sanguíneos. Promueven la oxidación de

lipoproteínas de baja densidad lo cual facilita la formación de la placa ateromatosa y la inflamación del endotelio.^{30,36}

2.2.3 Acumulación de los productos de glicación avanzada

Los productos terminales de glicación avanzada (AGEs), se forman a través de la glicación no enzimática, es decir que el grupo amino de las proteínas, lípidos y ácidos nucleicos reaccionan sin necesidad de la presencia de una enzima que los catalice, con los grupos carbonilo de los azúcares reductores como la glucosa. El primer producto se obtuvo de esta reacción se conoce como producto de glicación temprana o producto de Amadori. Consecutivamente sufren oxidación, deshidratación y entrecruzamiento de estos, obteniendo los AGEs.^{28,30,31,34}

2.2.3.1 Unión con moléculas de matriz extracelular

Cuando la glicosilación no enzimática se efectúa con el colágeno subendotelial, se producen alteraciones en la estructura de la matriz extracelular. Estos cambios estructurales del colágeno le facilitan su unión con otras moléculas de colágeno, albúmina, inmunoglobulinas y lipoproteínas de baja densidad (LDL) . El resultado de la acumulación de estas moléculas en el subendotelio de los vasos sanguíneos promueve el engrosamiento de la placa ateromatosa, reducción de la flexibilidad y aumento de la permeabilidad del vaso afectado. Además, la presencia de los AGEs en la matriz extracelular vascular tiene la capacidad de inactivar el NO; por medio de la retroalimentación negativa la eNOS sintetiza más NO, paralelamente aumenta la producción de ROS, favoreciendo la disfunción endotelial.³¹

2.2.3.2 Unión con moléculas intracelulares

La glicosilación de la LDL ha sido la más estudiada debido al gran potencial aterogénico. El cambio estructural no le permite unirse con normalidad a su receptor hepático, por ende, la concentración sanguínea aumenta. El endotelio logra captar la LDL glicosilada y migra posteriormente al interior del macrófago, el cual no consigue metabolizarla, por lo que se convierte en una célula espumosa y pasa a formar parte de la placa ateromatosa.^{30,31}

Asimismo, la glicosilación altera la función fisiológica de ciertas enzimas. Aumenta la actividad de la aldosa reductasa dependiente de NAD permitiendo que la glucosa tome la vía del sorbitol produciendo fructosa, que es un azúcar reductor mucho más potente para generar ROS. Por otro lado, disminuye la actividad del superóxido dismutasa, que funciona como barrera de protección ante las ROS, prevaleciendo el estrés oxidativo.^{31,34}

2.3 Factores de riesgo cardiovascular en pacientes diabéticos y no diabéticos

Como se ha descrito anteriormente, la asociación de la DM2 con otros factores de riesgo cardiovascular es frecuente, se ha encontrado que entre los pacientes diabéticos los porcentajes de HTA (75-85%), dislipidemia (80%) y obesidad (60-70%), son elevados.⁵ Con frecuencia los pacientes presentan más de un factor de riesgo, como se describe en un estudio transversal en China, el cual evaluó 20,412 pacientes, en un período de 3 años. Los resultados indicaron que casi el 95% de los pacientes diabéticos presentaban 1 o 2 factores de riesgo diferentes al de la hiperglucemia (hipertensión, dislipidemia, sobrepeso u obesidad y tabaquismo) y el 73% presentaba 2 o más de ellos, coincidiendo con el estudio REACTION.⁴

Al comparar la presencia de factores de riesgo cardiovascular entre personas diabéticas y no diabéticas, la prevalencia será mayor en el grupo de aquellos con diagnóstico de DM2, además de mostrar 2.73 mayor riesgo de complicaciones al presentar un IAM que en pacientes no diabéticos. Shang et al, encontraron que, en su población diabética estudiada, predominaron los factores de riesgo tales como HTA, dislipidemias, sobrepeso y obesidad.²⁴

Por lo cual, la piedra angular para el manejo de todo paciente con DM2 es el control de los factores de riesgo cardiovasculares, como lo indica el estudio Steno-2.^{4,23} Puesto que solo 1 de cada 5 pacientes tiene bajo control los factores de riesgo cardiovascular, aún después de conocer su diagnóstico, ya que mientras mayor sea el número de factores de riesgo presentes en un individuo, menor será la tasa de control glucémica.⁶ Sin embargo, el paciente recibe mayor beneficio del control de los factores de riesgo cardiovasculares que del control glucémico.³⁷

Todos estos factores de riesgo son tomados en cuenta para el cálculo de riesgo cardiovascular a desarrollar en un período de 10 años, sobre todo en el United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), el cual toma en cuenta pacientes diabéticos.³⁸

2.3.1 Hipertensión arterial

El hecho de que la hipertensión arterial y la DM2 dañen tanto la macrovasculatura como la microvasculatura, obstaculiza la función principal de suministrar correctamente el oxígeno a los tejidos.³⁶ La resistencia a la insulina característica de la DM2 predispone a la HTA, y a medida que la presión arterial se eleva, aunque el aumento sea mínimo, los ECV también tienden a alza.³⁸

La probabilidad de presentar HTA en pacientes diabéticos es mucho mayor que en pacientes no diabéticos, como se observó en un estudio transversal realizado en Cuba, con un total de 246 pacientes con IAM, de los cuales 88 pacientes eran diabéticos y 158 no diabéticos. La probabilidad de presentar HTA en diabéticos fue 2.17 veces mayor que en los pacientes sin esta comorbilidad. Además, los pacientes con DM2 presentaron mayor porcentaje de complicaciones (22.7%) a diferencia de los no diabéticos (10%).²⁴

Por consiguiente, la vigilancia de la HTA permite el mejor control del riesgo cardiovascular, ya que por cada aumento de 20 mmHg en la presión arterial sistólica (PAS) o 10 mmHg en la presión arterial diastólica (PAD) se duplica el riesgo cardiovascular.³⁸ Sin embargo, en presencia de DM2 el factor de mayor relevancia es la PAS, capaz de triplicar el riesgo de padecer un ECV.^{39,40}

2.3.2 Dislipidemia

La dislipidemia coexiste en un 80% con la DM2,⁵ los pacientes aumentan el riesgo cardiovascular ya que al mínimo aumento de la concentración sérica del colesterol se correlaciona con mayor número de ECV. La DM2 por sí misma presenta una alteración de las lipoproteínas, se conoce como dislipidemia aterogénica, caracterizada por la triada de: 1) niveles aumentados de triglicéridos 2) aumento del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y 3) disminución del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL).²¹

La dislipidemia confiere 2 a 3 veces mayor riesgo de padecer aterosclerosis en los vasos de calibre grande o mediano, principalmente si se encuentra en el paciente partículas de cLDL pequeñas y densas, medibles directamente o de forma indirecta a través de la concentración de Apo B.³⁸

Los datos del estudio prospectivo UKPDS han demostrado que los pacientes con DM2 tienden a niveles elevados de triglicéridos (TG) y niveles bajos de cHDL en comparación con los

individuos sin DM2. Por tanto, los pacientes diabéticos con constantes niveles altos de TG y cHDL bajos tienen un mayor riesgo de eventos coronarios importantes.^{38,41}

2.3.3 Tabaquismo

El tabaquismo facilita la formación de la placa aterosclerótica y favorece su posterior rotura. Es un factor de riesgo principalmente para la enfermedad arterial periférica y el IAM. De manera que los fumadores presentan el doble del riesgo de mortalidad por ECV que los no fumadores. Causa un efecto negativo en los lípidos posprandiales, cLDL y cHDL.³⁸

En el mismo estudio realizado en Cuba con 246 pacientes con IAM, 88 diabéticos y 158 sin diabetes, el consumo de tabaco fue mayor en los no diabéticos (72.2%) frente a los diabéticos (48.9%). No obstante, en este estudio fue el factor de riesgo que causó menor número de complicaciones y mortalidad.²⁴ Sin embargo, fumar en cualquier cantidad aumenta el riesgo de aparición de ECV y muerte prematura.³⁹ Por el contrario, en un estudio de cohortes realizado en Suecia con la participación de 271 174 pacientes con DM2, el tabaquismo fue predictor más fuerte asociado al riesgo de muerte y también para el riesgo de IAM, aunque en este último no ocupó el primer lugar.⁴²

El riesgo de mortalidad por causas cardiovasculares disminuye hasta el 50% durante el primer año tras evitar consumir cigarrillos; riesgo que continuará al descenso según se evite esta práctica. Los resultados favorables se observan desde el primer mes con el aumento de la concentración de cHDL.^{38,43}

2.3.4 Obesidad y sobrepeso

La obesidad y el sobrepeso están presentes en los pacientes diabéticos en un 60 a 70%,⁵ y está relacionada con otros factores de riesgo cardiovasculares como la HTA y la dislipidemia.^{24,38} Así pues, la grasa visceral o intraabdominal está correlacionada con la resistencia a la insulina, estados protrombótico y proinflamatorios. Se caracteriza también por aumento de TG, colesterol total, cLDL, cLDL denso pequeño y apo B; y cHDL disminuido.³⁸

El aumento de medidas tales como el índice de masa corporal (IMC) y la circunferencia abdominal son indicadores importantes para evaluar al paciente. La IDF clasifica la obesidad abdominal de acuerdo con los sexos, para hombres ≥ 94 cm y ≥ 80 cm para mujeres, sin embargo, las medidas cambian para asiáticos, centro y sur americanos, los límites son ≥ 90 cm para los hombres y ≥ 80 cm para las mujeres.³⁸

En Ecuador, se encontró que la población diabética presenta mayor IMC y prevalencia de obesidad general y central que aquellos sin DM2. Considerando que los pacientes diabéticos practican menos actividad física con una prevalencia mayor del 90% de estilos de vida regulares o malos según IMEVID (Instrumento para Medir el Estilo de Vida en Diabéticos). De acuerdo con el IMC el 70% de los pacientes diabéticos se clasificó entre sobrepeso y obesidad grado I; y el 60% con obesidad abdominal de acuerdo la circunferencia abdominal.⁴⁴

De igual manera, el estudio LOOK AHEAD (Action for Health in Diabetes) monitoreó a pacientes durante cambios en los estilos de vida, luego de un año los resultados fueron la pérdida del 8.6% de peso, reducción de los factores de riesgo cardiovascular, reducción de valores de HbA1c y mejor control lipídico.^{5,39}

La presencia de los factores de riesgo antes mencionados incrementa la aparición de infarto agudo de miocardio, de modo que se estudia a la HbA1c como una herramienta capaz de identificar a los pacientes diabéticos en riesgo de padecerlo, tal como se desarrolla en el siguiente capítulo.

CAPÍTULO 3. HEMOGLOBINA GLUCOSILADA COMO PREDICTOR DE RIESGO DE INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

Sumario:

- Descripción general hemoglobina glucosilada
- Utilidad diagnóstica
- Hemoglobina glucosilada como predictor de riesgo cardiovascular

El uso de la hemoglobina glucosilada ha sido ampliamente aceptada por la capacidad de controlar los niveles glucémicos del paciente diabético en períodos más amplios; sin embargo, sus valores también identifican a aquellos individuos con mayor riesgo de padecer un IAM. En las siguientes páginas se explica la utilidad clínica de la HbA1c y su uso como predictor de riesgo de IAM.

3.1 Hemoglobina glucosilada

La HbA1c es una proteína de la sangre que resulta de la unión de la hemoglobina con glucosa, que al medirla nos revela los niveles promedio de glucosa en sangre durante períodos prolongados, aproximadamente los dos o tres meses anteriores.^{45,46} Se utiliza como uno de los parámetros para diagnosticar la diabetes, además es fundamental para evaluar el control glucémico crónico y controlar la eficacia del tratamiento.⁴⁷

3.1.1 Historia

En 1955, Kunkel y Wallenius durante un proceso de separación de los componentes rojos de la sangre adulta, descubren una nueva hemoglobina. En 1969, Rahbar identificó en pacientes diabéticos, una fracción anormal elevada con propiedades parecidas a las de la HbA1c preparada de sujetos normales. Posteriormente, se realizaron nuevos estudios en los que se correlacionó la HbA1c con los niveles medios de glucosa en sangre, por lo que se propuso en 1976 su uso para el monitoreo de glucosa en personas diabéticas.^{45,48}

La Organización Mundial de la Salud mencionó por primera vez la importancia de la determinación de la HbA1c en 1985 y la ADA la sugirió en sus recomendaciones para el monitoreo de DM2 en 1988.⁴⁹

3.1.2 Estructura

La hemoglobina en el adulto es una proteína que se encuentra presente en los glóbulos rojos, conformada por dos dímeros de globina, cada uno se encuentra unido a un grupo hemo.⁴⁹ La hemoglobina se puede dividir predominantemente en HbA ($\alpha_2 \beta_2$), HbA2 ($\alpha_2 \delta_2$) y HbF ($\alpha_2 \gamma_2$). En una distribución de 97%, 2.5% y 0.5% respectivamente. El 6% aproximadamente de la hemoglobina total se denomina HbA1, está formada a su vez por fracciones definidas por sus propiedades cromatográficas y electroforéticas en HbA1a1, HbA1a2, HbA1b y HbA1c.⁵⁰

3.1.3 Glicosilación de la hemoglobina

La glicación es un proceso fisiológico que tiene lugar cuando la glucosa sanguínea entra a los eritrocitos, producto de la unión no enzimática de glucosa y el extremo N- terminal de la cadena β de la hemoglobina, que se produce al elevarse el nivel de concentración de glucosa en sangre.^{50,51}

El paso inicial del proceso de formación de HbA1c es la condensación entre la glucosa con residuos de aminoácidos específicos, en su mayoría lisina, generando la formación de una base inestable de Schiff, proporcional a la concentración de glucosa.^{45,46} La base de Schiff puede disociarse si la concentración de glucosa vuelve a la normalidad, de lo contrario presenta un reordenamiento de Amadori irreversible, para formar una cetoamina estable y ocurre continuamente in vivo a lo largo de la vida útil de los eritrocitos.^{47,48}

El porcentaje de hemoglobina con glucosa unida, evidencia la exposición media de glucosa integrada durante los 60 días previos a la medición, que es aproximadamente la vida media de la hemoglobina en los glóbulos rojos.⁴⁷

Además de la hemoglobina existen otras proteínas glicadas con propiedades alteradas, como proteínas neuronales, endotelios, colágenos, inmunoproteínas, elastina y enzimas. La formación excesiva de estos productos finales de glicación hace que se acumulen en muchos tejidos asociándose con aterosclerosis, enfermedad de Alzheimer y degeneración macular. La glicación se facilita por factores como el alcoholismo crónico o el tabaquismo que, en presencia de concentraciones elevadas de glucosa en sangre, se acelera el proceso fisiológico de glicación que produce la formación de AGEs, provocando un efecto dañino directo.⁵²

3.2 Uso clínico de la hemoglobina glucosilada

El monitoreo de la HbA1c ha tomado mayor relevancia en el diagnóstico y el control glucémico de la diabetes,⁴⁵ ya que refleja el valor promedio de la glucosa en sangre en un paciente durante las 8-12 semanas anteriores y es un buen predictor de complicaciones de la enfermedad.⁴⁶ Esta prueba al no requerir ayuno por el paciente, es muy conveniente de evaluar y realizar.⁵⁰

3.2.1 ¿Cómo se mide la HbA1c?

Las técnicas que se utilizan para su cuantificación se basan en la medición de las cargas químicas presentes en los componentes de la hemoglobina y la medición de las diferencias estructurales. La HbA1c tiene un tamaño diferente al de los otros elementos, por lo que esta se puede separar por tamaño y carga, mediante 3 procedimientos principales: ensayo basado en cromatografía líquida de alta presión, inmunoensayo basado en anticuerpos y ensayo enzimático basado en enzimas.^{45,49}

3.2.2 Estandarización de HbA1c

En 1995 la Federación Internacional de Química Clínica (IFCC) tomó la iniciativa de crear una estandarización internacional de HbA1c, debido a que existía una amplia variabilidad dentro de los resultados de una misma muestra, lo que complicaba a los laboratorios relacionar los resultados de sus análisis con estudios de gran escala.^{45,48}

La hemoglobina que está glicada irreversiblemente en la valina N-terminal de las cadenas beta, fue establecida por la IFCC como la HbA1c que se incluye en la medición. Los componentes que no son HbA1c no se incluyen en los resultados finales.⁴⁵

3.2.3 Valores de corte de HbA1c en el diagnóstico de diabetes

Los valores óptimos de la hemoglobina A1c varían según factores como la edad, el sexo, grupo étnico y la prevalencia de diabetes poblacional. Se demuestra que los grupos étnicos pueden tener diferentes puntos de corte de esta prueba para el diagnóstico de diabetes. En personas hispanas, negros y asiáticos el valor de corte de 6.1% tuvo una sensibilidad mayor que en los blancos no hispanos, quienes tienen concentraciones más bajas de HbA1c.

Un estudio realizado en China documento que la especificidad de HbA1c >6.3% para evidenciar diabetes no diagnosticada fue alta.⁴⁸ Sin embargo la recomendación por la OMS y la ADA para diagnosticar la diabetes y con fines de comparación entre poblaciones es un punto de corte de >6.5%.^{48,53}

3.2.4 Limitaciones de la HbA1c

La HbA1c es una prueba confiable para el control de la diabetes, sin embargo, se puede modificar por numerosas condiciones hematológicas, genéticas o relacionados con enfermedades que cambien la vida útil de los eritrocitos.⁴⁹

3.2.4.1 Factores fisiológicos

Se demostró que después de los 30 años aumenta un 0.1% de HbA1c por década, pero no se ha establecido si es un efecto por la edad o por la mayor prevalencia de prediabetes.⁴⁶

El sexo, es otro factor que puede afectar el valor de la HbA1c; en un estudio realizado en 1997 en una población china sana, describieron un valor más bajo en mujeres premenopáusicas que en hombres.⁴⁸

3.2.4.2 Factores patológicos

Diversas patologías tienden a reducir la vida media de los glóbulos rojos, documentando valores bajos de HbA1c, como en pacientes con insuficiencia renal crónica, al recibir terapia con eritropoyetina aumentan los glóbulos rojos jóvenes, disminuyendo aún más el valor reportado.⁴⁶

El aumento del recambio de glóbulos rojos, por pérdida de sangre aguda o crónica, hemólisis o hemoglobinopatías también puede provocar disminución de la vida media de los glóbulos rojos, provocando un valor bajo de HbA1c.^{45,48}

Por el contrario, hay condiciones, como la anemia aplásica y la esplenectomía que prolongan la vida útil de los glóbulos rojos, esto produce un incremento de los niveles de HbA1c.⁴⁸

3.3 Hemoglobina glucosilada como predictor de riesgo cardiovascular

La hemoglobina glucosilada ha demostrado ser una prueba importante en el seguimiento del paciente diabético. Además, al indicar el estado de glucemia crónica, brinda información acerca del riesgo de patología coronaria, evaluando el riesgo coronario global en pacientes diabéticos y no diabéticos^{50,52}

La HbA1c ha probado tener mejor valor pronóstico para identificar pacientes diabéticos en riesgo de desarrollar complicaciones cardiovasculares que la medición de la glucosa en ayunas, tal como se evidenció en el estudio Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC), que se realizó en 11,092 adultos estadounidenses que no tenían antecedentes de enfermedad cardiovascular o diabetes.⁴⁸

En el estudio The Emerging Risk Factors, publicado en el 2014 con 294 998 participantes sin antecedentes conocidos de diabetes o enfermedad cardiovascular, se describió que la HbA1c como predictor de riesgo de ECV era igual o mejor que las mediciones con glucosa en ayunas o al azar.⁵⁴

La HbA1c elevada es ampliamente descrita como un factor de riesgo de enfermedades cardiovasculares, un aumento del 1% en su concentración se asoció con un aumento del 40% en la mortalidad por cardiopatía isquémica o cardiovascular.⁵⁰

El estudio ADVANCE (The Action in Diabetes and Vascular Disease) en 2001 realizó un ensayo controlado aleatorio, que incluyó a 11,140 pacientes que padecían DM2 con alto riesgo de enfermedad cardiovascular, evidenció una disminución de 10% de eventos micro y macrovasculares en el grupo que fue sometido a un control de glucemia intensivo con gliclazida, después de un seguimiento de 5 años logrando una HbA1c con valores de 6.5%, en comparación con el grupo de tratamiento estándar (HbA1c 7.3%), confirmando que la HbA1c es un determinante importante para predecir complicaciones crónicas de DM2.⁵⁵

El riesgo cardiovascular por valores alterados crónicos de glucemia reflejados en la HbA1c, está demostrado tanto en pacientes con o sin DM2. Los niveles de HbA1c también exhiben el pronóstico en pacientes con IAM.⁵⁶ La mortalidad cardiovascular se eleva de forma importante cuando los valores están por encima de 6% en pacientes que no padecen DM2 (HR = 1,74; IC del 95%: 1,38 a 2,20) y por encima de 8% en los que la padecen (HR = 1,69; IC del 95%: 1,09 a 2,66).⁵⁷

En un estudio de cohorte retrospectivo con 61,971 participantes con diabetes, se evidenció un mayor riesgo de IAM en el grupo de pacientes que presentó HbA1c entre 8 a <9%

y $\geq 9\%$; se observó un riesgo menor en el grupo de pacientes con valores entre 6 a $< 6.5\%$ y 6.5 a $\leq 7\%$. Este estudio demostró una asociación lineal entre la incidencia de IAM y la concentración de HbA1c.⁵⁸ Un estudio realizado en Reino Unido evaluó el riesgo de infarto de miocardio por alteración del control glucémico, recuperando del Clinical Practice Research Datalink los pacientes con DM2 diagnosticados entre 1995 y 2011, se le hizo un seguimiento a 101 799 pacientes desde el diagnóstico hasta el evento de infarto de miocardio o el final del estudio en 2013, se encontró un mayor riesgo de infarto de miocardio con una HbA1c de 7-8% en comparación de 6-7%, con una mediana de seguimiento de 5,4 años.⁵⁹

En Trujillo, Perú, se realizó un estudio de casos y controles en 162 pacientes con DM2, en el que se estudió la HbA1c $\geq 7.5\%$ como predictor de riesgo de IAM, evidenciando que el porcentaje de pacientes con DM2 que presentaron un IAM con un valor de HbA1c $< 7.5\%$ fue de 40.7%, frente a un 70.3% en pacientes diabéticos con HbA1c en rangos $\geq 7.5\%$.⁶⁰

Esto sugiere que las alteraciones del metabolismo de la glucosa reflejados mediante la HbA1c previo a un IAM, es un determinante importante como factor pronóstico de IAM al mismo nivel que otros factores de riesgo cardiovascular usados clásicamente.

La HbA1c se ha utilizado como un biomarcador independiente, como una variable que refleja descontrol metabólico previo a un evento cardiaco isquémico. Se ha asociado aterosclerosis severa en pacientes no diabéticos con valores elevados de HbA1c con angina inestable, que puede ayudar a predecir el aumento de riesgo en enfermedad arterial coronaria. Los valores no se ven afectados por la elevación de la glucemia resultante del proceso de inflamación secundario a la necrosis parcial del músculo cardiaco, por lo que es una medida potencialmente útil en la estratificación de pacientes infartados.⁶¹

Sin embargo, se evidenció en un estudio de cohortes realizado en Suecia por Rawshani Aidin et al, publicado en el 2018 por la New England Journal of Medicine (NEJM), con una población de 271 174 pacientes con DM2, en el que se identifica a la HbA1c junto a otros factores de riesgo predictores de IAM, entre ellos: actividad física, tabaquismo, presión arterial sistólica y niveles de colesterol LDL fuera de los rangos objetivo.⁴² Por lo tanto, el nivel aumentado de HbA1c puede estar relacionado con otros trastornos del metabolismo como: obesidad, tabaquismo, aumento de la presión arterial sistólica y diastólica, consumo de alcohol, antecedentes familiares positivos, colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos son factores de riesgo relevantes a considerar, para prevenir el desarrollo de complicaciones por ECV.^{39,62}

La reducción de la glucosa media, medida por los valores de HbA1c, demostró una disminución importante en la aparición y progresión de complicaciones por ECV.⁴⁶ La selección

de un objetivo apropiado de HbA1c debe individualizarse según las condiciones comórbidas y el estado funcional del paciente, se ha probado que el control glucémico intensivo permite un beneficio en pacientes jóvenes más sanos,⁶³ no obstante, los valores menores de 6.0% se han asociado a mayor riesgo de mortalidad general, a pesar de los efectos beneficiosos en la reducción de incidencia de IAM.^{16,58} Como resultado, en pacientes con antecedentes de hipoglucemia grave, pacientes con esperanza de vida limitada, personas con complicaciones avanzadas o niños pequeños, el valor objetivo será más alto ($\leq 8\%$).⁵⁸

De tal manera, se sugiere que el rango óptimo de HbA1c podría establecerse del 5.0% a 6.0% en pacientes no diabéticos y del 6.0% a 8.0% en pacientes con diabetes, para lograr una glucosa en ayunas de 80 a 130 mg/dL y una glucosa posprandial inferior a 180 mg/dL.^{57,58}

Lo cual apunta a que no es importante solo el control glucémico temprano, sino que también la reducción de los valores de HbA1c predice un menor riesgo de complicaciones cardiovasculares y mortalidad.⁶⁴

CAPÍTULO 4. ANÁLISIS

Cuando se estudia la DM2 en relación con los ECV la revisión de los estudios epidemiológicos muestra cómo ha sido la prevalencia de ambas enfermedades a través de los años. El primer dato sobresaliente en la epidemiología es que la prevalencia de ECV en diabéticos es del 32.2%. Los ECV abarcan una gran variedad de patologías, sin embargo, las más frecuentes son: aterosclerosis (29.1%), enfermedad arterial coronaria (21.2%), infarto agudo de miocardio (10%).²

Cabe destacar que el 50% de los diabéticos muere debido a una causa cardiovascular, puesto que, al presentar ambas patologías, la razón de posibilidad de muerte es de 4.6; recordando que si el Odds ratio, OR o razón de posibilidad es >1 , la probabilidad de que suceda el evento es muy alta y ambas variables están asociadas. También es preciso señalar que las tasas de mortalidad por causas CV varían enormemente en pacientes diabéticos y no diabéticos, diferenciándose de 15.4% a 2.1% respectivamente; esta tasa aumenta aún más en aquellas personas diabéticas con un IAM previo hasta una tasa de 42%.²

La DM2 no actúa por sí sola pues existen otros factores de riesgo cardiovascular asociados y muy prevalentes en el diabético como: HTA (75-85%), dislipidemia (80%), sobrepeso y obesidad (60-70%), tabaquismo, entre otros.⁵ Sin embargo, solo 1 de cada 5 pacientes lleva un control estricto de estos, por ser pacientes que visitan regularmente al médico de atención primaria; sin embargo, es difícil dilucidar el control de los factores de riesgo en aquellos pacientes que no asisten con regularidad a la consulta médica. Además, el 95% presenta 1 o 2 factores de riesgo y 73% de los diabéticos evidencian 2 o más factores de riesgo asociados a la DM2.⁴

Uno de los factores más difíciles de controlar entre los pacientes diabéticos es la presión arterial, específicamente la presión arterial sistólica, la cual es un fuerte predictor de IAM, puede llegar a cuadruplicar el riesgo de mortalidad. A diferencia de los individuos no diabéticos, los diabéticos presentan el doble de riesgo de ser hipertensos ya que, en la patogenia de la DM2, la disminución del NO a nivel del endotelio predispone a un estado vasoconstrictor, aumentando los niveles de presión arterial en los pacientes.⁴²

Con respecto a la dislipidemia, los pacientes diabéticos presentan valores mayores en la concentración de los TG y cLDL, y disminución de cHDL, lo que los predispone a mayor riesgo de ECV que los no diabéticos. A nivel molecular el aumento de cLDL sanguínea favorece su glicación no enzimática con la glucosa, y favorece su atrapamiento por los macrófagos a nivel del endotelio para convertirse en una célula espumosa que será parte de la placa ateromatosa, por

lo que también tiene parte en el proceso de la disfunción endotelial. También la cLDL representa un predictor fuerte del IAM.^{30,42}

El tabaquismo por su parte representa un predictor de mortalidad en pacientes diabéticos, ya que facilita la formación de la placa ateromatosa y su posterior rotura, el riesgo de IAM es evidente ya que su principal causa es la mencionada anteriormente, sin embargo, un buen control del paciente al evitar el hábito de fumar disminuye hasta el 50% del riesgo CV.⁴²

En el caso del factor de riesgo sobrepeso y obesidad, se ha observado que frecuentemente está presente en el 50% de los casos de DM2 con alto riesgo cardiovascular. Además de relacionarse con la DM2 también lo hace con la HTA y la elevación de cLDL de acuerdo con el aumento del IMC y circunferencia de cintura. A nivel molecular también colabora en la predisposición a ECV, aumenta la cantidad de ácidos grasos libre y de moléculas inflamatorias, alteración de la síntesis y metabolismo de los lípidos causa de mayor producción de ROS, es bien conocida como productora de lesión endotelial y de inflamación sistémica.^{2,20}

Al repasar de manera individual los factores de riesgo cardiovascular que se asocian con la DM2, se puede observar que cada uno de ellos es modificable a través de cambios de estilos de vida que sean más saludables. Aún con la patología ya establecida el estado de salud del paciente puede ser óptimo, ya que no es suficiente mejorar el control glucémico si los factores de riesgo cardiovascular continúan bajo un tratamiento inadecuado.⁶

Cada proceso a nivel molecular de la DM2 se interrelaciona con el daño endotelial, aumento del estrés oxidativo, acumulación de productos de glicación avanzada e inflamación, así crean el ambiente adecuado para el inicio de otras patologías que facilitan y aceleran el infarto agudo al miocardio y muchos otros eventos cardiovasculares.⁵

Por las múltiples comorbilidades y complicaciones macrovasculares en los pacientes diabéticos, ha sido necesario tener una herramienta que permita evaluar y controlar el metabolismo de glucosa en pacientes con alto riesgo de desarrollar complicaciones. La hemoglobina glucosilada es una prueba importante, que en comparación con la medición de la glucemia plasmática en ayunas o al azar, nos permite evidenciar el comportamiento de la glucosa durante las 8 a 12 semanas previas a la evaluación.⁴⁶ Esta información es vital para poder identificar a pacientes con alto riesgo de padecer una patología coronaria, con alteraciones metabólicas crónicas de la glucosa, ya que un aumento del 1% en la concentración de HbA1c se asoció con un aumento del 40% en la mortalidad por cardiopatía isquémica o cardiovascular.⁵⁰

Se han establecido valores de HbA1c que elevan el riesgo de mortalidad cardiovascular en pacientes con o sin DM, cuando los valores de HbA1c están por encima de 6% en pacientes

que no padecen DM2 y por encima de 8% en los que la padecen. Por ende, la HbA1c es una prueba útil en pacientes con o sin diagnóstico de diabetes, reflejando los valores alterados crónicos de glucemia, para predecir el pronóstico en pacientes con IAM.⁵⁷

En un estudio de cohorte retrospectivo con 61,971 participantes con diabetes, se evidenció un mayor riesgo de IAM en el grupo de pacientes que presentó HbA1c entre 8 a <9% y >9%; se observó un riesgo menor en el grupo de pacientes entre 6 a <6.5% y 6.5 a <7%. Este estudio demostró una asociación lineal entre la incidencia de IAM y la concentración de HbA1c.⁵⁸

En Trujillo, Perú, se realizó un estudio de casos y controles en 162 pacientes con DM2, en el que se estudió a la HbA1c $\geq 7.5\%$ como predictor de riesgo de IAM, evidenciando que el porcentaje de pacientes con DM2 que presentaron un IAM con Hb1Ac <7.5% fue de 40.7%, frente a un 70.3% en pacientes diabéticos en rangos $\geq 7.5\%$.⁶⁰

Esto sugiere que las alteraciones del metabolismo de la glucosa reflejados mediante la HbA1c previo a un IAM, es un determinante importante como factor pronóstico de IAM al mismo nivel que otros factores de riesgo cardiovascular usados clásicamente.

Sin embargo, se han establecido junto con la Hb1Ac otros factores de riesgo predictores de IAM, entre ellos: actividad física, tabaquismo, presión arterial sistólica y niveles de colesterol LDL fuera de los rangos objetivo, que será importante tomar en cuenta en la terapéutica de los pacientes con DM2 para poder tener un manejo integral y reducir el riesgo de desarrollar complicaciones cardiovasculares.^{39,62}

El estudio ADVANCE evidenció una disminución de 10% de eventos micro y macrovasculares en un grupo de pacientes que fue sometido a un control de glucemia intensivo, después de un seguimiento de 5 años, logrando una HbA1c con valores de 6.5%, en comparación con el grupo de tratamiento estándar (HbA1c 7.3%), confirmando que la HbA1c es un determinante importante para predecir complicaciones crónicas de DM2.⁵⁵

Por lo que es importante establecer los valores objetivo de HbA1c, siendo conveniente el control intensivo con valores de HbA1c < de 6.0% en pacientes jóvenes más sanos, por otra parte, en pacientes mayores con esperanza de vida limitada, personas con complicaciones avanzadas o niños pequeños, un objetivo de HbA1c será más alto <8%.⁵⁸

Lo que indica, que no es importante solo el control glucémico temprano, sino que también la reducción de los valores de HbA1c predice un menor riesgo de complicaciones cardiovasculares y mortalidad.

CONCLUSIONES

Los factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión arterial, dislipidemia, tabaquismo, obesidad y sobrepeso afectan tanto a pacientes diabéticos como a los no diabéticos. Sin embargo, en los pacientes diabéticos la presencia de los factores de riesgo aumenta de dos a cuatro veces la aparición de las enfermedades cardiovasculares; con una presentación clínica más agresiva, y aparece una aparición de aproximadamente 15 años antes de lo esperado en un paciente que no tiene esta comorbilidad. Posterior a un primer infarto agudo de miocardio, las complicaciones en pacientes diabéticos son más frecuentes y la tasa de mortalidad se eleva de un 15,4% a un 42% por otro infarto agudo de miocardio, ictus o por trombosis de la endoprótesis vascular.

El endotelio de los vasos sanguíneos es el lugar en donde confluyen todos los procesos patológicos de la DM2 que promueven los eventos cardiovasculares, tanto la resistencia a la insulina como hiperglucemia, inician la disfunción endotelial por medio de la disminución del NO, la producción de ROS y los productos terminales de glicación avanzada, permiten la formación de la placa ateromatosa y su rotura.

La HbA1c ha demostrado ser una herramienta útil como predictor de riesgo de IAM en pacientes tanto diabéticos como no diabéticos, debido a que permite evaluar el nivel de glucemia de las últimas 8 a 12 semanas, lo que refleja alteraciones en el metabolismo de la glucosa de forma crónica. La HbA1c es útil también en el pronóstico de pacientes infartados, pues el aumento de glucosa luego del evento isquémico que sufre el músculo cardíaco, no influye en la medición de HbA1c. Además, se ha probado que los pacientes con valores de HbA1c entre 6-7% tienen menor riesgo de sufrir un IAM que aquellos con valores entre 7-8%, por lo que el control estricto individualizado de la HbA1c permite disminuir de forma importante el riesgo de complicaciones macrovasculares.

RECOMENDACIONES

Durante la revisión de la literatura los factores de riesgo cardiovascular encontrados con más frecuencia y los que se abordaron en esta esta investigación, fueron de tipo ambientales y conductuales; sin embargo, existen factores genéticos que también predisponen a los pacientes diabéticos a desarrollar enfermedades cardiovasculares, por lo que es importante continuar con la ampliación de dichos factores en nuevas investigaciones.

En nuevas investigaciones se propone separar en grupos a pacientes diabéticos de reciente diagnóstico de aquellos con la patología establecida por años, pues generalmente la DM2 se caracteriza por ser una enfermedad crónica, con procesos moleculares que duran años para causar daño, por lo que los pacientes con reciente diagnóstico pueden causar sesgo en la prevalencia de eventos cardiovasculares.

Por último, se evidenció que la hemoglobina glucosilada tiene limitaciones como herramienta diagnóstica de DM2 y para identificar el riesgo de IAM en aquellos pacientes con alteración en la vida media de los eritrocitos, por lo que se sugiere investigar nuevos datos sobre diferentes herramientas que puedan adaptarse como marcadores de riesgo cardiovascular, así como la medición de la ApoB/ApoA1.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2021. *Diabetes Care* [en línea]. 2021 Ene [citado 7 Sept 2021]; 44 Suppl 1: S15-S33. doi: <https://doi.org/10.2337/dc21-S002>
2. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017. *Cardiovasc Diabetol* [en línea]. 2018 Jun [citado 4 Mayo 2021]; 17 (1): 83. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0728-6>
3. American Diabetes Association. 10. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes-2021. *Diabetes Care* [en línea]. 2021 Ene [citado 7 Sept 2021]; 44 Suppl 1: S25-S150. doi: <https://doi.org/10.2337/dc21-S010>
4. An L, Wang Y, Cao C, Chen T, Zhang Y, Chen L, et al. Screening cardiovascular risk factors of diabetes patients in the primary diabetes clinics. *Medicine (Baltimore)* [en línea]. 2021 Jul [citado 25 Ago 2021]; 100 (30): e26722. doi: [10.1097/MD.00000000000026722](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000026722)
5. Marco Clement I, Severo Sánchez A, Castro Conde A. Diabetes y enfermedad coronaria. *Rev CONAREC* [en línea]. 2020 [citado 15 Ago 2021]; 35 (154): 83-89. doi: [10.32407/RCON/2020154/0083-0089](https://doi.org/10.32407/RCON/2020154/0083-0089).
6. Patel KK, Gomes MB, Charbonnel B, Chen H, Cid Ruzafa J, Fenici P, et al. Global patterns of comprehensive cardiovascular risk factor control in patients with type 2 diabetes mellitus: Insights from the DISCOVER study. *Diabetes Obes Metab* [en línea]. 2021 Ene [citado 25 Ago 2021]; 23 (1): 39-48: doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14180>
7. Di Angelantonio E, Gao P, Khan H, Butterworth AS, Wormser D, Kaptoge S, et al. Glycated hemoglobin measurement and prediction of cardiovascular disease. *JAMA* [en línea]. 2014 Mar [citado 25 Ago 2021]; 311 (12): 1225–1233. doi: [10.1001/jama.2014](https://doi.org/10.1001/jama.2014).
8. Powers A, Niswender K, Evans Molina C. Diabetes mellitus: diagnóstico, clasificación y fisiopatología. En: Jameson L, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo

- D, Loscalzo J. Harrison principios de medicina interna. 20 ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2018: vol. 2 p. 2850–2858.
9. Mantzoros C, Serdy S. Acción de la insulina [en línea] Waltham, MA: UpToDateInc; 2020 [citado 13 Jun 2021]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/insulin-action?search=Insulin action&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#references#references](https://www.uptodate.com/contents/insulin-action?search=Insulin%20action&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#references#references)
 10. Hall JE, Guyton AC, Gasul Casanova X. Tratado de fisiología médica. 13 ed. Barcelona: Elsevier; 2016. Capítulo 78. Insulina, glucagón y diabetes mellitus; p. 939–954.
 11. Instituto Guatemalteco de Seguridad Social. Guía de bolsillo: Diabetes Mellitus (Actualización). [en línea]. Guatemala: IGSS; 2017 [citado 12 Jun 2021]. Colección Guías de práctica clínica basadas en evidencia; 38. Disponible en: https://www.igssgt.org/wp-content/uploads/images/gpc-be/medicina_interna/38_DM_ACTUALIZACION.pdf
 12. Organización Mundial de la Salud. Informe mundial sobre la diabetes [en línea]. Ginebra, Suiza: OMS; 2016 [citado 8 Mayo 2021]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254649/9789243565255-spa.pdf?sequence=>
 13. Latha S, Vijayakumar R. The facts about diabetes mellitus. Galore Int J Heal Sci Res [en línea]. 2019 Abr-Jun [citado 20 Mayo 2021]; 4 (2): 64-75. Disponible en: https://www.gijhsr.com/GIJHSR_Vol.4_Issue.2_April2019/10.pdf
 14. Robertson RP. Factores de riesgo de diabetes mellitus tipo 2 [en línea]. Waltham, MA: UpToDateInc; 2021 [citado 4 Jun 2021]. Disponible en: <https://bit.ly/3iunT>
 15. Mendoza Romo MA, Padrón Salas A, Cossío Torres PE, Soria Orozco M. Prevalencia mundial de la diabetes mellitus tipo 2 y su relación con el índice de desarrollo humano. Rev Panam Salud Publica [en línea]. 2017 [citado 13 Jun 2021]; 41: e103. doi: 10.26633/RPSP.2017.103

16. Inzucchi SE, Lupsa B. Presentación clínica, diagnóstico y evaluación inicial de la diabetes mellitus en adultos [en línea]. Waltham, MA: UpToDateInc; 2021 [citado 6 Jun 2021]. Disponible en: <https://bit.ly/3D4nn2b>
17. Hirsch IB, Emmett M. Cetoacidosis diabética y estado hiperglucémico hiperosmolar en adultos: epidemiología y patogenia [en línea]. Waltham, MA: UpToDateInc; 2021 [citado 6 Jun 2021]. Disponible en: <https://bit.ly/3I2AWJm>
18. Esquerro A, Martínez E, Mesa A, Miñambres I. Endocrinología, metabolismo y nutrición. Madrid: Cto Editorial; 2019.
19. Robertson P. Patogenia de la diabetes mellitus tipo 2. [en línea]. Waltham, MA: UpToDateInc; 2021 [citado 4 Jun 2021]. Disponible en: <https://bit.ly/3kZh>
20. Huang D, Refaat M, Mohammedi K, Jayyousi A, Al Suwaidi J, Abi Khalil C. Macrovascular complications in patients with diabetes and prediabetes. *Biomed Res Int* [en línea]. 2017 Nov [citado 20 Ago 2021]; 2017: 7839101. doi: <https://doi.org/10.1155/2017/7839101>
21. Bello-Ovosi BO, Ovosi JO, Ogunsina MA, Asuke S, Ibrahim MS. Prevalence and pattern of dyslipidemia in patients with type 2 diabetes mellitus in Zaria, Northwestern Nigeria. *Pan Afr Med J* [en línea]. 2019 Oct [citado 16 Ago 2021]; 34:123. doi: [10.11604/pamj.2019.34.123.18717](https://doi.org/10.11604/pamj.2019.34.123.18717)
22. Gaviria S, Ramírez A, Alzate M, Contreras H, Jaramillo N, Muñoz MC. Epidemiología del síndrome coronario agudo. *Medicina UPB* [en línea]. 2020 Ene-Feb [citado 19 Ago 2021]; 39 (1): 49-56. doi: [10.18566/medupb.v39n1.a08](https://doi.org/10.18566/medupb.v39n1.a08)
23. Jung CH, Chung JO, Han K, Ko SH, Ko KS, Park JY. Improved trends in cardiovascular complications among subjects with type 2 diabetes in Korea: a nationwide study (2006–2013). *Cardiovasc Diabetol* [en línea]. 2017 Ene [citado 22 Ago 2021]; 16 (1): 1-15. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-016-0482-6>
24. Shang C, Hernandez Véliz D, Alonso Martínez M, Ferer Arrocha M, Pérez Assef H. Características clínico epidemiológicas del síndrome coronario agudo con elevación del ST en pacientes diabéticos y no diabéticos. *Rev Cuban Cardiol* [en línea]. 2019 [citado 25 Ago 2021]; 25 (2): 12. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/cubcar/ccc-2019/ccc192f>.

25. Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, Darsow T, Eckel RH, Groop L, et al. Differentiation of diabetes by pathophysiology natural history and prognosis. *Diabetes* [en línea]. 2017 Feb [citado 20 Ago 2021]; 66 (2): 241-255. doi: 10.2337/db16-0806
26. Rodríguez-Araujo G, Nakagami H. Pathophysiology of cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Cardiovasc Endocrinol Metab* [en línea]. 2018 Feb [citado 19 Ago 2021]; 7 (1): 4-9. doi: 10.1097/XCE.000000000000014
27. Carrizzo A, Izzo C, Oliveti M, Alfano A, Virtuoso N, Capunzo M, et al. The main determinants of diabetes mellitus vascular complications: endothelial dysfunction and platelet hyperaggregation. *Int J Mol Sci* [en línea]. 2018 Sept [citado 26 Ago 2021]; 19 (10): 2968. doi: 10.3390/ijms19102968
28. Luc K, Schramm-Luc A, Guzik TJ, Mikolajczyk TP. Oxidative stress and inflammatory markers in prediabetes and diabetes. *J Physiol Pharmacol* [en línea]. 2019 Dic [citado 19 Ago 2021]; 70 (6): 809-824. doi: 10.26402/jpp.2019.6.01
29. Shi Y, Vanhoutte PM. Macro- and microvascular endothelial dysfunction in diabetes. *J Diabetes* [en línea]. 2017 Mayo [citado 21 Ago 2021]; 9 (5): 434-449. doi: 10.1111/1753-0407.12521
30. Alemán L, Ramírez Sagredo A, Ortiz Quintero J, Lavandero S. Diabetes mellitus tipo 2 y cardiopatía isquémica: fisiopatología, regulación génica y futuras opciones terapéuticas. *Rev Chil Cardiol* [en línea]. 2018 Abr [citado 12 Ago 2021]; 37 (1): 42-54. doi: <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-85602018000100042>
31. García Torres D, Sánchez Bouza MJ, Sánchez Sánchez PJ, Sánchez Frenes P, Naranjo Hernández L. Bases moleculares de la diabetes mellitus y su relación con la glicosilación no enzimática y el estrés oxidativo. *Rev Finlay* [en línea]. 2020 Jul-Sept [citado 22 Ago 2021]; 10 (3): 293-303. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2221-24342020000300293
32. Wasserman DH, Wang TJ, Brown NJ. The vasculature in prediabetes. *Circ Res* [en línea]. 2018 Abr [citado 22 Ago 2021]; 122 (8): 1135-1150. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.311912>
33. Hernández García F, Robaina Castillo JI, Vázquez Almoguera E. Estrés oxidativo y diabetes mellitus, un acercamiento al tema. *Univ med pinareña* [en línea]. 2017 Ago-

- Dic [citado 22 Ago 2021]; 13 (2): 169-185. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=81030>
34. Oguntibeju OO. Type 2 diabetes mellitus, oxidative stress and inflammation: examining the links. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol* [en línea]. 2019 Jun [citado 23 Ago 2021]; 11 (3): 45-63. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31333808/>
 35. Yahagi K, Kolodgie FD, Lutter C, Mori H, Romero ME, Finn AV, et al. Pathology of human coronary and carotid artery atherosclerosis and vascular calcification in diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [en línea]. 2017 Feb [citado 23 Ago 2021]; 37 (2): 191–204. doi: 10.1161/ATVBAHA.116.306256
 36. Strain DW, Paldánus PM. Diabetes, cardiovascular disease and the microcirculation. *Cardiovasc Diabetol* [en línea]. 2018 Abr [citado 25 Ago 2021]; 17 (1): 57. doi: 10.1186/s12933-018-0703-2
 37. Wan EYF, Fung CSC, Yu EYT, Chin WY, Fong DYT, Chan AKC, et al. Effect of multifactorial treatment targets and relative importance of hemoglobin A1c, blood pressure, and low-density lipoprotein-cholesterol on cardiovascular diseases in chinese primary care patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based retrospective cohort study. *J Am Heart Assoc.* [en línea]. 2017 Ago [citado 23 Ago 2021]; 6 (8): e006400. doi: 10.1161/JAHA.117.006400
 38. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology. Guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocr Pract* [en línea]. 2017 Abr [citado 17 Ago 2021]; 23 Suppl 2: S1-S87. doi: 10.4158/EP171764.APPGL
 39. Dizdarevic-Bostandzic A, Begovic E, Burekovic A, Velija-Asimi Z, Godinjak A, Karlovic V. Cardiovascular risk factors in patients with poorly controlled diabetes mellitus. *Med Arch* [en línea]. 2018 Feb [citado 24 Ago 2021]; 72 (1): 13-16: doi: 10.5455/medarh.2018.72.13-16
 40. Collins SE, Lethebe BC, Williamson T, McAlister FA. Cardiovascular risk factor control in British adults with diabetes mellitus: retrospective cohort study. *Endocrinol*

- Diabetes Metab [en línea]. 2020 Ene [citado 13 Ago 2021]; 3: e00114. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32318632/>
41. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. ESC Scientific document group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-prediabetes, and cardiovascular diseases development in collaboration with de EASD. *Eur Heart J* [en línea]. 2020 Ene [citado 15 Ago 2021]; 41 (2): 255–323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486
 42. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Sattar N, Eliasson B, Svensson AM, et al. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* [en línea]. 2018 Ago [citado 19 Ago 2021]; 379: 633-644. doi: 10.1056/NEJMoa1800256
 43. Nesto RW. Prevalence of and risk factors for coronary heart disease in patients with diabetes mellitus. [en línea] Waltham, MA: UpToDateInc; 2020 [citado 27 Ago 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/prevalence-of-and-risk-factors-for-coronary-heart-disease-in-patients-with-diabetes-mellitus/print?search=infarto>
 44. Vintimilla EC, Vintimilla Molina JR, Parra CR, Martínez Santander DA, Martínez Santander CJ, Cárdenas Heredia FR. Factores de riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Rev Latinoam Hipertens* [en línea]. 2018 [citado 28 Ago 2021]; 13 (4): 356-360. Disponible en: https://www.revhipertension.com/rlh_4_2018/9_factores_riesgos_cardiovascular.pdf
 45. Gupta S, Chauhan N, Jain U. Laboratory diagnosis of HbA1c: a review. *J Nanomed Res* [en línea]. 2017 Abr [citado 17 Ago 2021]; 5 (4): 00120. doi: 10.15406/jnmr.2017.05.00120
 46. Welsh KJ, Kirkman MS, Sacks DB. Role of glycated proteins in the diagnosis and management of diabetes: research gaps and future directions. *Diabetes Care* [en línea]. 2016 Ago [citado 10 Ago 2021]; 39 (8): 1299–1306. doi: <https://doi.org/10.2337/dc15-2727>
 47. Selvin E. Mediciones del control glucémico en la diabetes mellitus. [en línea] Waltham, MA: UpToDateInc; 2020 [citado 12 Ago 2021]. Disponible en: bit.ly/3majB0o

48. Ding L, Xu Y, Liu S, Bi Y, Xu Y. Hemoglobin A1c and diagnosis of diabetes. *J Diabetes* [en línea]. 2018 Mayo [citado 23 Ago 2021]; 10 (5): 365–72. doi: <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12640>
49. De'Marziani G, Elbert AE. Hemoglobina glicada (HbA1c). Utilidad y limitaciones en paciente con enfermedad renal crónica. *Rev Nefrol Dial y Traspl* [en línea]. 2018 [citado 16 Ago 2021]; 38 (1): 65–83. Disponible en: <https://www.revistarenal.org.ar/index.php/rndt/article/view/300/301>
50. Sherwani SI, Khan HA, Ekhzaimy A, Masood A, Sakharkar MK. Significance of HbA1c test in diagnosis and prognosis of diabetic patients. *Biomark Insights* [en línea]. 2016 Jul [citado 22 Ago 2021]; 11:95-104. doi: <https://doi.org/10.4137/BMI.S38440>
51. Kennelly PJ, Rodwell VW. Proteínas: mioglobina y hemoglobina. En: Rodwell VW, Bender DA, Botham KM, Kennelly PJ, Weil PA. *Harper bioquímica ilustrada*. 30 ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2016. vol.1 p. 58–59.
52. Radchenko OM, Korolyuk OY. Glycated hemoglobin: mechanisms of formation and clinical significance (literature review and own researches). *Int J Endocrinol (Ukraine)* [en línea]. 2020 Feb [citado 12 Ago 2021]; 16 (1): 69–75. Disponible en: <http://iej.zaslavsky.com.ua/article/view/199131>
53. Russel J, Du Toit EF, Peart JN, Patel HH, Headrick JP. Myocyte membrane and microdomain modifications in diabetes: determinants of ischemic tolerance and cardioprotection. *Cardiovasc Diabetol* [en línea]. 2017 Dic [citado 22 Ago 2021]; 16 (155). doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0638-z>
54. Wu Y, Tang L, Zhang F, Yan Z, Li J, Tong N. Evaluation of the HbA1c reduction cut point for a nonglycemic effect on cardiovascular benefit of hypoglycemic agents in patients with type 2 diabetes based on endpoint events. *Int J Endocrinol* [en línea]. 2018 Abr [citado 12 Ago 2021]; 8457538. doi: <https://doi.org/10.1155/2018/8457538>
55. Advance management committee. Study rationale and design of Advance: action in diabetes and vascular disease preterax and diamicon MR controlled evaluation. *Diabetologia* [en línea]. 2001 Sept [citado 16 Ago 2021]; 44 (9): 1118–1120. doi: [10.1007/s001250100612](https://doi.org/10.1007/s001250100612)

56. de Gea García JH. Alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en pacientes con infarto agudo de miocardio: valor pronóstico de la hemoglobina glicosilada y papel en la predicción del desarrollo de alteraciones de la regulación de la glucosa [tesis Doctorado en línea]. España: Universidad de Murcia, Facultad de Medicina; 2014. [citado 13 Ago 2021]. Disponible en: <https://digitum.um.es/digitum/bitstream/10201/40369/1/Tesis%20doctoral%20Jos%20c3%a9%20Higinio%20de%20Gea%20Garc%c3%ada.pdf>
57. Cavero-Redondo I, Peleteiro B, Álvarez-Bueno C, Rodríguez-Artalejo F, Martínez-Vizcaíno V. Glycated hemoglobin A1c as a risk factor of cardiovascular outcomes and all-cause mortality in diabetic and non-diabetic populations: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* [en línea]. 2017 Jul [citado 14 Ago 2021]; 7 (7): e015949. doi: 10.1136/bmjopen-2017-015949
58. Reges O, Leibowitz M, Hoshen M, Leventer-Roberts M, Greenland P, Balicer R. Diabetes control: incidence of acute myocardial infarction and all-cause mortality among patients with 3–6 years' disease duration. *Eur J Prev Cardiol* [en línea]. 2017 Ago [citado 22 Ago 2021]; 24 (10): 1083–1092. doi: <https://doi.org/10.1177/2047487317702041>
59. Olsson M, Schneck V, Cabrera C, Skrtic S, Lind M. Contemporary risk estimates of three HbA1c variables for myocardial infarction in 101,799 patients following diagnosis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* [en línea]. 2015 Mayo [citado 28 Ago 2021]; 38 (8): 1481–1486. doi: 10.2337/dc14-2351
60. Aburto Moreno M L. Hemoglobina glucosilada >7.5% como factor de riesgo de infarto agudo de miocardio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. [tesis Bachiller en Medicina en línea] Perú: Universidad Nacional de Trujillo, Facultad de Medicina; 2017. [citado 8 Abr de 2021]. Disponible en: <https://dspace.unitru.edu.pe/handle/UNITRU/9355>
61. Pedraza-Rodríguez EM, González Velásquez VE, Alfonso Izquierdo A, Ramírez Gómez JI, Pérez de Alejo Rodríguez L, Barreto Fiu E. Hemoglobina glucosilada como predictor de mortalidad y complicaciones en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. *Rev Cuba Med* [en línea]. 2019 Abr-Jun [citado 8 Sept de 2021]; 58 (2): e1089. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232019000200004

62. Chao G, Zhu Y, Chen L. Role and risk factors of glycosylated hemoglobin levels in early disease screening. *J Diabetes Res* [en línea]. 2021 Mar [citado 18 de Jul de 2021]; 6626587. doi: <https://doi.org/10.1155/2021/6626587>
63. Bots SH, van der Graaf Y, Nathoe HMW, de Borst GJ, Kappelle JL, Visseren FLJ, et al. The influence of baseline risk on the relation between HbA1c and risk for new cardiovascular events and mortality in patients with type 2 diabetes and symptomatic cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol* [en línea]. 2016 Jul [citado 19 de Ago de 2021]; 15 (1): 101. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-016-0418-1>
64. Svensson E, Baggesen LM, Johnsen SP, Pedersen L, Nørrelund H, Buhl ES, et al. Early glyceic control and magnitude of HbA1c reduction predict cardiovascular events and mortality: population-based cohort study of 24,752 metformin initiators. *Diabetes Care* [en línea]. 2017 Jun [citado 20 de Ago de 2021]; 40 (6): 800-807. doi: [10.2337/dc16-2271](https://doi.org/10.2337/dc16-2271)

ANEXO 1

Tabla 1. Matriz de artículos utilizados según tipo de estudio

Tipo de estudio	Término utilizado	Número de artículos
Todos los artículos revisados	----	356
Artículos utilizados	----	64
Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados	("Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh]) AND "Glycated Hemoglobin A"[Mesh]) AND "Myocardial Infarction" OR "Heart Disease Risk Factors"[Mesh]	2
Revisión sistemática de estudios de cohorte	("Diabetes Mellitus, Type 2/diagnosis"[Mesh]) AND "Myocardial Infarction"[Mesh]) OR "Coronary Artery Disease"[Mesh]	1
	("Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh]) AND "Glycated Hemoglobin A"[Mesh]) AND "Myocardial Infarction" OR "Heart Disease Risk Factors"[Mesh]	1
Cohorte con seguimiento a partir del origen	("Diabetes Mellitus, Type 2/diagnosis"[Mesh]) AND "Myocardial Infarction"[Mesh]) OR "Coronary Artery Disease"[Mesh]	6
Transversal descriptivo	("Diabetes Mellitus, Type 2/diagnosis"[Mesh]) AND "Myocardial Infarction"[Mesh]) OR "Coronary Artery Disease"[Mesh]	3
Cohorte	("Diabetes Mellitus, Type 2/diagnosis"[Mesh]) AND "Myocardial Infarction"[Mesh]) OR "Coronary Artery Disease"[Mesh]	6
Estudio de vigilancia	("Diabetes Mellitus, Type 2/physiopathology"[Mesh]) AND "Heart Disease Risk Factors"[Mesh]	1
Estudios de casos y controles	("Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh]) AND "Glycated Hemoglobin A"[Mesh]) AND "Myocardial Infarction" OR "Heart Disease Risk Factors"[Mesh]	2
Literatura gris	("Diabetes Mellitus, Type 2/physiopathology"[Mesh]) AND "Heart Disease Risk Factors"[Mesh]	8
Revisión bibliográfica	("Diabetes Mellitus, Type 2/physiopathology"[Mesh]) AND "Heart Disease Risk Factors"[Mesh]	34

Fuente: elaboración propia. Ejemplo tomado de García C, Vásquez M, Rodas M, Morales A, López M, Jovián J, et al. Guía de formato y estilo para monografía. COTRAG, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad San Carlos de Guatemala.

ANEXO 2

Tabla 2. Matriz de literatura gris utilizada

Tema del libro	Acceso	Localización (en línea)	Total de libros en biblioteca	Número de libros utilizados
Diabetes mellitus: diagnóstico, clasificación y fisiopatología.	Libro de medicina interna.	----	----	1
Insulina, glucagón y diabetes mellitus	Libro de fisiología médica	----	----	1
Guía de práctica clínica basada en evidencia No.38 "Diabetes mellitus	Catálogo en línea	https://www.igssgt.org/wp-content/uploads/images/gpc-be/medicina_interna/38_DM_ACTUALIZACION.pdf	----	1
Informe Mundial sobre la Diabetes	Catálogo en línea	https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204877/WHO_NMH_NVI_16.3_spa.pdf?sequence=1	----	1
Endocrinología, metabolismo y nutrición	Manual de CTO	----	----	1
Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease.	Catálogo en línea	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28437620/	----	1
2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD	Catálogo en línea	https://academic.oup.com/eurheartj/article/41/2/255/5556890	----	1
Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes	Catálogo en línea	https://care.diabetesjournals.org/content/diacare/44/Supplement_1/S15.full.pdf	----	1

Fuente: elaboración propia. Ejemplo tomado de García C, Vásquez M, Rodas M, Morales A, López M, Jovián J, et al. Guía de formato y estilo para monografía. COTRAG, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad San Carlos de Guatemala.

ANEXO 3

Tabla 3. Matriz de datos de buscadores y términos utilizados

Buscadores	Términos utilizados y operadores lógicos	
	DeCS	MeSH
Google Scholar	Diabetes mellitus tipo 2 AND Fisiopatología	Type 2 diabetes mellitus AND Physiopathology
	Diabetes mellitus tipo 2 AND Factores de riesgo	Type 2 diabetes mellitus AND Risk factors
	Diabetes mellitus tipo 2 AND Diagnóstico OR características clínicas	Type 2 diabetes mellitus AND Diagnostic OR clinic characteristic
	Diabetes mellitus tipo 2 AND Enfermedades cardiovasculares AND Epidemiología	Type 2 diabetes mellitus AND cardiovascular disease AND Epidemiology
	Diabetes mellitus tipo 2 AND Riesgo cardiovascular AND Fisiopatología	Type 2 diabetes mellitus AND Heart disease risk factors AND Physiopathology
	Diabetes mellitus tipo 2 AND Hipertensión arterial AND Riesgo cardiovascular	Type 2 diabetes mellitus AND Hypertension AND Heart disease risk factors
	Diabetes mellitus tipo 2 AND Dislipidemia AND Riesgo cardiovascular	Type 2 diabetes mellitus AND Dyslipidemias AND Heart disease risk factors
	Diabetes mellitus tipo 2 AND Tabaquismo AND Riesgo cardiovascular	Type 2 diabetes mellitus AND Smoking AND Heart disease risk factors
	Diabetes mellitus tipo 2 AND Sobrepeso OR/AND Obesidad AND Riesgo cardiovascular	Type 2 diabetes mellitus AND Overweight OR/AND Obesity AND Heart disease risk factors
	Diabetes mellitus tipo 2 AND Hemoglobina glucosilada AND Infarto agudo de miocardio AND Factores de riesgo	Type 2 diabetes mellitus AND Glycosylated haemoglobin a AND acute myocardial infarction AND Risk factors

Pubmed		("Diabetes Mellitus, Type 2/physiopathology"[Mesh]) AND "Heart Disease Risk Factors"[Mesh]
		((("Diabetes Mellitus, Type 2/diagnosis"[Mesh]) AND "Myocardial Infarction"[Mesh]) OR "Coronary Artery Disease"[Mesh])
		((("Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh]) AND "Glycated Hemoglobin A"[Mesh]) AND "Heart Disease Risk Factors"[Mesh])
BVS Guatemala	Diabetes mellitus tipo 2 AND Fisiopatología	Type 2 diabetes mellitus AND Physiopathology
	Diabetes mellitus tipo 2 AND Enfermedades cardiovasculares AND Epidemiología	Type 2 diabetes mellitus AND cardiovascular disease AND Epidemiology
	Diabetes mellitus tipo 2 AND Riesgo cardiovascular AND Fisiopatología	Type 2 diabetes mellitus AND Heart disease risk factors AND Physiopathology
	Diabetes mellitus tipo 2 AND Hemoglobina glucosilada AND Infarto agudo de miocardio AND Factores de riesgo	Type 2 diabetes mellitus AND Glycosylated haemoglobin a AND acute myocardial infarction AND Risk factors
HINARI	Diabetes mellitus tipo 2 AND Riesgo cardiovascular AND Fisiopatología	Type 2 diabetes mellitus AND Heart disease risk factors AND Physiopathology
	Diabetes mellitus tipo 2 AND Hemoglobina glucosilada AND Infarto agudo de miocardio AND Factores de riesgo	Type 2 diabetes mellitus AND Glycosylated haemoglobin a AND acute myocardial infarction AND Risk factors

Fuente: elaboración propia. Ejemplo tomado de García C, Vásquez M, Rodas M, Morales A, López M, Jovián J, et al. Guía de formato y estilo para monografía. COTRAG, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad San Carlos de Guatemala.

SIGLARIO

DM2	Diabetes mellitus 2
ECV	Enfermedad cardiovascular/evento cardiovascular
IAM	Infarto agudo de miocardio
HbA1c	Hemoglobina glucosilada
ATP	Trifosfato de adenosina
IRS	Sustrato del receptor de insulina
GLUT-4	Transportador de glucosa 4
CAMDI	Iniciativa Centroamericana de Diabetes
FPG	Glucosa plasmática en ayunas
OGTT	Prueba de tolerancia oral a la glucosa
ADA	Asociación Americana de Diabetes
ROS	Especies reactivas de oxígeno
AGL	Ácidos grasos libres
TLR	Receptor tipo toll
PI3K	Vía fosfatidilinositol 3 quinasa
Akt	Proteína kinasa B
NO	Óxido nítrico
OMS	Organización Mundial de la Salud
IDF	International Diabetes Federation
HTA	Hipertensión arterial
EDH	Factor hiperpolarizante derivado del endotelio
eNOS	Óxido nítrico sintasa endotelial
AMPc	Adenosín monofosfato cíclico
GMPc	Guanosín monofosfato cíclico

TF	Factor tisular
NADPH	Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato
AGEs	Productos terminales de glicación avanzada
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
PAS	Presión arterial sistólica
cLDL	Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad
cHDL	Colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad
TG	Triglicéridos
IMC	Índice de masa corporal
IMEVID	Instrumento para medir el estilo de vida en diabéticos
IFCC	Federación Internacional de Química Clínica
ARIC	Atherosclerosis Risk in Communities
ADVANCE	The Action in Diabetes and Vascular Disease
NEJM	New England Journal of Medicine