



UNIVERSIDAD DE ESPECIALIDADES ESPÍRITU SANTO

**FACULTAD “ENRIQUE ORTEGA MOREIRA” DE CIENCIAS MÉDICAS:
ESCUELA DE MEDICINA**

**PREVALENCIA DE EVENTOS CARDIOVASCULARES EN PACIENTES
DIABÉTICOS TIPO II EN EL HOSPITAL TEODORO MALDONADO, 2017**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE SE PRESENTA COMO REQUISITO PARA
EL TÍTULO DE
MÉDICO**

ABRAHAM JOSÉ ORTEGA GÁMEZ

TUTOR: CAMILO LOPEZ

SAMBORONDÓN, SEPTIEMBRE DE 2018

PAGINA DE APROBACION

Samborondón, Octubre 5 del 2018

Sr. Dr.
Pedro Barberán Torres.
Decano Facultad de Medicina
Universidad de Especialidades Espíritu Santo.
Samborondón. Octubre 2018

De mis consideraciones:

Por medio de la presente yo, Camilo López Estrella, me comprometo a ser el tutor del trabajo de titulación del Sr. Abraham José Ortega Gámez, estudiante de sexto año de medicina de la Facultad "Enrique Ortega Moreira" de Ciencias Médicas de la Universidad Espíritu Santo.

Cuyo tema es: "Prevalencia de Eventos Cardiovasculares en pacientes Diabéticos tipo II en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo, IESS 2016"

Manifiesto que el trabajo de investigación ha concluido de acuerdo a lineamientos técnicos y científicos establecidos, por lo que reúne los requisitos suficientes para continuar con el proceso de evaluación. Se han realizado las correcciones solicitadas acorde al revisor del mismo, con la finalidad de mejorar la calidad de presentación del documento.

Agradezco la atención brindada a la presente.

Atentamente



RECONOCIMIENTO

Este estudio no pude haber sido posible sin el apoyo de mi tutor, el Dr Camilo Lopez y el apoyo de los médicos residentes y tratantes del área de Endocrinología. Gracias por los conocimientos y tiempo compartidos. Al Hospital Teodoro Maldonado Carbo por abrirme sus puertas para poder hacer mi investigación. A la Dra Sunny Sanchez por su guía y paciencia. Al decano de la facultad, el Dr Pedro Barberan por la oportunidad de haber estudiado esta carrera

DEDICATORIA

Primeramente, quiero agradecerle a Dios por haberme dado la oportunidad de estudiar la carrera que soñé tener desde niño. Que Tú sabiduría, misericordia y amor guíe mi camino en los siguientes pasos de mi carrera.

Quiero agradecer a mi mama, Marvila Gámez, por su infinito amor y sacrificio, sin ti no estaría aquí ni pudiera cumplir mis sueños. Te amo mama

Por ultimo quiero agradecer a mis amigos que me acompañaron en esta ardua carrera, ustedes saben lo difícil que fue y lo gratificante que es llamarnos, ya no solo amigos sino, colegas. Mis queridos Branchos, esto definitivamente no hubiera sido lo mismo sin ustedes, los tendré presentes siempre y los quiero mucho. A mi hermano, Mario Sotomayor, que estuvo conmigo en los momentos mas difíciles aconsejándome y ayudándome a ser una mejor persona y un mejor medico. A mi mejor amigo Luis David que se que no importa el lugar o la hora siempre tendré tu apoyo y tu cariño. Gracias por todo ñaño

INDICE GENERAL

Contenido

INDICE DE GRÁFICOS.....	6
RESUMEN.....	7
INTRODUCCION.....	8
CAPÍTULO 1	9
Antecedentes.....	9
Descripción del problema.....	11
Justificación.....	12
Objetivos generales y específicos.....	12
Formulación de hipótesis o preguntas de investigación	12
CAPÍTULO 2.....	13
MARCO TEÓRICO O CONCEPTUAL.....	13
Enfermedad Renal Crónica	13
Asociación De Enfermedad Cardiovascular Con Enfermedad Renal Crónica	13
Diabetes Mellitus Tipo 2	14
Riesgo Cardiovascular en Diabetes tipo II.....	14
Aspectos legales.....	17
CAPÍTULO 3: METODOLOGÍA	20
Tipo de investigación y enfoque	20
Población y Muestra	21
Criterios de inclusión	21
Instrumentos, herramientas y procedimientos de la investigación.....	22
Recursos	23
CAPITULO 4: ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS	31
CAPITULO 5: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	39

INDICE DE GRÁFICOS

GRAFICO 1: POBLACION.....	31
GRAFICO 2: COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES.....	32
GRAFICO 3: HIPERTRIGLICERIDEMIA.....	33
GRAFICO 4: HIPERTRIGLICERIDEMIA + COMPLICACIONES	33
GRAFICO 5: TGF ALTERADA.....	34
GRAFICO 6: PROTEINURIA.....	34
GRAFICO 7: G1	35
GRAFICO 8: G2	35
GRAFICO 9: G3	36
GRAFICO 10: G4	36
GRAFICO 11: GRUPO ETARIO	37
GRAFICO 12: RAZA	38
CAPITULO 5: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	39

RESUMEN

Se realizó un estudio de 200 pacientes diabéticos del área de Endocrinología del Hospital Teodoro Maldonado Carbo de los cuales 156 cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión. De estos 156 pacientes se seleccionaron 74 individuos que presentaron algún tipo de afectación cardiovascular, los cuales fueron categorizados en 5 grupos acorde a su grado de deterioro renal según lo expuesto en las guías KDIGO. Se observó que la mayoría de los pacientes se hallaba en el 3 grupo G3 de enfermedad renal al momento de presentar su primera complicación de órgano blanco.

De estos pacientes se constató que la mayoría de los eventos cardiovasculares fueron de origen cardíaco, siendo la angina (46%) y el IAM (36%) los más prevalentes. Así mismo se determinó el rango de proteinuria de los pacientes afectados con complicaciones para poder así determinar cual es el fenotipo de enfermedad renal más prevalente. Se encontró que la mayoría de los pacientes (79%) no presentaron proteinuria mayor a 300mg por lo que el fenotipo más común fue el de disminución de tasa de filtrado mas no el proteinúrico

INTRODUCCION

La diabetes mellitus tipo 2 es una de las enfermedades las prevalentes dentro de la población ecuatoriana. Es una causa importante de morbi/mortalidad en pacientes mayores de 50 años y pacientes de raza negra. En este estudio se busca determinar la prevalencia de eventos cardiovasculares en pacientes diabéticos y categorizarlos en base a su nivel de filtrado glomerular para así verificar que enfermedades son más prevalentes en que estadio de enfermedad renal

La diabetes es una enfermedad crónica de manejo complejo que puede interferir en el funcionamiento correcto de muchos órganos y sistemas si no se tiene el debido cuidado. Hoy en día la diabetes es una enfermedad que pasa por desapercibida a los pacientes debido a su clínica inicial poco llamativa por lo que su hallazgo medico puede ser etapas avanzadas de la enfermedad. Entre las posibles complicaciones se tiene la afectación cardiaca, ocular, cerebral y principalmente la renal. Por ese motivo el fin de este estudio es categorizar a estos pacientes diabéticos según las guías de enfermedad renal KDIGO

CAPÍTULO 1

Antecedentes

En primer lugar se tiene que en el 2014 se realizó un meta-análisis colaborativo de estudios cohorte en la población general, que incluyeron pacientes con disminución de la tasa de filtrado glomerular, verificado mediante tirillas reactivas (deepstick) o la razón de albumina creatinina (ACR), para monitorizar el progreso de su enfermedad renal y determinar el nivel de riesgo que estos pacientes tenían de mortalidad cardiovascular y general. El estudio incluyó 105,872 pacientes y se encontró que aquellos en estadios más avanzados de enfermedad renal (tasa de filtrado glomerular menor a 60 ml/min/1.73m²) tenían mayores probabilidades de sufrir accidentes cardiovasculares (Hazard Ratio mayor a 1.18). También se llegó a la conclusión de que el filtrado glomerular y el grado de proteinuria son predictores muy sensibles e independientes de riesgo cardiovascular, por lo que su uso en combinación es un muy eficaz método de prevenir este tipo de desenlaces.¹

Como segundo punto, un meta-análisis, realizado por la Universidad de John Hopkins, utilizó no solo la ACR y la filtración glomerular estimada (GFRe) como predictor de riesgo cardiovascular sino también otros datos como la albuminuria, el género, raza y edad. A estos pacientes se les hizo un seguimiento de 4 años promedio para la evolución de su enfermedad en el tiempo y las interacciones que estas variables desempeñaban en la misma. Se concluyó, al igual que en el estudio anterior, que la ACR y GFRe servían como excelentes predictores de riesgo cardiovascular, aunque también se notó que los pacientes afro-americanos manejaban niveles más elevados de creatinina y de GFRe. Se estableció también que los pacientes de sexo masculino presentaban mayor riesgo de lesión renal aguda y riesgo cardiovascular.²

Un tercer estudio de tipo multicéntrico, realizado en el 2012 en Italia, propuso hacer una comparación entre la disminución de la tasa de filtrado glomerular y la albuminuria como predictores de eventos cardiovasculares coronarios y no

coronarios. En este estudio se evaluó 15,773 pacientes diagnosticados de Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2). La metodología para la determinación de filtrado glomerular fue el uso de inmunofluorimetría o inmunoturbidimetría. El resultado fue similar a los estudios anteriores pero en este se destacó que los pacientes que poseían disminución marcada de la filtración glomerular (menor a 78ml/min/1.73m²) padecían mayor número de eventos cardiovasculares. Mientras que aquellos que presentaban proteinuria marcada (mayor a 10.5 mg/14h) presentaron mayor número de eventos cardiovasculares no coronarios, por lo que se podían distinguir dos tipos claros de fenotipos de enfermedad renal.³

Otro estudio multicéntrico de Italia utilizó los niveles de hemoglobina glicosilada para una variable independiente predictor de eventos cardiovasculares. Este estudio incluyó 15,773 pacientes de 19 centros médicos distintos. Esta investigación demostró que las variaciones en la hemoglobina glicosilada (HbA1c) tiene una fuerte correlación con complicaciones microvasculares mas no reporto poseer relación por las complicaciones macrovasculares. También demostró que aquellos con grandes fluctuaciones de HbA1c entre visitas médicas desarrollaban mayor rango de proteinuria, formado parte del fenotipo proteinúrico de la lesión renal crónica. Otro hallazgo de importancia fue que las variaciones de glucosa a lo largo del día parecen no tener un efecto directo en el desarrollo de enfermedad renal o de riesgos cardiovasculares.⁴

Un último estudio multicéntrico en Italia utilizó como parámetro predictor de riesgo cardiovascular los triglicéridos en sangre sumados o no a la terapia con estatinas. Este estudio incluyó a 15.773 pacientes con DM2 divididos en 4 grupos: aquellos que tenían niveles normales de trigliceridemia (menor a 1.7 mmol/L), los que tenían niveles altos de trigliceridemia, los que estaban en tratamiento con estatinas y los que no. La conclusión en esta investigación fue que la hipertrigliceridemia (HTG) es un predictor de afectación microvascular a nivel renal, sin embargo no se relaciona con el desarrollo de retinopatía diabética, independientemente del uso de estatinas o no. Esto demostró que la HTG parece ser un factor predictor de falla renal más no de otras afectaciones vasculares en pacientes diabéticos.⁵

Descripción del problema.

La Diabetes Mellitus tipo II (DM2) es uno de los trastornos crónicos no transmisibles más comunes que afectan a nuestra población, caracterizado por la producción deficiente de insulina y la resistencia a la misma por parte de diferentes tejidos del organismo, ocasionando una elevación constante de la glicemia; lo que repercute en la correcta funcionalidad de muchos órganos y sistemas incluyendo el corazón, los riñones, ojos, sistema nervioso central y periférico.

Según los datos obtenidos por la Organización Mundial de la Salud, en la actualidad, 1 de cada 10 ecuatorianos entre las edades de 50 a 59 años padece de DM2, debido a malos hábitos alimenticios, obesidad y dislipidemia. Consecuentemente, los pacientes diabéticos tienen un riesgo mucho mayor de sufrir eventos cardiovasculares, siendo estos mismos eventos la causa principal de muertes al año en Ecuador

Una forma eficaz de disminuir esta alta tasa de mortalidad es el diagnóstico temprano y oportuno de alteraciones en la función renal, debido a que muchos estudios han comprobado de que la tasa de filtrado glomerular y el grado de proteinuria son excelentes predictores de riesgo cardiovascular en pacientes diabéticos. Dependiendo del nivel de afectación renal (enfermedad renal crónica), el riesgo cardiovascular también se ve afectado.

Se propone a realizar un levantamiento de historias clínicas para verificar los antecedentes de los pacientes que sufrieron un evento cardiovascular (EC) durante el transcurso de su enfermedad y estratificar sus riesgos de eventos cardiovasculares haciendo uso de la Tasa de Filtrado Glomerular Estimada (TFGe) para determinar en qué grado de afectación renal se ven mayor número de ECs

Justificación

Esta investigación tiene como fin determinar la prevalencia de eventos cardiovasculares en pacientes diabéticos en base al nivel de afectación renal y usando la GFR_e y ACR como predictores de los mismos. De esta forma se podrá verificar que alteraciones son las más comunes en que estadios de la enfermedad y si es que en la población estudiada existe algún tipo de variabilidad o fenotipos diferentes a aquellos expresados en la literatura. Los datos obtenidos podrán ser de utilidad para prevenir los eventos cardiovasculares más comunes de acuerdo al estado del paciente para poder evitarlos. Los beneficios se relacionan directamente con el paciente que podrá evitar costos adicionales por las posibles patologías asociadas prevenibles

Objetivos generales y específicos

Determinar la prevalencia de eventos cardiovasculares en pacientes diabéticos con alteraciones de la tasa de filtrado glomerular estimada en el Hospital Teodoro Maldonado, 2017

- Determinar la frecuencia de Eventos Cardiovasculares (ECV) en los pacientes del estudio
- Establecer los ECV más frecuentes en pacientes seleccionados
- Determinar las características clínicas y epidemiológicas más frecuentes de los pacientes diabéticos tipo 2
- Establecer los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de ECV en pacientes con DM2

Formulación de hipótesis o preguntas de investigación

- La prevalencia de eventos cardiovasculares en pacientes diabéticos tipo 2 es del 30%
- La complicación microvascular más frecuente es la retinopatía diabética
- La complicación macrovascular más frecuente es infarto agudo al miocardio

- El factor de riesgo más importante para el desarrollo de eventos cardiovasculares es la hipercolesterolemia

CAPÍTULO 2

MARCO TEÓRICO O CONCEPTUAL

Enfermedad Renal Crónica

Se define como el daño renal (por lo general detectado como excreción urinaria de albumina mayor a 30 mg/día) o disminución de la función renal (definida como tasa de filtrado glomerular menor a 60 ml/min/1.73m²) por 3 meses o mayor tiempo, sin importar la causa de base. La distinción de la enfermedad renal crónica (CKD) se debe hacer de la enfermedad renal aguda (AKI) que es de una duración menor a 3 meses. La clasificación adecuada de los pacientes con CDK provee una guía para el tratamiento, incluyendo la estratificación de riesgos asociados y complicaciones de la CKD. Para esto se utiliza los parámetros expuestos en las guías del 2012 de Kidney Disease: Improving Global Outcome (KDIGO). La estratificación se realiza en base 3 parámetros: la causa de base, estadio acorde a la GFR_e y el grado de albuminuria.⁶

Asociación De Enfermedad Cardiovascular Con Enfermedad Renal Crónica

Múltiples estudios observacionales han demostrado que la disminución de la tasa de filtrado glomerular y la proteinuria están relacionados de manera independiente con un incremento en el riesgo cardiovascular en estudios poblacionales generales en pacientes que no fueron escogidos basándose en si tenían o no patologías de base como enfermedad renal o cardiovascular. Adicionalmente, la asociación de CDK y eventos cardiovasculares podrían ser más comunes en pacientes de raza negra en comparación a caucásicos. La mejor información de esto fue obtenida en un meta-análisis de cohorte de la población en general que incluyeron 105.872 participantes con mediciones de ACR y 1.128.310 participantes con mediciones de proteína por tirillas reactivas; todos tenían documentación de su tasa de filtrado glomerular estimada. Comparando con pacientes con GFR de 95 ml/min/1.73m², hazard ratios (HR) de mortalidad por cualquier causa durante 7.9 años de seguimiento fueron de 1.18, 1.57, 3.14 para GFR_e de 60, 45, 15 ml/min/1.73m², respectivamente.

Resultados similares se observaron para la mortalidad cardiovascular, y resultados similares también se obtuvieron en pacientes jóvenes como en ancianos (mayor de 65 años versus aquellos menores a 65 años). Un riesgo mayor de mortalidad por cualquier causa se observó en pacientes con GFR mayores a 105 ml/min/1.73m²; sin embargo, esta asociación podría deberse a bajos niveles de creatinina por masa muscular reducida debido a mala salud, o por una alta prevalencia de pacientes diabéticos u obesos con hiperfiltración con baja creatinina.⁶

Diabetes Mellitus Tipo 2

Es un trastorno endocrino-metabólico, también denominado insulino-resistente, en el cual se asocian dos mecanismos principalmente: una resistencia a la insulina por tejidos periféricos y una secreción deficiente de insulina por parte del páncreas. Es el tipo más común de diabetes (90%-95%) y el riesgo de desarrollarla se asocia directamente con la obesidad, el sedentarismo y la edad. Esta patología suele presentarse en el adulto mayor a 40 años, aunque hoy en día se han visto mayor número de casos de pacientes diabéticos jóvenes y niños. Uno de los determinantes más significativos de su desarrollo es la obesidad, el perímetro de la cintura para ser más exacto (grasa abdominal). Se conoce que posee un componente genético, aunque los procesos patogénicos específicos aún no se han comprendido a la perfección. Muchos de estos pacientes permanecen sin un diagnóstico durante largos periodos por lo que la sintomatología no siempre es llamativa y tienden a desarrollar complicaciones con mayor facilidad.⁷

Riesgo Cardiovascular en Diabetes tipo II

Acorde a lo propuesto por el National Cholesterol Education Program en USA y las guías Europeas, se llegó a considerar a la DM2 como un equivalente de enfermedad coronaria, por ende, elevando su categoría de riesgo a lo más alto. Esta clasificación se basó en la observación de pacientes con DM2 sin un evento cardiovascular previo, tenían el mismo nivel de riesgo (20% y 19% respectivamente) de sufrir infarto agudo al miocardio (IAM) y mortalidad coronaria (15% vs 16%) que en pacientes que no eran diabéticos y que habían tenido un IAM previo.⁸

La importancia en la asociación entre diabetes y enfermedad coronaria se pueden ver ilustrados en los hallazgos del estudio de Framingham Heart Study y el Multiple Factor Intervention Trial (MRFIT). En el estudio de Framingham se encontró que la presencia de diabetes duplica el riesgo acorde a la edad de enfermedad cardiovascular en hombres y triplicado en mujeres.⁹

Infarto al Miocardio: la diabetes está asociada a un incremento en los eventos coronarios. En el estudio internacional INTERHEART de 52 países, la diabetes se pudo asociar hasta en un 10% de la población a factor de riesgo para IAM.¹⁰

La importación de la diabetes como factor de riesgo para IAM fue demostrada en un estudio que comparó la incidencia de IAM en 1373 pacientes no diabéticos y 1059 pacientes con Diabetes tipo 2 en Finlandia. Los diabéticos tipo 2 sin un IAM previo tenían el mismo riesgo de sufrir un IAM (20% y 19% respectivamente)

Enfermedad coronaria asintomática: adicionalmente al incremento en los eventos cardiovasculares, pacientes DM2 también poseen un alto rango de enfermedad coronaria asintomática determinada por la presencia de calcificaciones en la arterias coronarias (CAC) demostradas por CT scan.¹¹ Aparte de incremento en el daño estructural, los pacientes DM2 también poseen un flujo de reserva miocárdico disminuido, un reflejo de capacidad coronaria vasodilatadora.¹²

Isquemia silente e Infarto: algunos pacientes pueden presentar dolor isquémico, lo cual resulta en síntomas atípicos de angina, isquemia silente, o incluso infarto silente. Se cree que la isquemia silente en diabetes es causada, al menos en parte, por denervación autosómica del corazón. Como apoyo de esta hipótesis está la observación de que la absorción de metaiodobenzylguanidina (MIBG), un análogo de la norepinefrina, está reducido en pacientes diabéticos con isquemia silente¹³. Este hallazgo es sugestivo de denervación simpática, la cual también se puede ver con tomografía por emisión de positrones¹⁴

Otro componente de la disminución perceptual de la isquemia miocárdica es que en los pacientes diabéticos existe una prolongación del umbral perceptual de la angina durante las pruebas de esfuerzo, es decir, el tiempo desde que se inician los cambios isquémicos en el electrocardiograma hasta el inicio de la angina en sí.

Hipertensión: esta patología se encuentra a menudo acompañando a la Diabetes tipo 2 e incluso puede estar presente al momento del diagnóstico, pero por lo general no ocurre hasta que se genera un daño renal en los pacientes diabéticos tipo 1. Hallazgos muy importantes se hicieron acerca de la hipertensión y la diabetes en el United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)¹⁵, en el cual se descubrió lo siguiente: por cada reducción de 10 mmHg en la presión sistólica había una disminución del 12% de cualquier riesgo relacionado a diabetes, incluyendo los cardiovasculares, siendo el riesgo más bajo a una presión sistólica de 120 mmHg. Una relación similar se encontró con los infartos agudos de miocardio fatal y no fatal ya que la incidencia disminuyó de 33.1 por cada 1000 pacientes, al año con una presión sistólica mayor a 160 mmHg, a 18.4 por cada 1000 pacientes al año con una presión de 120 mmHg. Basándose de estas observaciones, la terapia antihipertensiva es garantizada en todos los pacientes diabéticos¹⁶.

Dislipidemias: hay un número de diferencias entre el perfil lipídico entre pacientes diabéticos y no diabéticos que pueden contribuir al incremento en la aterosclerosis. Las anormalidades de los lípidos en suero difieren entre pacientes diabéticos tipo 1 y tipo 2.

El patrón lipídico en pacientes con diabetes tipo 1 está relacionado en gran manera con el control glicémico. El Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) encontró que los pacientes con diabetes tipo 1 (HbA1c media de 8.8%) tenían lípidos séricos similares a pacientes no diabéticos acorde al estudio de prevalencia del Lipid Research Clinics a excepción de la mujeres jóvenes, que manejaban

niveles un tanto más altos de colesterol total y una concentración menor de concentración de lipoproteínas de alta densidad (HDL). En comparación, el pobre control glicémico es caracterizado por asociarse a hipertrigliceridemia y concentraciones bajas de HDL.

Entre los pacientes diabéticos tipo 2, la resistencia a la insulina, la deficiencia relativa de insulina y la obesidad están asociadas a hipertrigliceridemia, bajo HLD en suero y ocasionalmente niveles altos de LDL¹⁷. Este patrón anormal de lípidos puede ser detectado antes del inicio de hiperglicemia evidente y sé que cree que es en parte a hiperinsulinemia y/o resistencia a la insulina.¹⁸

Para cualquier concentración de sérica de lipoproteínas, los pacientes diabéticos poseen mayor enfermedad coronaria que los pacientes no diabéticos. Este incremento en el riesgo puede ser en parte debido a diferencias cualitativas en las fracciones de lipoproteínas o a la presencia de otros cambios metabólicos proaterotrombóticos. Entre estos cambios están las altas concentraciones de partículas pequeñas y densas de LDL, modificaciones oxidativas aumentadas del LDL y elevación de lipoproteínas en suero¹⁹. La asociación de la elevación de colesterol LDL y el riesgo cardiovascular en muchos estudios epidemiológicos ha sido respaldado por estudios clínicos aleatorizados que mostraron que la terapia con estatinas mejora el resultado de pacientes diabéticos, incluyendo a aquellos con evidencia de enfermedad coronaria y aquellos con valores por debajo de 116 mg/dL²⁰

Aspectos legales

Los resultados obtenidos a través del presente trabajo de investigación podrán ser verificados como fidedignos. La información necesaria para la realización del estudio será usada de manera honesta sin ningún tipo de alteración, ni

manipulación de ningún tipo.

Se tiene en cuenta que la población escogida para el presente estudio es de carácter vulnerable, según el MSP del Ecuador.

EL CONGRESO NACIONAL

Considerando:

Que el numeral 20 del artículo 23 de la Constitución Política de la República garantiza el derecho a la salud y a una buena calidad de vida de las personas;

Que es deber del Estado, a través de sus organismos, velar por la prevención de las enfermedades, viabilizar su diagnóstico y procurar su tratamiento;

Que la causa y los efectos de la Diabetes en el Ecuador producen enormes impactos con su alto índice de mortalidad, minusvalidez, ceguera y al sistema nervioso central;

Que la población ecuatoriana está afectada por la enfermedad de la Diabetes, cuyos pacientes son generalmente marginados de los servicios de salud y excluidos de los beneficios laborales y sociales;

Que la Diabetes por sus efectos negativos en la salud y calidad de vida de las personas debe ser considerado un problema de salud pública y que es imperativo adoptar medidas para evitar esta enfermedad o, al menos, minimizar sus efectos;

Que es necesario establecer disposiciones legales que regulen las relaciones de los diabéticos con la sociedad y el Estado; y, En ejercicio de sus facultades constitucionales y legales, expide la siguiente.

LEY DE PREVENCIÓN, PROTECCIÓN Y ATENCIÓN INTEGRAL

DE LAS PERSONAS QUE PADECEN DIABETES

Art. 1: El Estado ecuatoriano garantiza a todas las personas la protección, prevención, diagnóstico, tratamiento de la Diabetes y el control de las complicaciones de esta enfermedad que afecta a un alto porcentaje de la

población y su respectivo entorno familiar. La prevención constituirá política de Estado y será implementada por el Ministerio de Salud Pública. Serán beneficiarios de esta Ley, los ciudadanos ecuatorianos y los extranjeros que justifiquen al menos cinco años de permanencia legal en el Ecuador.

Art. 2: Créase el Instituto Nacional de Diabetología - INAD, Institución Pública adscrita al Ministerio de Salud Pública, con sede en la ciudad de Quito, que podrá tener sedes regionales en las ciudades de Guayaquil, Cuenca y Portoviejo o en otras ciudades del país de acuerdo con la incidencia de la enfermedad; tendrá personería jurídica, y su administración financiera, técnica y operacional será descentralizada.

Art. 6: El Instituto Nacional de Diabetología, INAD, coordinará con el Ministerio de Salud Pública las siguientes acciones:

- a) Realizar gratuitamente exámenes para el diagnóstico de la diabetes;
- b) Producir directamente, o a través de compañías nacionales o extranjeras, los fármacos o implementos necesarios para el tratamiento de esta enfermedad y expendarlos a precio de costo;
- c) Impulsar en los servicios de salud pública la atención integral al paciente diabético incluyendo la gratuidad de insulina y los antidiabéticos orales indispensables para el adecuado control de la diabetes;
- d) Si aún no fuere posible su producción, deberá importarlos y expendarlos en las mejores condiciones, y al más bajo precio;
- e) Garantizar una atención integral y sin costo de la Diabetes y de las complicaciones que se puedan presentar a las personas de escasos recursos económicos;
- f) Crear en los hospitales de tercer nivel y de especialidad de adultos y niños, servicios especializados para la atención de las personas con Diabetes, que deberán coordinar adecuadamente con otros servicios para garantizar una atención integral de las personas que lo necesitan; y,

g) Suscribir convenios con otras instituciones públicas y/o privadas para garantizar la atención de las personas con Diabetes o sus complicaciones en servicios de especialidad o con infraestructura y equipamiento requerida, que no exista en los servicios del Ministerio de Salud Pública.

CAPÍTULO 3: METODOLOGÍA

Tipo de investigación y enfoque

El estudio que se llevara a cabo es de enfoque cualitativo, no experimental, transversal, retrospectivo y observacional. El grupo de estudio está delimitado por pacientes diabéticos (diagnosticados según los criterios de la Sociedad Americana de Diabetes) en el área de endocrinología del Hospital Teodoro Maldonado Carbo en el periodo de Enero a Diciembre del 2016. Se utilizara un muestreo no probabilístico. Se analizaran las historias clínicas de pacientes diabéticos para verificar si en algún momento a lo largo de su padecimiento se les fue diagnosticada una complicación cardiovascular al momento del ingreso o durante una visita de control. Así mismo se analizara los resultados de laboratorios de control para verificar el estado de la función renal. De acuerdo a los datos obtenidos se clasificara cuáles son las complicaciones micro y macro vasculares más comunes en los pacientes del estudio. En el análisis de los datos de implementará estadística inferencial y descriptiva

El estudio se denomina no experimental puesto que no existe manipulación alguna ni intervención en cuanto a las variables descritas. Se observara el desenlace de la enfermedad de manera natural

El estudio es de corte transversal, debido a que toda la información obtenida es de un único momento en el tiempo. Es un tipo de estudio apropiado para estudiar incidencias de patologías de nueva aparición

Para la realización del estudio se obtuvo la autorización del Director de Docencia del Hospital TMC y de su departamento de estadística para la recolección de los datos, los cuales son datos secundarios y por lo tanto no se requirió de consentimiento informado de los pacientes.

Población y Muestra

El estudio incluye pacientes entre 18 y 70 años de edad de ambos sexos, los cuales acudieron al HTMC presentando alguna complicación cardiovascular y los cuales se les realizó pruebas de laboratorio de control para descartar estas patologías. Los datos del primer laboratorio son los que se utilizarán puesto que estos representan el estado de salud del paciente previo al tratamiento médico y estabilización. Los pacientes seleccionados serán aquellos que muestren alteración del filtrado glomerular según sus resultados de laboratorio

Se excluyeron pacientes menores a 18 años y mayores a 70 años. Tampoco se tomaron en cuenta aquellos con índice de masa corporal muy elevado (>40 IMC). Los pacientes en estadios de falla renal muy avanzados en tratamiento con diálisis fueron descartados al ser un factor de riesgo cardiovascular independiente. Los pacientes con cirrosis hepática o hepatitis de cualquier etiología también son descartados por su probabilidad de alterar los resultados de laboratorio en cuanto a niveles de proteínas séricas.

Tampoco se tomó en cuenta aquellos pacientes con eventos cardiovasculares ocurridos antes del lapso del estudio

El universo del estudio son todos los pacientes diabéticos que fueron vistos en el área de Endocrinología del Hospital Teodoro Maldonado Carbo en el periodo 2016 los cuales fueron un total de 46.205. La población incluye a todos estos pacientes que fueron diagnosticados de alguna complicación cardiovascular dentro de este servicio, los cuales fueron clasificados acorde su edad, patología complicada, nivel de alteración de la tasa de filtrado glomerular y alteración de otros parámetros sanguíneos como albumina y triglicéridos. El número de pacientes que cumplen estas características es de 3.827. De esta población se analizaron 200 pacientes, los cuales cumplen con los criterios de inclusión y exclusión.

Se utilizó el sistema IBM AS/400 e-Series para realizar una observación directa del historial clínico de cada paciente y así obtener los datos de las variables que utiliza la ecuación CKD-EPI, que son: edad, sexo, raza y creatinina sérica

Criterios de inclusión

Pacientes mayores de 18 años y menores a 70

Datos completos en la Historia clínica

Diagnóstico de diabetes tipo II según criterios de la Asociación Americana de Diabetes

Diagnóstico de patología cardiovascular durante el estudio

Afectación de la función renal en cualquiera de sus estadios

Criterios de Exclusión

Antecedentes de eventos cardiovasculares previos al estudio

Obesidad mórbida: IMC>40

Paciente en tratamiento de sustitución renal (Hemodialisis)

Pacientes con Cirrosis/Hepatitis

Instrumentos, herramientas y procedimientos de la investigación.

La información fue obtenida por media revisión de historias clínicas de los pacientes diabéticos atendidos en el área de endocrinología del HTMC, enfocándose en aquellos con complicaciones cardiovasculares de su misma patología. La confidencialidad de los pacientes está protegida en el siguiente estudio

La muestra fue obtenida por medio de métodos no probabilísticos, se eligió a pacientes diabéticos que cumplieran con los criterios de inclusión y que no poseían criterios de exclusión. El número total de pacientes procesados fue de 600

El cálculo de prevalencia de enfermedades cardiovasculares en pacientes diabéticos se determinará usando la fórmula:

$$p = \frac{\text{numero de casos en un periodo determinado}}{\text{total de la poblacion en el mismo periodo.}}$$

La determinación de la filtración glomerular se puede obtener haciendo uso de la fórmula de CKD-EPI para estadificar el grado de afectación renal acorde las categorías de las guías KDIGO.

La progresión de la enfermedad renal se determinara por medio de la medición del cociente albumina-creatinina en orina por medio de tirillas reactivas utilizadas durante las visitas de control

El grado de proteinuria se determinará por medio de análisis de orina en 24 horas

Los eventos cardiovasculares serán identificados por medio de los datos obtenidos en las historias clínicas diagnosticados en sus respectivas áreas de especialidad

Otros parámetros sanguíneos de control como triglicéridos y hemoglobina glicosilada será determinada por análisis de sangre en laboratorio

Recursos

El principal recurso utilizado fue el sistema IBM AS400 e-Series utilizado en las instituciones del IESS para la obtención de los historiales clínicos de los pacientes incluidos en el estudio. Así mismo el cálculo de la tasa de filtrado glomerular fue obtenido a través de la ecuación CKD-EPI que hace uso de parámetros como: sexo, edad, raza y creatinina sérica.

La clasificación de los pacientes se realizó de acuerdo a los criterios establecidos por las guías KDIGO de la National Kidney Foundation

Variable	Definición	Dimensión	Indicador	Nivel de medición	Instrumentos de medición de datos	Estadística
Edad	Tiempo que ha vivido la persona desde su nacimiento	Tiempo que han vivido los pacientes diabéticos del Teodoro Maldonado contando desde su nacimiento	18-20 21-30 31-40 41-50 51-60 >61	Ordinal	Historia Clínica/Ficha/Observacional	Frecuencia/Porcentaje
Sexo	Condición orgánica que distingue a los machos de las hembras	Condición orgánica que distingue hombres de mujeres en área de endocrinología del Teodoro Maldonado	Masculino Femenino	Nominal	Historia Clínica/Ficha/Observacional	Frecuencia/Porcentaje
Raza Negra	Característica fenotípico que permite distinguir hombres y mujeres por su color de piel	Las personas de raza negra tienen un aclaramiento de creatinina mayor por lo que su valor en la prueba puede verse alterado	SI NO	Nominal	Historia Clínica/Ficha/Observacional	Frecuencia/Porcentaje

Indice de masa corporal (IMC)	Medida de asociación entre masa y la talla del individuo	Parámetro necesario para la determinación de la TFGe	<18.5: bajo peso 18.5-24.5= normal 25-29.9 = sobrepeso 30 – 34.9= obesidad grado 1 35-39.9= obesidad grado 2	ordinal	Historia Clínica/Ficha/Observacional	Frecuencia/porcentaje
Estatura	Unidad de medición de la altura del ser humano	Parámetro necesario para la determinación de la TFGe medida en centímetros	Estatura baja < 155 cm Estatura Media: 155cm – 180cm Estatura alta >180cm	Ordinal	Historia Clínica/Ficha/Observacional	Frecuencia/porcentaje

Glicemia	Medida de concentración de glucosa en sangre medida en mg/dl	Medida de concentración de glucosa en sangre medida en mg/dl en pacientes del área de endocrinología del Teodoro Maldonado	<70 mg/dl Hipoglicemia 70-100 mg/dl normoglicemia >100 hiperglicemia	Nominal	Examen de sangre por método de laboratorio	Frecuencia/Porcentaje
Creatinina en Suero	Compuesto de degradación de la Creatina, componente importante del musculo	Marcador de función renal en etapas avanzadas de la enfermedad	Rango Normal: 0.8 – 1.2 mg/dl Mayor a 1.3 indica daño renal	Nominal	Examen de sangre por método de laboratorio por espectrofotometria (reacción de Jaffe)	Frecuencia/Porcentaje

Tasa de filtrado glomerular estimada	Compuesto de degradación de la Creatina, componente importante del musculo	Marcador de función renal en etapas tempranas de la enfermedad (ml/min/1,73m ²)	G1: normal o alto (>90) G2: descenso ligero (60-89) G3a: descenso ligero-moderado G3b: descenso moderado-severo (30-44) G4: descenso severo (15-29) G5: fallo renal (<15)	Ordinal	Formula de CKD-EPI	Frecuencia/Porcentaje
Cociente de Albumina-Creatinina en Orina	Marcador de progreso de enfermedad renal crónica	Monitoreo de la funcional renal en la historia natural de la enfermedad	Valor normal: <30mg/g	Ordinal	Uri-análisis con Orina de 24 horas	Frecuencia/Porcentaje

Proteinuria	Eliminación de proteínas en orina	Rango de eliminación de proteínas en orina de 24h	30-299 mg/g se considera albuminuria moderadamente incrementada (microalbuminuria) >300mg/g se considera albuminuria severamente incrementada (macroalbuminuria)	Ordinal	Uri-análisis con Orina de 24 horas	Frecuencia/Porcentaje
Evento cardiovascular	Afectación micro/macroangiopática	Clasificación de eventos cardiovasculares según órgano afecto	Cardiopatía coronaria (IAM con/sin ST) Enfermedad cerebrovascular (ictus isquémico/hemorrágico, ataque isquémico transitorio) Enfermedad cardiopulmonar (TEP) Enfermedad de las arterias (ateroesclerosis, aneurisma, embolismos, trombosis) Enfermedad vascular	Nominal	Historia Clínica/Ficha/Observacional	Frecuencia/Porcentaje

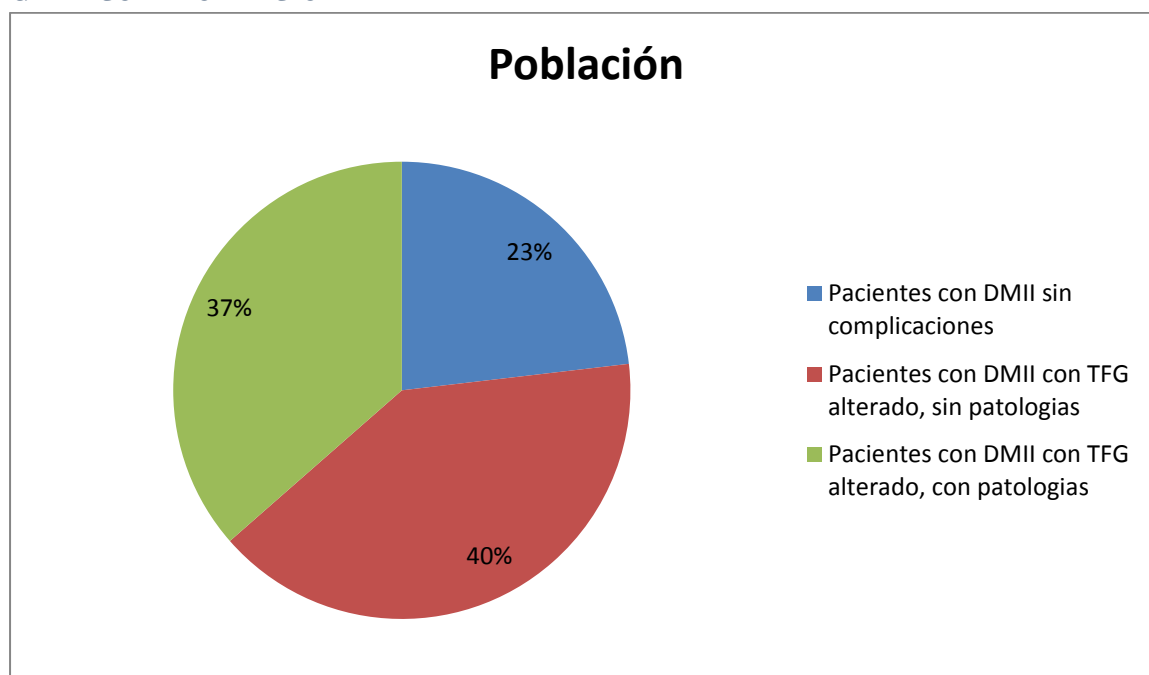
			periférica Retinopatía Diabética Nefropatía Diabética			
Hipertrigliceridemia	Alteración del perfil lipídico	Variable del control de la enfermedad en pacientes diabéticos tipo 2	Triglicéridos: >150	Ordinal	Examen de sangre por método de laboratorio	Frecuencia/Porcentaje

Hipercolesterolemia	Alteración del perfil lipidico	Variable del control de la enfermedad en pacientes diabéticos tipo 2	Colesterol total >200mg/dl	Ordinal	Examen de sangre por método de laboratorio	Frecuencia/Porcentaje
Hiperlipidemia	Alteración del perfil lipidico	Variable del control de la enfermedad en pacientes diabéticos tipo 2	HDL<40mg/dl LDL>200mg/dl	Ordinal	Examen de sangre por método de laboratorio	Frecuencia/Porcentaje

CAPITULO 4: ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS

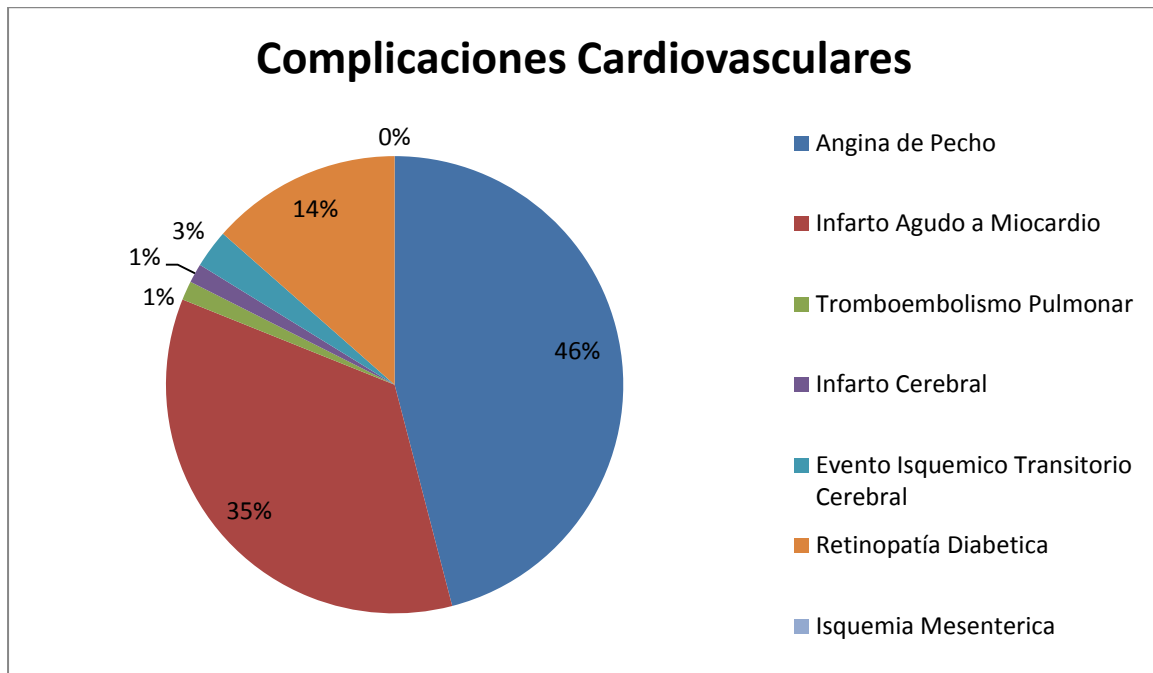
Durante el periodo de Enero a Diciembre del 2016 ingresaron 3827 pacientes al area de endocrinología del HTMC con el antecedente patológico personal de diabetes mellitus tipo 2. Del total de pacientes, 200 fueron escogidos para formar parte de este estudio, cumpliendo todos los requerimientos de los criterios de inclusión y exclusión. Del total de pacientes escogidos se puede observar que el 37% (74) poseían alguna complicación cardiovascular acompañada de alteración de la función renal. El 40% (82) tenían alteración de la función renal pero no evidenciaron complicación alguna. Por último, el 23% (47) no presentaron alteración alguna fuera de su diabetes.

GRAFICO 1: POBLACION



Dentro de las complicaciones cardiovasculares tenemos una gran variedad de trastornos que se pueden presentar producto del daño renal progresivo. Algunas de las más comunes fueron estudiadas y se encuentra resumidas en el grafico 2. Las complicaciones más importantes y prevalentes en estos pacientes fueron el Infarto Agudo al Miocardio (IAM) con el 35% (26) y el Infarto Cerebral con 1% (1). Seguida de estas están la Angina de Pecho con 35% (34), Evento Isquémico Transitorio con 3% (2) y por último la Retinopatía Diabética con 14% (10), trombo-embolismo pulmonar con 1% (1) y la Isquemia Mesentérica 0%.

GRAFICO 2: COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES



La hipertrigliceridemia es uno de los factores de riesgo a considerar dentro de la aparición de complicaciones cardiovasculares, ya que su falta de tratamiento y control adecuado perpetua la formación de placas ateromatosas en vasos importantes como las arterias coronarias, bifurcación de la carótida y arterias cerebrales. Si bien es cierto que la función renal es un factor de riesgo importante para muerte cardiovascular y absoluta, su convivencia junto a la hipertrigliceridemia es un factor potenciador del riesgo cardiovascular y es un trastorno metabólico muy común en nuestro medio, no solo en pacientes diabéticos sino en personas sanas también. El siguiente gráfico representa la prevalencia de este trastorno en el contexto de pacientes con DM tipo 2.

GRAFICO 3: HIPERTRIGLICERIDEMIA

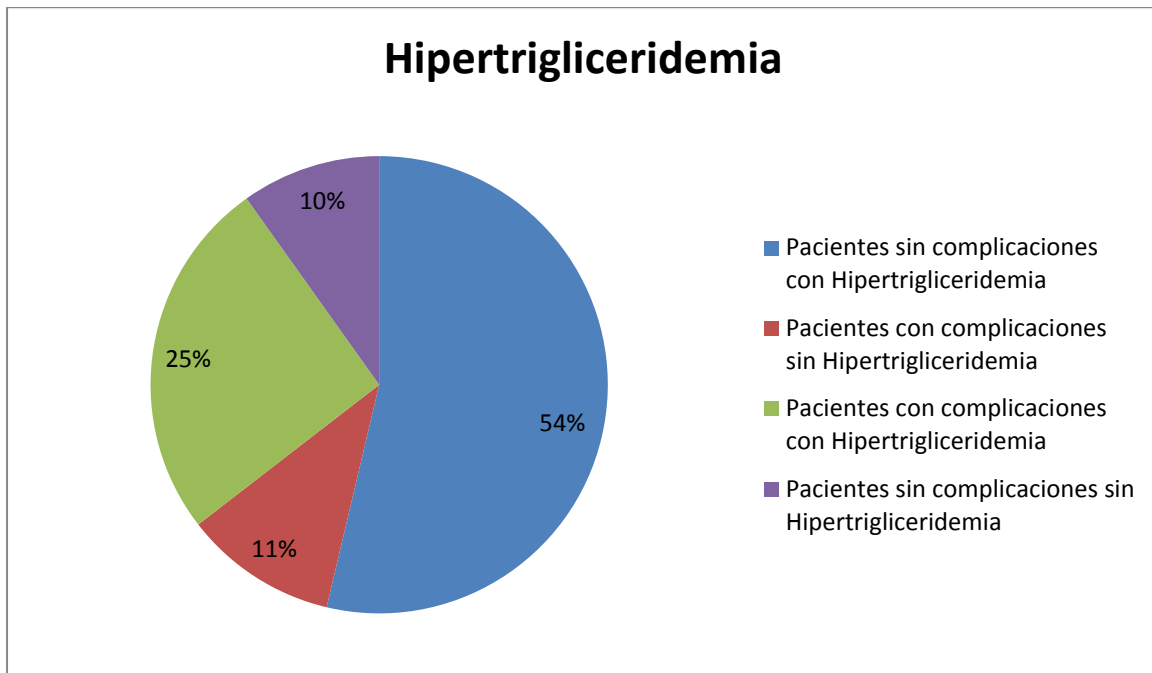
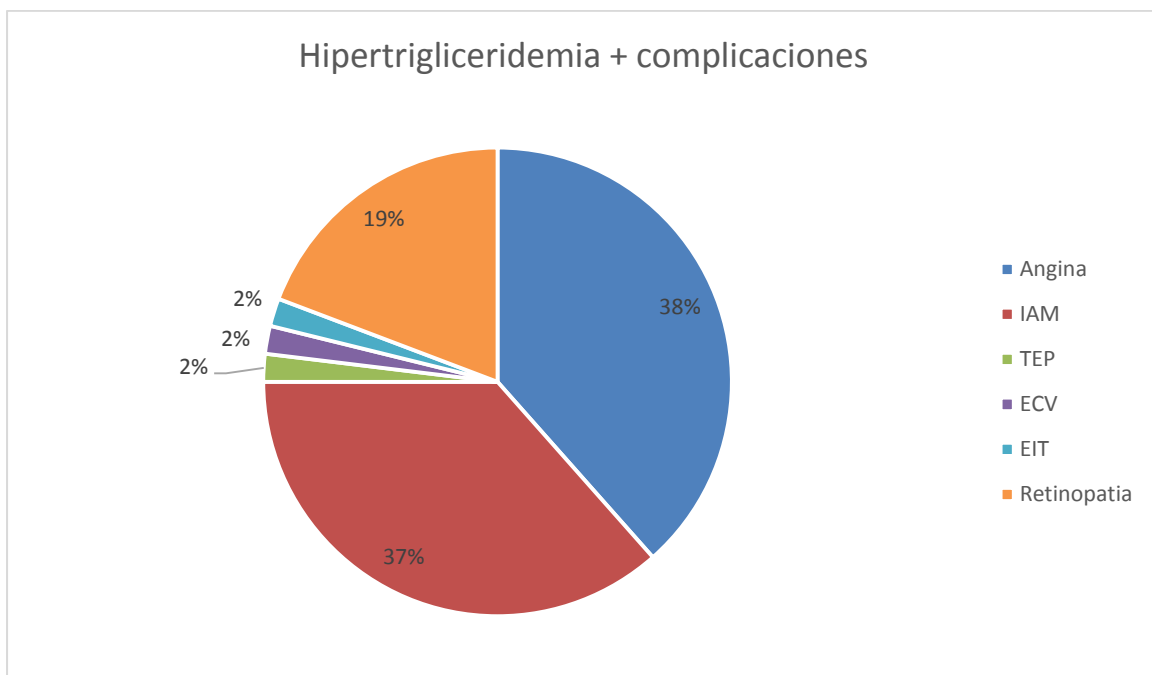


GRAFICO 4: HIPERTRIGLICERIDEMIA + COMPLICACIONES



De los pacientes escogidos, 156 presentaron alteración de la tasa de filtrado glomerular, la cual fue demostrada haciendo uso de la fórmula de CKD-EPI para estimar su rango. En la siguiente tabla se puede observar que la mayoría de los pacientes que presentaron alteración cardiovascular se encuentran en estadio 3 de la función renal, representando el 43% (32), seguido del estadio 2 con el 24% (18), estadio 1 con 15% (11) y por último el estadio 4 con 18% (13).

GRAFICO 5: TGF ALTERADA

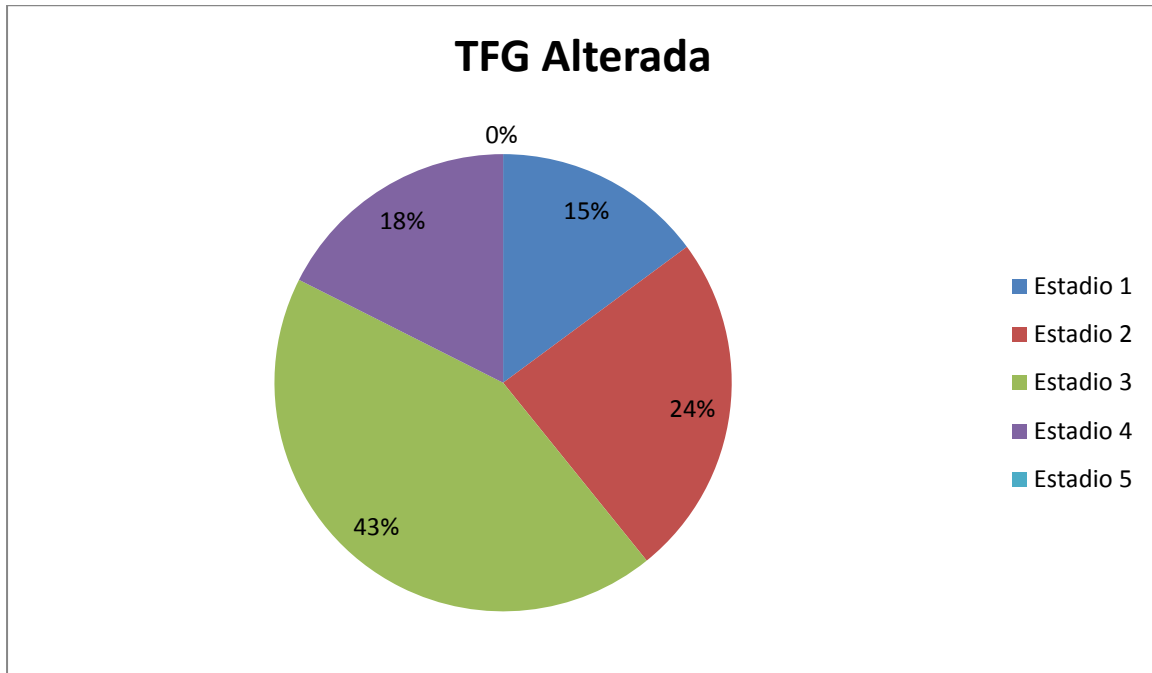
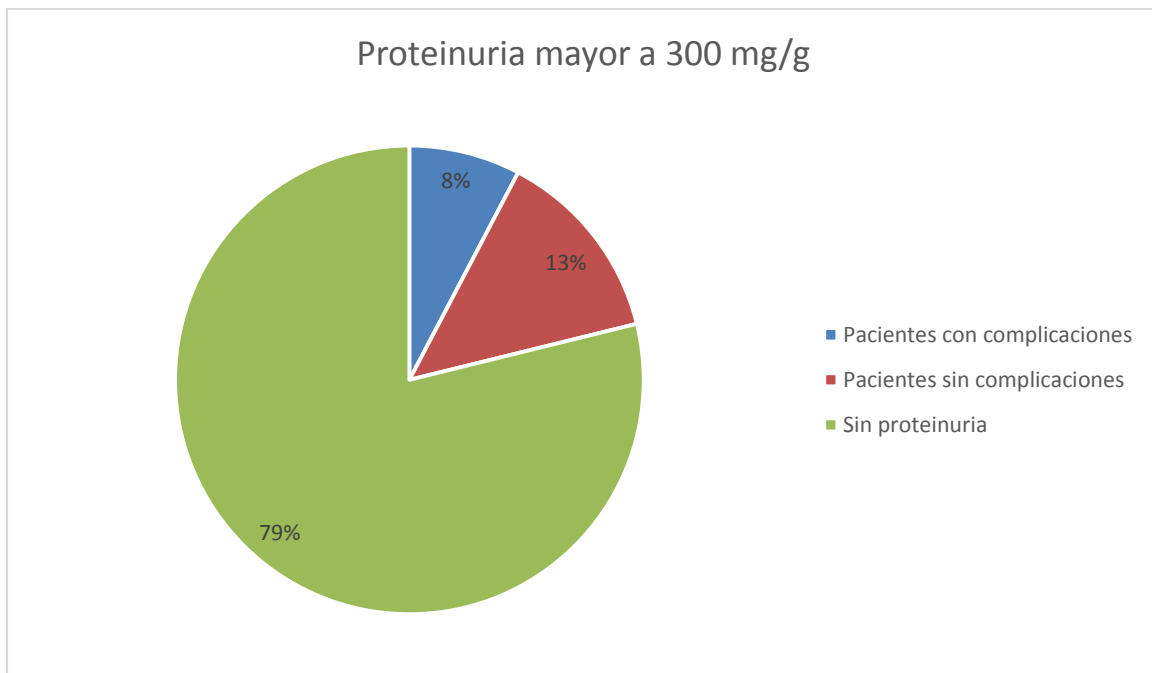
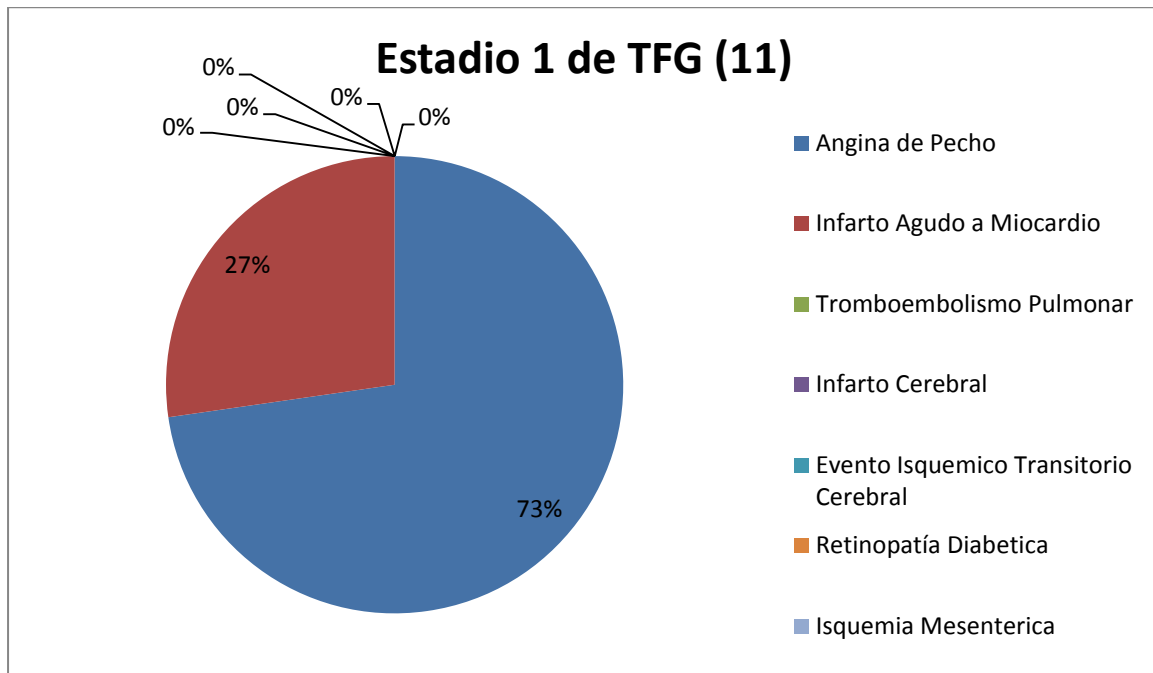


GRAFICO 6: PROTEINURIA



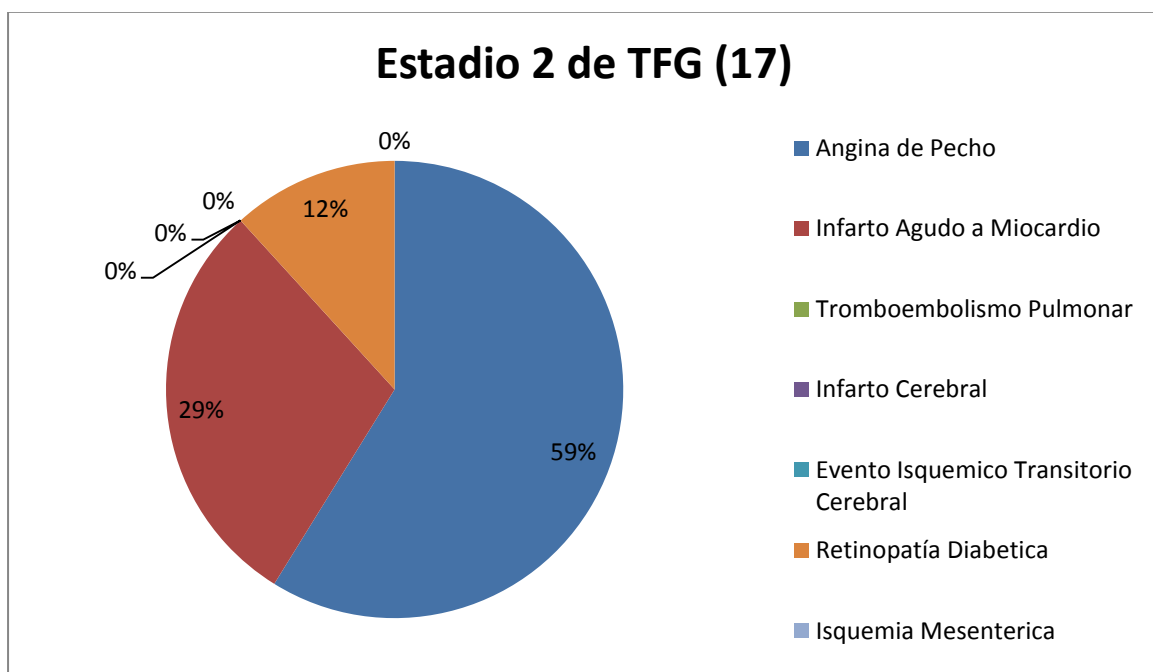
A continuación, se puede observar que en el primer grupo de estratificación de función renal se manifestaron en su mayoría con las complicaciones cardiovasculares más comunes y tempranas de la DMII, siendo estas la angina de pecho con el 73% (8) seguido del infarto agudo al miocardio con el 27% (3). Ver

GRAFICO 7: G1



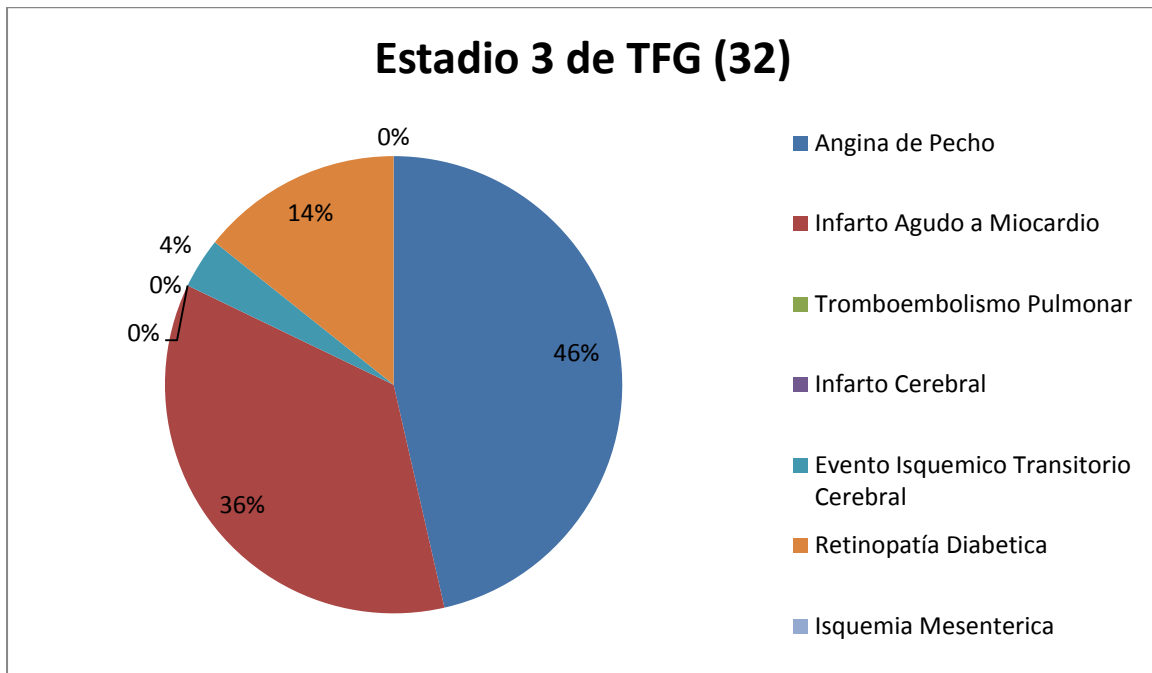
En el grupo de estadificación 2 de la función renal vemos como comienzan a manifestar otras patologías como la retinopatía diabética con el 12% (2). Así mismo se ve un mayor número de complicaciones cardiacas teniendo a la angina de pecho representando el 55% (10) y el infarto agudo al miocardio 28% (5).

GRAFICO 8: G2



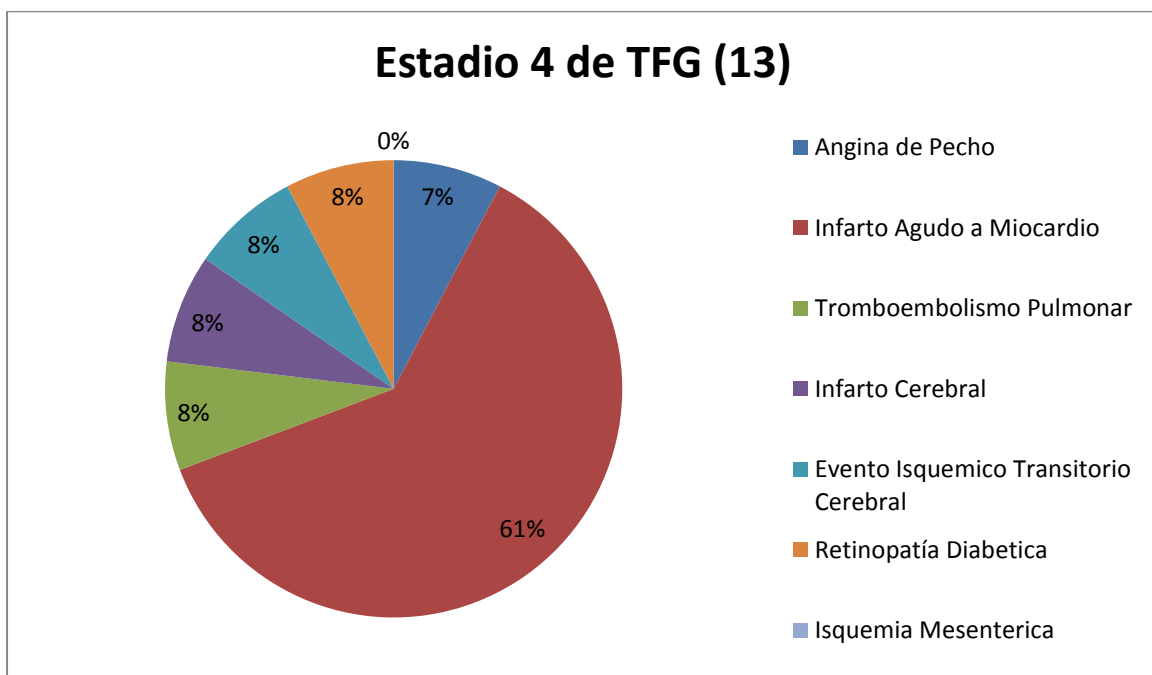
El grupo de estadificación 3 de la función renal fue el que más pacientes obtuvo con alteraciones cardiovasculares, siendo la más prominente la angina de pecho con 46% (15), el infarto agudo al miocardio con 36% (5), la retinopatía diabética 14% (6), por último el evento isquémico transitorio cerebral con 4% (1).

GRAFICO 9: G3



El ultimo estadio a estudiar es el de función renal 4. Aquí se pudo apreciar la aparición de complicaciones más severas como el infarto cerebral 8% (1), tromboembolismo pulmonar 8% (1), evento isquémico transitorio cerebral 8% (1), angina de pecho 7% (1), infarto agudo al miocardio 61% (8).

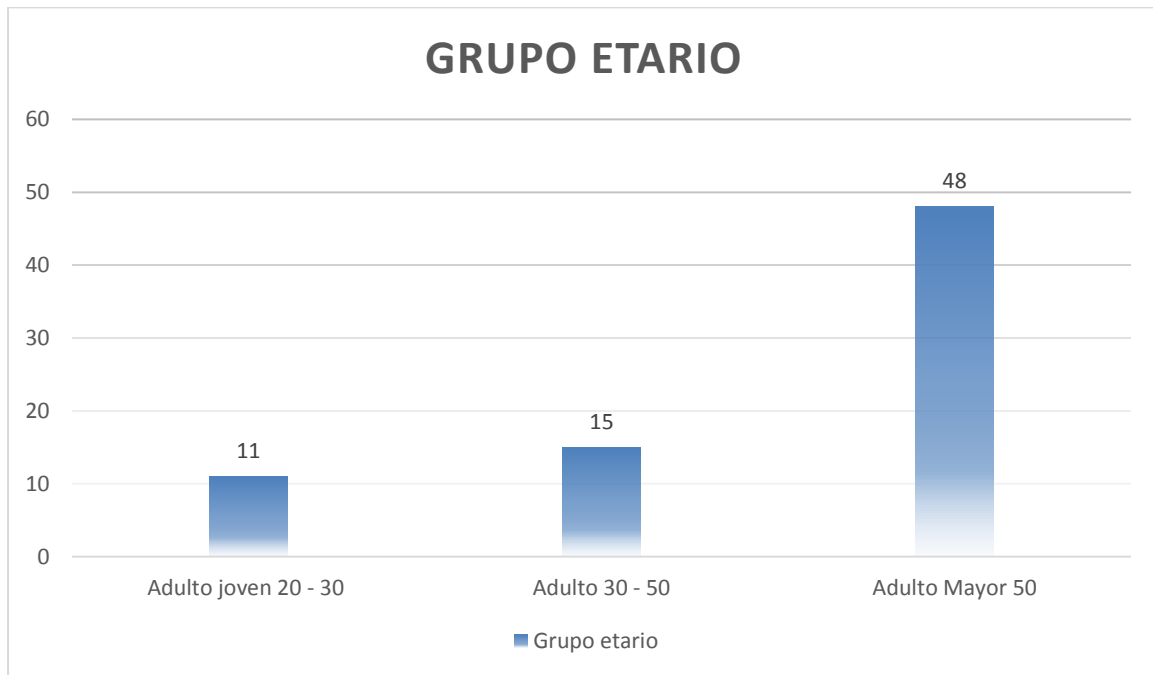
GRAFICO 10: G4



Se debe tomar en cuenta también el grupo etario de los pacientes seleccionados puesto que la edad y el tiempo de diagnóstico de la enfermedad afecta en gran

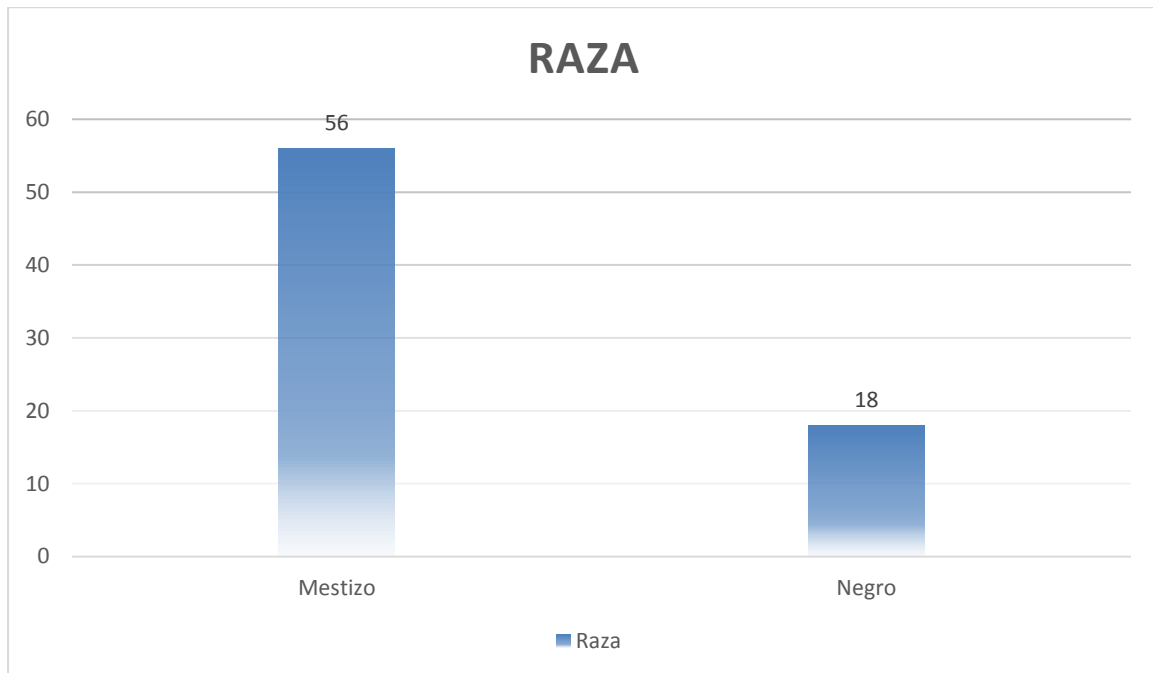
manera al funcionamiento del glomérulo. Como podemos observar la mayoría de los pacientes analizados se encuentran dentro del rango de adulto mayor.

GRAFICO 11: GRUPO ETARIO



Dentro del estudio del filtrado glomerular, una de las variables utilizadas dentro del cálculo de la tasa de filtrado es la raza, ya que el aclaramiento de creatinina es diferente en pacientes de raza negra en comparación al resto. Como se puede observar, la mayoría estaban compuestos por pacientes de raza mestiza. Grafico 10

GRAFICO 12: RAZA



Este estudio tiene como fin la determinación de la prevalencia de eventos cardiovasculares en pacientes diabéticos y clasificarlos acorde al grado de afectación renal que se presente. Determinar la relación estadística entre la enfermedad renal y la probabilidad de presentar dichas enfermedades. Observar la relación entre niveles de triglicéridos con el progreso de la enfermedad renal y el porcentaje de aparición de complicaciones microvasculares y macrovasculares.

De los resultados obtenidos en este estudio, se puede inferir que existe una relación importante entre el progreso de la enfermedad renal con la aparición de afectación de la vasculatura en distintos órganos. Acorde a lo investigado en el estudio de Framingham Heart Study el riesgo cardiovascular de una persona libre de enfermedades de base luego de los 40 años es de 49% en varones y 32% en mujeres. En este estudio los hallazgos fueron muy similares siendo los pacientes con mayor afectación aquellos que sobrepasaban el rango de 30 años (20%) y con mayor incidencia en los mayores a 50 años (64%).

En un estudio realizado por la American Heart Association se determinó que los pacientes de raza negra tiene hasta 7 veces mas probabilidades de muerte por causa cardiovascular por lo que es de gran importancia tener en cuenta esta relación en el estudio del deterioro de la función renal puesto que propone un riesgo aun mayor de aparición de complicaciones micro y macrovasculares e incluso muerte del paciente sin tratamiento o seguimiento adecuado

Para la clasificación de los pacientes en cuanto al grado de afectación renal se hizo uso de la clasificación propuesto por las guías KDIGO 2018. Acorde a la guía se

puede clasificar los pacientes con enfermedad renal en 5 posibles estadios de G1-G5 siendo el último el fallo renal, el cual no se tomó en cuenta para esta investigación. Entre los resultados obtenidos, tenemos que la mayoría de los pacientes que presentaron algún tipo de complicación secundaria a su enfermedad de base, la diabetes mellitus tipo 2, están dentro de la categoría 3, la cual es una afectación moderada del filtrado glomerular.

El estudio demostró que los pacientes dentro de la categoría G1 manifestaron como primera complicación Angina de Pecho (73%) e IAM (27%) las cuales son las manifestaciones más comunes dentro de los eventos cardiovasculares.

Dentro de la categoría G2 se encontró un incremento en la afectación de la microvasculatura, reflejado como un aumento en el número de pacientes con Retinopatía Diabética (12%). Así mismo se puede observar un aumento en el número de pacientes con Angina de Pecho (59%) e IAM (29%)

La categoría G3 es la que mayor número de pacientes reflejó con un aumento del número de casos de las patologías anteriormente mencionadas, Angina (46%), IAM (36%). RD (14%) y la aparición de una nueva complicación en lo que es el Evento Cerebral Isquémico Transitorio (4%). Estas complicaciones fueron encontradas de novo en pacientes que no habían tenido ninguna otra complicación evidente en anteriores controles por lo que supone un control inadecuado de la enfermedad o un diagnóstico tardío.

El último grupo de clasificación, G5, no se lo tomó en cuenta puesto que los pacientes en tratamiento de sustitución renal tienen un factor de riesgo diferente en comparación a pacientes de estadios más bajos

En un estudio realizado por la RIACE (Renal Insufficiency and Cardiovascular Events) en el 2011 demostró un crecimiento lineal entre el grado de afectación glomerular y la aparición de eventos cardiovasculares, en el cual se explica la existencia de 2 posibles fenotipos de enfermedad renal crónica en la cual uno tiende a perder más proteínas (albuminúrico) que se relaciona con un mayor número con eventos cerebrovasculares y periféricos; y un segundo grupo que solo afecta el grado de filtrado glomerular que se asocia en mayor parte con eventos coronarios. En base a estos hallazgos podemos inferir que el fenotipo de eGFR es el más común en nuestra población.

CAPITULO 5: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

En cuanto a las hipótesis planteadas para este estudio, se demostró que ambas son ciertas en virtud de que la complicación microvascular más prevalente fue la retinopatía diabética mientras que la complicación macrovascular más común fue el infarto agudo al miocardio. Se pudo determinar también mediante este análisis que

el fenotipo de enfermedad renal mas común dentro de nuestra población fue el de disminución de tasa de filtrado glomerular mas no el proteinúrico

Un dato muy importante a tener en cuenta es que la obtención de datos fue limitada al área de Endocrinología y no a otras especialidades por las que estos mismos pacientes pasan con anterioridad por lo que algunos diagnósticos podrían pasar por alto. Por esta razón la muestra, en relación a la población escogida, fue más pequeña de lo previsto. No obstante la información recabada por el autor es fidedigna, respaldándose del criterio de médicos especialistas trabajando en el área.

La muestra en cuanto a la población es pequeña debido a información incompleta de las historias clínicas revisadas en sistema en cuanto a datos de laboratorio o datos antropométricos

Entre los limitantes de del estudio estuvo la subestimación de pacientes de raza negra debido a la falta de información dentro de las historias clínicas por lo que se aquellos sin información de raza se les aplica la formula como si fueran de raza mestiza.

En cuanto a la clasificación de los pacientes en referencia a la incidencia de eventos cardiovasculares, se puede observar que la mayoría de los eventos cardiovasculares ocurren en el estadio 3 de la enfermedad renal; corroborando los hallazgos mencionados en los estudios acerca de la relación de la TFG y la enfermedad coronaria.

BIBLIOGRAFIA

1. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet Lond Engl.* 12 de junio de 2010;375(9731):2073-81.
2. Grams ME, Sang Y, Ballew SH, Gansevoort RT, Kimm H, Kovesdy CP, et al. A Meta-analysis of the Association of Estimated GFR, Albuminuria, Age, Race, and Sex With Acute Kidney Injury. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* octubre de 2015;66(4):591-601.
3. Solini A, Penno G, Bonora E, Fondelli C, Orsi E, Arosio M, et al. Diverging Association of Reduced Glomerular Filtration Rate and Albuminuria With Coronary and Noncoronary Events in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* enero de 2012;35(1):143-9.
4. Penno G, Solini A, Zoppini G, Orsi E, Fondelli C, Zerbini G, et al. Hemoglobin A1c variability as an independent correlate of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes: a cross-sectional analysis of the renal insufficiency and cardiovascular events (RIACE) Italian multicenter study. *Cardiovasc Diabetol.* 5 de julio de 2013;12:98.
5. Penno G, Solini A, Zoppini G, Fondelli C, Trevisan R, Vedovato M, et al. Hypertriglyceridemia Is Independently Associated with Renal, but Not Retinal Complications in Subjects with Type 2 Diabetes: A Cross-Sectional Analysis of the Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Italian Multicenter Study. *PLoS One.* 2015;10(5):e0125512.
6. Overview of the management of chronic kidney disease in adults - UpToDate [Internet]. [citado 23 de junio de 2017]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-chronic-kidney-disease-in-adults?source=search_result&search=chronic%20kidney%20disease&selectedTitle=1~150
7. Domarus A von, Farreras Valentí P, Rozman C, Agustí A, Cardellach López F. *Medicina interna.* Barcelona: Elsevier; 2012.
8. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from Coronary Heart Disease in Subjects with Type 2 Diabetes and in Nondiabetic Subjects with and without Prior Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 23 de julio de 1998;339(4):229-34.
9. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. *Circulation.* 1 de enero de 1979;59(1):8-13.

10. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet Lond Engl*. 11 de septiembre de 2004;364(9438):937-52.
11. Anand DV, Lim E, Lahiri A, Bax JJ. The role of non-invasive imaging in the risk stratification of asymptomatic diabetic subjects. *Eur Heart J*. abril de 2006;27(8):905-12.
12. Yokoyama I, Momomura S, Ohtake T, Yonekura K, Nishikawa J, Sasaki Y, et al. Reduced myocardial flow reserve in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 15 de noviembre de 1997;30(6):1472-7.
13. Langer A, Freeman MR, Josse RG, Armstrong PW. Metaiodobenzylguanidine imaging in diabetes mellitus: assessment of cardiac sympathetic denervation and its relation to autonomic dysfunction and silent myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol*. 1 de marzo de 1995;25(3):610-8.
14. Di Carli MF, Bianco-Batiles D, Landa ME, Kazmers A, Groehn H, Muzik O, et al. Effects of autonomic neuropathy on coronary blood flow in patients with diabetes mellitus. *Circulation*. 24 de agosto de 1999;100(8):813-9.
15. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ*. 12 de agosto de 2000;321(7258):412-9.
16. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 21 de mayo de 2003;289(19):2560-72.
17. Garg A, Grundy SM. Management of dyslipidemia in NIDDM. *Diabetes Care*. febrero de 1990;13(2):153-69.
18. Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, Mitchell BD, Patterson JK. Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals. Does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of clinical diabetes? *JAMA*. 6 de junio de 1990;263(21):2893-8.
19. O'Brien T, Nguyen TT, Zimmerman BR. Hyperlipidemia and diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc*. octubre de 1998;73(10):969-76.
20. Sacks FM, Tonkin AM, Craven T, Pfeffer MA, Shepherd J, Keech A, et al. Coronary heart disease in patients with low LDL-cholesterol: benefit of pravastatin in diabetics and enhanced role for HDL-cholesterol and triglycerides as risk factors. *Circulation*. 26 de marzo de 2002;105(12):1424-8.

