

UNIVERSIDAD NACIONAL HERMILIO VALDIZÁN

ESCUELA DE POSGRADO



**RELACIÓN DEL INHIBIDOR DEL ACTIVADOR DEL
PLASMINÓGENO TIPO - 1 CON LOS NIVELES DE
HEMOGLOBINA GLICOSILADA EN PACIENTES DIABÉTICOS
TIPO 2 – HOSPITAL NACIONAL GUILLERMO ALMENARA
IRIGOYEN - ESSALUD - LIMA, 2016**

**TESIS PARA OPTAR EL GRADO ACADEMICO DE DOCTOR EN
GESTIÓN EMPRESARIAL**

TESISTA: Mg. FLOR HAYDEE IPARRAGUIRRE LOPEZ

ASESOR: Dr. ABNER A. FONSECA LIVIAS

HUÁNUCO – PERÚ

2018

DEDICATORIA

Trabajo dedicado Con todo cariño a mi Esposo e hijas.

AGRADECIMIENTOS

A nuestros padres, hermanas, esposo, e hijas. Y un agradecimiento especial a mi asesor Dr.

Abner Fonseca Livias

RESUMEN

Objetivo: Determinar el promedio del inhibidor activador del plasminógeno tipo -1 (PAI -1) en diabéticos tipo 2 según los niveles de HbA1c - Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. **Materiales y métodos:** Este estudio fue descriptivo, de corte transversal, se seleccionó 632 pacientes mayores de 18 años, 263 varones y 369 mujeres con diagnóstico de diabetes tipo 2, se analizaron los marcadores plasmáticos: PAI -1, tPA, fibrinógeno y homocisteína. El estado de la diabetes tipo 2 se evaluó con la HbA1c, considerándose paciente no controlado con valores de HbA1c >5,9%. **Resultados:** En el grupo de pacientes diabéticos tipo 2 no controlados (HbA1c >5,9%) el promedio plasmático de PAI -1 fue 61,9(ng/mL) con un error estándar de 2,0 y en el grupo de pacientes diabéticos tipo 2 controlados (HbA1c <=5,9%) el promedio de PAI -1 fue 37,6(ng/mL) con un error estándar de 1,2; esta diferencia de niveles promedios fue significativa (valor $p < 0,001$, GLM ANOVA). Adicionalmente en el grupo de pacientes diabéticos tipo 2 no controlados (HbA1c >5,9%) tienen 3,9 (Odd Ratio) veces más riesgo de presentar niveles elevados de PAI -1 en relación a los pacientes controlados, 1,6 veces más riesgo de presentar niveles elevados de fibrinógeno y 1,5 veces más riesgo de tener tPA elevado, no se observó asociación entre los niveles de homocisteína plasmático en pacientes diabéticos no controlados, estimado con el modelo de regresión logística. **Conclusiones:** Los pacientes diabéticos tipo 2 no controlados presentan un incremento de los niveles promedios del Inhibidor del activador del plasminógeno tipo -1.

Palabras clave: Inhibidor activador del plasminógeno tipo -1, HbA1c, diabetes.

ABSTRACS

Objective: To determine the mean level of plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI -1) in type 2 diabetic patients according to HbA1c levels - Guillermo Almenara Irigoyen National Hospital - EsSalud - 2016. **Materials and methods:** This study was descriptive and cross-sectional, 632 patients older than 18 years, 263 men and 369 women with a diagnosis of type 2 diabetes were selected, the following plasma markers were analyzed: PAI -1, tPA, fibrinogen and homocysteine. The status of type 2 diabetes was assessed with HbA1c, being considered uncontrolled patient with values of HbA1c > 5.9%. **Results:** In the group of uncontrolled type 2 diabetic patients (HbA1c > 5.9%) the mean plasma PAI-1 was 61.9 (ng / mL) with a standard error of 2.0 and in the group of patients type 2 diabetic patients (HbA1c ≤ 5.9%) the mean PAI -1 was 37.6 (ng/mL) with a standard error of 1.2; this difference in mean levels was significant (value p < 0.001, GLM ANOVA). In addition, in the group of uncontrolled type 2 diabetic patients (HbA1c > 5.9%), 3.9 (Odd Ratio) times higher risk of presenting elevated levels of PAI -1 in relation to the patients controlled, 1.6 times more risk of elevated levels of fibrinogen and a 1.5-fold increased risk of elevated tPA, no association was found between plasma homocysteine levels in uncontrolled diabetic patients, estimated using the logistic regression model. **Conclusions:** Uncontrolled type 2 diabetic patients show an increase in the mean levels of plasminogen activator inhibitor type -1.

Key words: Plasminogen activator inhibitor type 1, HbA1c, diabetes.

RESUMO

Objetivo: Determinar o nível médio de inibidor ativador de plasminogênio tipo 1 (PAI -1) em pacientes diabéticos tipo 2 de acordo com os níveis de HbA1c - Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen - EsSalud - 2016. **Materiais e métodos:** este estudo foi descritivo e transversal, foram selecionados 632 pacientes com idade superior a 18 anos, 263 homens e 369 mulheres com diagnóstico de diabetes tipo 2, foram analisados os seguintes marcadores plasmáticos: PAI -1, tPA, fibrinogênio e homocisteína. O estado de diabetes tipo 2 foi avaliado com HbA1c, sendo considerado paciente descontrolado com valores de HbA1c > 5,9%. **Resultados:** No grupo de pacientes diabéticos não controlados de tipo 2 (HbA1c > 5,9%), o PAI-1 médio foi de 61,9 (ng / mL) com erro padrão de 2,0 e no grupo de pacientes com diabetes tipo 2 (HbA1c ≤ 5,9%) o PAI-1 médio foi de 37,6 (ng / mL) com um erro padrão de 1,2; Essa diferença nos níveis médios foi significativa (valor p < 0,001, GLO ANOVA). Além disso, no grupo de pacientes diabéticos descontrolados do tipo 2 (HbA1c > 5,9%), 3,9 (Razão Odd) vezes maior risco de apresentar níveis elevados de PAI -1 em relação aos pacientes controlados, 1,6 vezes mais risco de níveis elevados de fibrinogênio e 1,5 vezes maior risco de TPA elevado, não foi encontrada associação entre os níveis plasmáticos de homocisteína em pacientes diabéticos não controlados, estimados usando o modelo de regressão logística. **Conclusões:** Pacientes diabéticos descontrolados de tipo 2 mostram um aumento nos níveis médios de inibidor ativador do plasminogênio tipo -1.

Palavras chave: Inibidor ativador de plasminogênio tipo 1, HbA1c, diabetes.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 se ha convertido en uno de los problemas sanitarios más graves de nuestro tiempo. Sus proporciones son ya epidémicas en la mayor parte del mundo; se estima que actualmente existen 246 millones de personas afectadas en todo el planeta, una cifra que puede llegar a 380 millones en el año 2025 si se cumplen las últimas predicciones. (1)(2)(3).

Esta tesis analiza la relación del inhibidor del activador del plasminógeno tipo - 1 con los niveles de hemoglobina glicosilada porque son indicadores de cambios en el estado vascular del paciente con diabetes tipo 2, lo cual implica costos derivados del tratamiento y calidad de vida del paciente, y se convierten en una de las principales partidas presupuestarias que deben asumir las sanidades públicas. Por ello, conocer la prevalencia de DM tipo 2 es de importancia capital para determinar el estado de salud de la población y la planificación de los recursos destinados a su atención y prevención. (4) (5) (6). Se han llevado a cabo múltiples estudios que han puesto de manifiesto un aumento de la incidencia y prevalencia de cardiopatía coronaria en pacientes con diabetes mellitus. En parte este hecho está justificado por una mayor carga de factores de riesgo cardiovascular, entre los que se incluyen la hipertensión arterial, dislipidemia y obesidad. Además, en el paciente diabético se produce un trastorno del sistema de la coagulación, con aumento del PAI -1, fibrinógeno, alteraciones de la función plaquetaria, disfunción endotelial, albuminuria, inflamación crónica y trastorno de la reactividad vascular mediada por el óxido nítrico.(7) Ciszek et al concluyen que estados de insulino resistencia se han asociado con niveles elevados de PAI -1 así, como alteraciones en los niveles de lípidos en plasma, lo cual contribuye a explicar el estado protrombótico característico de estas patologías (8). Estos múltiples factores de riesgo, junto con la hiperglicemia, implican un aumento de 2-4 veces el riesgo de

cardiopatía coronaria y de la mortalidad de origen cardiológico en comparación con controles no diabéticos de edad y sexo similares. Este exceso de mortalidad es más elevado en mujeres (4-5 veces) que en varones (2-3 veces)(9).

El 80% de todas las muertes relacionadas con la DM es atribuible a las manifestaciones macro vasculares de la enfermedad, siendo la enfermedad vascular diabética la responsable del incremento de 2 a 4 veces la incidencia de enfermedad coronaria isquémica e infarto agudo de miocardio, así como del aumento del riesgo de fallo cardíaco (de 2 a 8 veces) en comparación con pacientes no DM (10)(11)(12)(13). Además esta mortalidad es más prematura, debido a un incremento PAI -1, fibrinógeno, alteraciones de la función plaquetaria, disfunción endotelial, inflamación crónica, albuminuria y trastorno de la reactividad vascular mediada por el óxido nítrico (14). Esta tesis aporta evidencias que pueden ayudarnos a usar más racionalmente y de modo costo efectivo, los marcadores con los que se monitorea a los pacientes con diabetes tipo 2.

La presente investigación está estructurada en capítulos y anexos, en el Capítulo I que es el Problema, encontramos el planteamiento del problema, la formulación del problema, los objetivos de investigación, la hipótesis de investigación y la justificación del estudio.

En el Capítulo II que es el Marco Teórico, encontramos, los antecedentes de la investigación, las bases teóricas y definiciones conceptuales.

En el Capítulo III que es la Metodología, encontramos el tipo, diseño de investigación, la población de estudio, la técnica e instrumento de recolección de datos, el proceso de recolección de datos, las técnicas de procesamiento y métodos de análisis de datos.

En el Capítulo IV y V son los resultados y discusión respectivamente. En el Capítulo VI encontramos conclusiones.

Finalmente, en la sección de anexos encontramos, el instrumento de recolección de datos, el consentimiento informado y las evidencias fotográficas de nuestro proceso de desarrollo de la presente investigación.

Esperamos que este trabajo realizado con gran esfuerzo colectivo sea de su agrado y sirva de motivación para ir fortaleciendo esta línea de investigación.

INDICE

CAPÍTULO I	12
EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....	12
1.1. Descripción del problema	12
1.2. Formulación del problema.	14
1.3. Objetivo general y objetivos específicos	14
1.4. Hipótesis y/o sistema de hipótesis	15
1.5. Variables	16
1.6. Justificación e importancia.....	18
1.7. Viabilidad.....	19
1.8. Limitaciones	20
CAPÍTULO II	21
MARCO TEÓRICO.....	21
2.1 Antecedentes	21
2.2 Bases teóricas	26
2.3 Definiciones conceptuales	44
2.4 Bases epistémicas.....	44
CAPÍTULO III	46
MARCO METODOLÓGICO.....	46
3.1 Tipo de investigación	46
3.2 Diseño y esquema de la investigación.....	47
3.3 Población y Muestra	47
3.4 Instrumento de recolección de datos	49
3.5 Técnicas de recojo, procesamiento y presentación de datos	50
3.5.1 Técnicas de recojo	50

3.5.2	Procesamiento de datos.....	52
3.5.3	Presentación de datos.....	52
3.6	Consideraciones Éticas	52
CAPÍTULO IV	54
RESULTADOS	54
CAPÍTULO V	62
DISCUSIÓN DE RESULTADOS	62
CONCLUSIONES	66
SUGERENCIAS	67
BIBLIOGRAFÍA	68
ANEXOS	81

CAPÍTULO I

EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1. Descripción del problema

El Inhibidor del activador del plasminógeno tipo -1 (PAI -1) es una importante adipocitokina, y principal inhibidor de la fibrinólisis, independientemente asociada con la prevalencia e incidencia de diabetes, por lo que altos niveles de éste pueden incrementar el riesgo de enfermedad coronaria, ya que es bien conocido que el PAI -1 contribuye a la formación del trombo y desarrollo del curso clínico de la enfermedad cardiovascular aguda y crónica.(1) (15) (16) .El PAI -1 es miembro de la superfamilia de inhibidores de proteinasas y su nombre se debe a su capacidad de inhibir a los activadores del plasminógeno incluyendo al plasminógeno tipo tisular (tPA) y al tipo uro quinasa (2) (3) (4). La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica cuya morbilidad y mortalidad a largo plazo deriva de las consecuencias del desarrollo de enfermedad vascular aterosclerótica. La DM tipo 2 es la forma más frecuente y su prevalencia está aumentando de manera paralela al incremento de la edad poblacional y a la incidencia de la obesidad e inactividad física en las sociedades de países desarrollados (5) (6). La cardiopatía isquémica es la principal causa de muerte en pacientes con DM tipo 2 asociada con la prevalencia e incidencia de diabetes (17) . Los niveles plasmáticos de PAI -1 tienen una base de regulación genética, pero, más importante es su dependencia a una serie de factores de riesgo ateroscleróticos como hipertrigliceridemia, diabetes e insulinoresistencia. Así el incremento de los niveles del PAI -1 pueden considerarse un componente

del síndrome metabólico. Los mecanismos de la sobreexpresión del PAI -1 en la obesidad son complejos y es concebible que varios inductores estimulen al mismo tiempo diversos sitios de síntesis. (18)(19)(8). Estudios recientes in vitro e in vivo han mostrado que además de su rol en la aterotrombosis, el PAI -1 está implicado en el desarrollo de tejido adiposo y el control de la señalización insulínica en adipocitos. Desde hace más de dos décadas se sabe que niveles elevados de PAI -1 en sangre constituyen un factor de riesgo para infarto de miocardio, al favorecer la trombosis, la cual a su vez genera más trombosis, dado que la trombina y otros componentes del trombo son poderosos agonistas de la agregación plaquetaria y de la cascada de la coagulación, iniciándose y posteriormente, perpetuándose un ambiente pro-trombótico local. (10) (11) (12) La persistencia de la fibrina puede potenciar la fibrosis, la aterogénesis y la trombosis arterial, así como, aumentar la formación de neo intima en respuesta al daño oxidativo .Su relación con estados de insulino resistencia y el síndrome metabólico, se ha asociado con alteraciones en la fibrinólisis sanguínea debido a que por un lado la hiperinsulinemia tiene un efecto estimulante sobre la expresión de PAI -1 y por el otro, a que induce la aparición de dislipidemias altamente aterogénicas como la hipertrigliceridemia con HDL bajas, LDL pequeñas y densas (13)(20). La DM predispone a anomalías en la funcionalidad plaquetaria, en los sistemas de coagulación y fibrinolítico que favorecen el proceso trombótico. Factores como el fibrinógeno, factor VII, homocisteína plasmática, y el PAI -1 están aumentados en la sangre de pacientes diabéticos e individuos con resistencia a la insulina. Otros, como la antitrombina III, como resultado de la glicación no enzimática, presentan una actividad disminuida. Como comentaremos más adelante, estas alteraciones

son fundamentales en la progresión y severidad de la diabetes. (21) (22)

En consecuencia, estudiamos la relación de niveles del activador del plasminógeno tipo -1 en pacientes diabéticos tipo 2 según los niveles de HbA1c en Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen - EsSalud - 2016.

1.2. Formulación del problema.

- Problema general:

¿Cuál es el nivel promedio del inhibidor activador del plasminógeno- 1 en pacientes diabéticos tipo 2 según los niveles de HbA1c - Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen - EsSalud - 2016?

- Problemas específicos

- a. ¿Cuál es la frecuencia de la elevación del inhibidor del Activador del Plasminógeno tipo -1 en pacientes diabéticos tipo 2 según los niveles HbA1c?
- b. ¿Cuál es la relación entre los valores del Inhibidor del Activador del Plasminógeno tipo -1 con la HbA1c en pacientes diabéticos tipo 2?
- c. ¿Cuál es la frecuencia de la elevación del tPA, fibrinógeno y homocisteína con los niveles HbA1c en pacientes diabéticos tipo 2?
- d. ¿Cuál es el promedio de tPA, fibrinógeno y homocisteína según los niveles de HbA1c en pacientes diabéticos tipo 2?

1.3. Objetivo general y objetivos específicos

Objetivo general

Determinar el nivel promedio del inhibidor activador del plasminógeno- 1

en pacientes diabéticos tipo 2 según los niveles de HbA1c - Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen - EsSalud - 2016

Objetivos específicos

- a. Precisar la frecuencia de la elevación del inhibidor del Activador del Plasminógeno -1 en pacientes diabéticos tipo 2 según los niveles HbA1c.
- b. Correlacionar los valores del Inhibidor del Activador del Plasminógeno tipo -1 con la HbA1c en pacientes diabéticos tipo 2.
- c. Hallar la frecuencia de elevación del tPA, fibrinógeno y homocisteína con los niveles HbA1c en pacientes diabéticos tipo 2.
- d. Establecer el promedio de tPA, fibrinógeno y homocisteína según los niveles de HbA1c en pacientes diabéticos tipo 2.

1.4. Hipótesis y/o sistema de hipótesis

Hipótesis general

Hi: El inhibidor del activador del plasminógeno- 1 se encuentra elevado en los pacientes diabéticos tipo 2 según los niveles de HbA1c elevados.

H₀: El inhibidor del activador del plasminógeno- 1 no se eleva en los pacientes diabéticos tipo 2 según los niveles de HbA1c.

Hipótesis específica 1:

Hi: Existe frecuencia elevada del inhibidor del Activador del Plasminógeno -1 en pacientes diabéticos tipo 2 según los niveles HbA1c.

H₀: No existe frecuencia elevada del inhibidor del Activador del Plasminógeno

-1 en pacientes diabéticos tipo 2 según los niveles HbA1c.

Hipótesis específicas 2:

Hi: Existe correlación de los valores del Inhibidor del Activador del Plasminógeno tipo -1 con la HbA1c en pacientes diabéticos tipo 2.

Ho: No existe correlación de los valores del Inhibidor del Activador del Plasminógeno tipo -1 con la HbA1c en pacientes diabéticos tipo 2.

Hipótesis específicas 3:

Hi: Existe frecuencia elevada del tPA, fibrinógeno y homocisteína en pacientes diabéticos tipo 2 según los niveles HbA1c.

Ho: No existe frecuencia elevada del tPA, fibrinógeno y homocisteína en pacientes diabéticos tipo 2 según los niveles HbA1c.

Hipótesis específicas 4:

Hi: Existe diferencias de promedio de tPA, fibrinógeno y homocisteína según los niveles de HbA1c en pacientes diabéticos tipo 2.

Ho: No existe diferencias de promedio de tPA, fibrinógeno y homocisteína según los niveles de HbA1c en pacientes diabéticos tipo 2.

1.5. Variables**1. Variable independiente**

HbA1c en pacientes diabéticos tipo 2

2. Variable dependiente

Activador del plasminógeno tipo - 1

3. Variable intervinientes

- Enfermedad actual
- Hipertensión

- Obesidad
- Diagnóstico definitivo
- tPA
- Fibrinógeno
- Homocisteína plasmática
- Edad
- Sexo
- Perfil lipídico
- Tabaquismo
- Actividad física

Definición operacional de variables

Variable	Tipo	definición conceptual	Definición operativa	Escala de medición	Categorías	Fuentes
Dependiente						
Activador del plasminógeno- 1	Cuantitativa	Glucoproteína que inactiva al activador del plasminógeno formando un complejo PA-PAI - 1. Además de hallarse en el plasma, se almacena en las plaquetas, de donde es liberado cuando estas se activan. Es un reactante de fase aguda, y, por lo tanto, puede aumentar en caso de inflamación, cicatrización y en las infecciones.	Concentración plasmática evaluadas por inmuno ensayo ELISA	(ng/mL)	Normal (<=37ng/mL) Elevado(>37ng/mL))	Resultado de laboratorio Hemostasia Trombosis Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen - EsSalud
Independiente						
Variable	Tipo	definición conceptual	Definición operativa	Escala de medición	Categorías	Fuentes
HbA1c	Cuantitativa	hemoglobina glicosilada es una heteroproteína de la sangre que resulta de la unión de la hemoglobina (Hb) con glúcidos unidos a cadenas carbonadas con funciones ácidas en el carbono 3 y el 4	Porcentaje de hemoglobina glicosilada en sangre completa hemolisada evaluadas por inmuno ensayo TINIA	Porcentaje (%)	Normal <= 5.9 Elevado > 5.9	Resultado de laboratorio Hemostasia Trombosis Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen - EsSalud

1.6. Justificación e importancia.

Este problema se decidió investigar debido a que la diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad crónica cuya morbilidad y mortalidad a largo plazo deriva de las consecuencias del desarrollo de enfermedad vascular

ateroesclerótica (23). El riesgo de muerte por acontecimientos cardiovasculares en estos pacientes es 2 a 4 veces mayor que en los no diabéticos y especialmente en mujeres.(24) La DM predispone a anomalías en la funcionalidad plaquetaria y en los sistemas de coagulación y fibrinolítico que favorecen a eventos trombóticos (infartos agudos de miocardio, accidentes cerebro vasculares, trombosis de miembros inferiores, entre otros). Factores como el PAI -1, fibrinógeno, tPA, factor VII, homocisteína plasmática están aumentados en la sangre de pacientes diabéticos tipo 2 e individuos con resistencia a la insulina y estas alteraciones son fundamentales en la progresión y severidad de la diabetes (25).

Este estudio nos permite precisar la utilidad del inhibidor del activador del plasminógeno tipo -1 como marcador de daño vascular en pacientes DM tipo 2, con el propósito de dar tratamiento farmacológico oportuno a fin de evitar eventos trombóticos y otras complicaciones microvasculares.

1.7. Viabilidad.

Este estudio fue viable realizarlo en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen en el Servicio de Hematología - Departamento de Patología Clínica porque contamos con la afluencia de pacientes diabéticos asegurados referidos del Servicio de Endocrinología.

El Servicio de Hematología del Departamento de Patología Clínica cuenta con tecnología de punta, doble acreditación: Colegio Americano de Patólogos y Sociedad internacional de hemostasia y trombosis del Reino Unido; cuenta con la cartera de pruebas como: PAI -1, tPA, fibrinógeno y homocisteína plasmática, implementadas y validadas desde hace 2 años.

El estudio se llevó a cabo de julio del 2015 a junio del 2016.

1.8. Limitaciones

No hubo limitaciones de ningún tipo para la realización de este estudio ya que contamos con el tiempo, espacio, población asegurada, recursos materiales económicos, información respecto al tema a nivel internacional y contó con el visto bueno del comité de ética e investigación del HNGAI – EsSalud.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

Alessi M, et al.(16) en su estudio titulado “Association of vitronectin and plasminogen activator inhibitor-1 levels with the risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus” El objetivo fue investigar la relación entre los niveles plasmáticos de vitronectina y PAI -1 en pacientes con nueve años del síndrome metabólico (MetS) y diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Las concentraciones plasmáticas basales de vitronectina y PAI -1 se midieron en 627 participantes sanos (N = 487) y DM2 (n = 182) durante un seguimiento de nueve años (42 presentaron ambos) y que fueron emparejados con dos sujetos por cada control sano, cada uno mediante el uso de un diseño anidado de casos y controles. Entre los resultados importantes los efectos de los niveles de vitronectina y PAI -1 en los resultados no fueron independientes. La asociación de vitronectina-MetS se restringió a individuos con niveles de PAI -1 bajos o modestos (OR = 1,33 [1,14 - 1,54], p = 0,0003), mientras que no se observó asociación en individuos con altos niveles de PAI -1 (OR = 0,87 [0,68 - 1,10], p = 0,24), siendo la prueba de interacción altamente significativa (p <0,001). En conclusión, la vitronectina plasmática basal es un marcador de MetS incidente a los nueve años. Su capacidad predictiva para MetS y DM2 no debe evaluarse independientemente de los niveles de PAI -1.

Bayomy et al (26) su estudio titulado “Plasminogen Activator Inhibitor-1 and Pericardial Fat in Individuals with Type 2 Diabetes Mellitus”, nos evidencia

como el inhibidor del activador del plasminógeno-1 está implicado en la fisiopatología de la enfermedad cardiovascular (ECV) y aumenta en los individuos con diabetes mellitus tipo 2 (DM2). El tejido adiposo produce PAI -1, y la grasa pericárdica es un factor de riesgo de ECV. Se buscó determinar la relación entre PAI -1 y grasa pericárdica en varones y mujeres con DM2 bien controlada. La población de estudio consistió en 32 varones y 19 mujeres, con edades entre 35-70 años con DM2, sin evidencia clínica de ECV u otros problemas médicos activos excepto hipertensión. Los sujetos fueron estudiados bajo buen control cardiometabólico. Los procedimientos del estudio incluyeron análisis de sangre en ayunas e imágenes cardiovasculares. Se utilizó imágenes de resonancia magnética cardíaca del corazón para identificar y cuantificar la grasa pericárdica desde la bifurcación del tronco pulmonar hasta la última porción que contiene tejido cardíaco. Entre los principales resultados el PAI -1 correlacionó positivamente con la grasa pericárdica ($\beta = 0,72$, $r = 0,72$, $P < 0,001$), así como con la evaluación del modelo homeostático de resistencia a la insulina ($r = 0,31$, $P = 0,03$) y triglicéridos séricos ($r = 0,27$, $P = 0,05$). En un modelo de regresión múltiple, controlando la sensibilidad a la insulina, los triglicéridos y el índice de masa corporal, grasa pericárdica se asociaron con el PAI -1 ($\beta = 0,80$, Valor $p < 0,001$).

Amira Moneam et al(27) en su estudio titulado "Plasminogen activator inhibitor- 1 (PAI -1) in children and adolescents With Type 1 Diabetes Mellitus: relation to diabetic micro-vascular complications and carotid intima media thickness". Evalúa como el PAI -1 de niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1 se relaciona con las complicaciones microvasculares diabéticas y el grosor de la íntima media carotídea(CIMT). Los pacientes se

dividieron en 2 grupos según las complicaciones microvasculares. Se midieron la hemoglobina HbA1c, la excreción urinaria de albúmina, el perfil lipídico en suero en ayunas y los niveles de PAI -1. La CIMT de la arteria carótida común se evaluó mediante ultrasonografía de alta resolución. Entre los principales hallazgos los niveles de PAI -1 fueron significativamente elevados en el grupo con diabetes en comparación con el grupo de control ($p < 0,001$). Los niveles de PAI -1 también aumentaron en pacientes con complicaciones microvasculares en comparación con aquellos sin complicaciones ($p < 0,001$). La CIMT fue significativamente mayor en los pacientes, particularmente aquellos con complicaciones microvasculares que los pacientes sin complicaciones o controles ($p < 0,001$). Se encontraron correlaciones positivas entre los niveles de PAI -1 y la glucemia, HbA1c, triglicéridos, colesterol total y CIMT ($p < 0,05$). Se concluye que el aumento de los niveles promedio del PAI -1 plasmático puede estar implicado en un estado de hipofibrinólisis en pacientes con DM1 que conduce a la aparición de complicaciones microvasculares y un aumento del riesgo de aterosclerosis.

Brazionis L et al (28) en su estudio titulado, "Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI -1) activity and retinal vascular calibre in type 2 diabetes", tuvo por objetivo describir las relaciones del calibre vascular retiniano con el PAI -1 y otros factores de riesgo cardiovascular en las personas con diabetes tipo 2. Participaron 112 personas de 44 a 83 años de edad con diabetes tipo 2, se evaluó la cámara retiniana usando un fondo de ojo se midieron los factores de riesgo vascular tradicionales y nuevos. El calibre arteriolar y venular de la retina y la relación arteriovenosa (AVR) se determinaron a partir de fotografías de fondo mediante un método

computarizado asistido validado. En los modelos de regresión lineal ajustados, la actividad del PAI -1 estuvo fuertemente asociada con todas las medidas del calibre vascular retiniano, correlacionó positivamente con arteriolas ($p = 0,005$) y AVR ($p = 0,001$) e inversamente con las vénulas ($p = 0,001$). Se concluye que el calibre vascular retiniano se asocia con la actividad PAI -1 en paciente con diabetes tipo 2. Este hallazgo apoya un papel para la actividad de PAI -1 en la microvasculatura de las personas con diabetes tipo 2 y puede explicar el vínculo entre el calibre vascular retiniano y la enfermedad cardiovascular.

Festa L. et al(29), en su estudio titulado "Progression of plasminogen activator inhibitor-1 and fibrinogen levels in relation to incident type 2 diabetes". Señala que varios estudios han demostrado que las anomalías fibrinolíticas y de coagulación, así como la inflamación predicen enfermedad cardiovascular y diabetes tipo 2. Este estudio tiene por objetivo evaluar la resistencia a la Insulina la relación de la incidencia de diabetes con los cambios dinámicos del inhibidor del activador del plasminógeno tipo -1 (PAI -1) y del fibrinógeno. Entre los principales hallazgos, después de un seguimiento de 5,2 años, se desarrolló diabetes en 140 (16,6%) de 843 individuos 57% mujeres. Los niveles basales y de seguimiento de PAI -1 y fibrinógeno (ajustando factores demográficos y tabaquismo) fueron mayores en los incidentes frente a los no incidentes (Valores $p < 0,05$). En un modelo de regresión logística ajustado por factores demográficos y tabáquicos, el cambio en PAI -1 se relacionó con la incidencia de diabetes (OR: 1,75 [1,37, 2,22], $P < 0,001$). Después de ajustar la sensibilidad a la insulina (SI) o la cintura, el cambio en PAI -1 permaneció significativamente relacionado con la presencia de diabetes.

Por el contrario, el cambio en el fibrinógeno no se relacionó significativamente con la diabetes incidente. Se concluye que la progresión de los niveles de PAI -1 a lo largo del tiempo, además de los altos niveles basales de PAI -1, se asocia con la incidencia de diabetes. Los niveles de PAI -1 (pero no el fibrinógeno) aumentan con los niveles crecientes de glucosa y el desarrollo de la diabetes. Estos hallazgos amplían el conocimiento actual sobre la relación de la fibrinólisis y anomalías de la coagulación con el desarrollo de la diabetes tipo 2.

Ramos W. et al (30) en su estudio peruano titulado "Resultados de la vigilancia epidemiológica de diabetes mellitus en hospitales notificantes del Perú, 2012" Describe los resultados de doce meses de vigilancia epidemiológica de la diabetes mellitus en los hospitales pertenecientes a un sistema piloto de vigilancia de diabetes. Esta investigación fue transversal; se incluyó a pacientes diabéticos reportados durante el año 2012 de 18 hospitales del Perú. Se revisó variables epidemiológicas y de laboratorio como tipo de diabetes, complicaciones, comorbilidad, microalbuminuria, glucosa en ayunas y hemoglobina glucosilada (HbA1c). Entre los principales resultados, en total, 1025 pacientes tuvieron consulta de control; 93,1% contaba con glicemia en ayunas y 22,3% con HbA1c. El 63,5% tenía glicemia en ayunas ≥ 130 mg/dL y 73,4% HbA1c $\geq 7,0\%$. La complicación más frecuente fue la neuropatía (21,4%) y la comorbilidad más frecuente fue la hipertensión arterial (10,5%). Se concluye que en la vigilancia de la diabetes de los hospitales existe una alta frecuencia de control glicémico inadecuado y pobre adherencia al tratamiento. La alta frecuencia de complicaciones encontrada evidencia la necesidad de fortalecer el diagnóstico temprano.

Bernabé-Ortiz A. et al.(31) en su estudio peruano titulado “Geographical variation in the progression of type 2 diabetes in Peru: The CRONICAS Cohort Study”, tuvo por objetivo estimar la incidencia y los factores de riesgo de la DM2 en cuatro contextos con diferentes grados de urbanización y altitud en el Perú. El estudio fue prospectivo de cohortes realizado en áreas urbanas, semiurbanas y rurales del Perú. Se tomó una muestra aleatoria estratificada por edad y sexo de los participantes del censo más actualizado. La DM2 se definió como glucosa en ayunas ≥ 7.0 mmol/L o tomando medicamentos antidiabéticos. Se analizaron datos de 3135 participantes, entre los resultados principales, la prevalencia general de referencia de la DM2 fue del 7,1% (IC del 95%: 6,2-8,0%). En comparación con los sitios del nivel del mar, los participantes que vivían en altitudes altas tenían una mayor incidencia de diabetes (RR = 1,58; IC del 95%: 1,01-2,48). La obesidad tuvo el mayor riesgo atribuible para el desarrollo de DM2, aunque los resultados variaron de acuerdo a la situación de 14% a 80% dependiendo de la urbanización y la altitud. Se concluyen que la incidencia de la DM2 fue mayor en los sitios de mayor altitud. Los nuevos casos de diabetes se atribuyeron en gran medida a la obesidad, pero con una variación sustancial en la contribución de la obesidad en función del medio ambiente. Estos hallazgos pueden servir para implementar estrategias apropiadas a un contexto específico y reducir la incidencia de la diabetes.

2.2 Bases teóricas

2.2.1 Bases Epidemiológicas: HbA1c, PAI -1 y Diabetes tipo 2

Estudios epidemiológicos han demostrado que la resistencia a la insulina y la constelación de alteraciones metabólicas asociadas, como la dislipidemia,

la hipertensión, la obesidad y la hipercoagulabilidad, influyen en la prematuridad y severidad de la aterosclerosis que desarrollan los pacientes con diabetes mellitus tipo 2.(9) (32) La hiperglicemia crónica de la DM tipo 2 se asocia con la disfunción y el fallo orgánico, especialmente de ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos. Existe una tasa elevada de mortalidad por cardiopatía coronaria, enfermedad cerebrovascular y vascular periférica. Además, más de las tres cuartas partes de los ingresos hospitalarios en los pacientes diabéticos se deben a manifestaciones clínicas de las complicaciones cardiovasculares (1) (20) (21).

Durante décadas, el diagnóstico de la diabetes se ha hecho sobre la base de la glucosa, ya sea la glucosa en ayunas (GA) o la sobrecarga oral de glucosa (SOG) de 75 gramos. En 1997, el primer Comité de Expertos sobre el Diagnóstico y Clasificación de la DM revisó los criterios de diagnóstico, usando la asociación observada entre la GA y la presencia de retinopatía, como factor clave para identificar el umbral de la glucosa.(19) El Comité examinó los datos de tres estudios epidemiológicos transversales que evaluaron la retinopatía mediante fotografías del fondo de ojo, oftalmoscopia directa, GA, la glucemia posprandial y la hemoglobina glicosilada (HbA1c).(33) La HbA1c es un indicador ampliamente utilizado de glucemia crónica, reflejando la glucemia promedio de los 2-3 últimos meses. La prueba representa un papel crítico en el manejo del paciente con diabetes ya que se correlaciona bien con las complicaciones microvasculares y en menor medida, con las macrovasculares; además, es ampliamente utilizada como biomarcador estándar del manejo adecuado de la glucemia. Los ensayos de Hb1Ac están actualmente muy estandarizados de modo que sus resultados pueden ser uniformemente aplicados tanto en el tiempo como en

todas las poblaciones (35).

En situaciones de hiperglicemia y aumento del estrés oxidativo, muchas proteínas e incluso lípidos sufren una glicación no enzimática. Por ejemplo, la hemoglobina A1c (HbA1c), que es la forma glicada de la hemoglobina, sirviendo al clínico como medida integrada de la hiperglicemia. (34) (35) Además, las plaquetas de los diabéticos muestran una expresión aumentada de las glucoproteínas de adherencia GPIb y GPIIb/IIIa. Los pacientes con DM tipo 2 tienen menor antagonismo mediado por la insulina de la activación plaquetaria y mayor concentración de micropartículas plaquetarias protrombóticas. La DM tipo 2 y sus alteraciones metabólicas asociadas facilitan un desequilibrio entre los sistemas de coagulación y fibrinólisis, que estimula la formación y estabilidad de los coágulos(36).

2.2.2 Diabetes, PAI -1 y marcadores de riesgo vascular

En la DM tipo 2 se produce un incremento de las concentraciones del PAI - 1, lo que altera la capacidad fibrinolítica en las lesiones ateroscleróticas. (37) (38) (39) Además también aumenta la expresión del factor tisular y de los factores de la coagulación plasmáticos, al tiempo que se reducen las concentraciones de Anticoagulantes endógenos. Estos trastornos pueden contribuir a la mayor susceptibilidad de complicaciones trombóticas en la aterosclerosis. Las alteraciones de la hemostasia y la fibrinólisis en los pacientes con DM podrían dificultar esta reperusión. La elevación de PAI - 1, observada en pacientes con DM tipo 2, se asocia a una peor reperusión tras el tratamiento fibrinolítico y a una mayor tasa de reinfarto precoz. (40) (41) (42)

El PAI -1 es considerado como el más importante regulador fisiológico del

sistema fibrinolítico, inhibe en forma directa a los activadores del plasminógeno en sangre (tPA) y por lo tanto regula la activación de la plasmina y la capacidad fibrinolítica del organismo.(43) Además cumple con otros roles en la hemostasia y en la respuesta inflamatoria al prolongar la vida media de la vitronectina y por medio de esta inhibe al complejo de la proteína C.(16) Niveles elevados de PAI -1 se han correlacionado con un aumento del depósito de fibrina en los tejidos, especialmente en pacientes con un proceso inflamatorio crónico. (25) La DM tipo 2 y la obesidad son los más grandes desafíos de Salud Pública en el siglo XXI, las estadísticas son alarmantes desde que la DM tipo 2 está alcanzando proporciones pandémicas en todo el mundo, el 80 % de pacientes con DM tipo 2 viven en países en desarrollo. Se ha estimado por los epidemiólogos que durante los primeros 30 años del siglo XXI, los casos de DM tipo 2 aumentarán 3,5 veces en Asia, India, Latino América, Medio Oriente y África, con menos incremento en países económicamente desarrollados.(44)

Encontramos dos estudios prospectivos que examinaron la asociación entre PAI -1 y el desarrollo de DM tipo 2, Xu et al(40), encontraron que el nivel de PAI -1 se incrementó en pacientes con HbA1c entre 5,7 a 6,4% pero sin alteración de la glucosa en ayunas o deterioro de la tolerancia a la glucosa.

Se reporta un trabajo sobre DM tipo 2 con niveles elevados de HbA1c y concentración plasmática elevada de PAI -1 la cual se asocia con mayor incidencia de complicaciones. (28) En la DM tipo 2, se ha relacionado principalmente con una activación anormal del sistema de la coagulación, más que con una alteración en la fibrinólisis. Sin embargo, hay diversidad de criterios apoyados en numerosas investigaciones sobre este sistema en ambos tipos de diabetes. Los mecanismos por los cuales se ha descrito una

hipofibrinólisis en la DM no se conocen exactamente, pero se han desarrollado 2 hipótesis a partir de la hiperglicemia presente en estos pacientes, que pudieran explicar estos hallazgos. Primero, la hiperglicemia permite el proceso de glicosilación de proteínas como el fibrinógeno (Fg) que afecta la estructura fisiológica del coágulo, y por esto es más resistente a la degradación por la plasmina, y la segunda hipótesis se basa en los niveles elevados de PAI -1 hallados en diferentes estudios en pacientes diabéticos tipo 2. (6)

Algunos investigadores han demostrado mediante estudios in vitro, que las elevadas concentraciones de glucosa aumentan los niveles de PAI -1 por un incremento en la transcripción del gen que codifica para esta proteína. El incremento en la síntesis de PAI -1 ha sido demostrado en las lesiones aterotrombóticas, lo que permite la deposición de fibrina durante la ruptura de la lesión contribuyendo a su progresión. El PAI -1 en el interior de la lesión inhibe la formación de plasmina; de esta forma, se limita la ruptura de las proteínas de la matriz extracelular y la estabilización y crecimiento de la lesión aterotrombótica. La fibrinólisis disfuncional no solamente predispone al desarrollo de eventos trombóticos, sino que también favorece la formación y progresión de las lesiones aterotrombóticas. (8)

Otros autores hallaron que los niveles de tPA y de PAI -1 eran normales en los pacientes con DM tipo 1. Por otra parte, ha sido demostrado in vitro que la insulina constituye un potente inductor de la síntesis de PAI -1 por las células hepáticas humanas.(45) (46) .La existencia de la inflamación crónica en la diabetes está basada en el aumento de la concentraciones en el plasma de la proteína C-reactiva, del fibrinógeno, interleuquina 6 e interleuquina 1. (47)

Las citoquinas inflamatorias aumentan la permeabilidad vascular y cambian las respuestas vaso regulatorias, aumentan la adhesión de los leucocitos al endotelio y facilitan la formación de trombos al inducir la actividad procoagulante inhibiendo las vías anticoagulantes y obstaculizando la fibrinólisis por la vía de estimulación del PAI -1 (Inhibidor del Activador del plasminógeno). Un mecanismo común a la disfunción endotelial y a la apoptosis es el estrés oxidativo, por lo que un tratamiento dirigido a reducir el estrés oxidativo en las células endoteliales puede ser una respuesta a este problema mayor en la salud, que pronto afectará al 5% de la población mundial.(47)

El fibrinógeno (Fg) ha sido extensamente estudiado por numerosos investigadores y se ha establecido una relación entre la cantidad de Fg y fibrina presente en la pared vascular, la concentración plasmática de Fg y la severidad de la aterosclerosis. Se ha demostrado que esta asociación es más evidente en los pacientes con DM y con mayor frecuencia en aquellos que han desarrollado micro albuminuria.(48). En condiciones fisiológicas, existe un balance entre los activadores del plasminógeno y los inhibidores; una alteración en este balance puede ser causado por una disminución del tPA o un incremento en los niveles del inhibidor del activador del plasminógeno -1 .(6)

En consecuencia, niveles elevados de PAI -1 es importante, porque se relaciona con HbA1c elevada en pacientes diabéticos tipo 2. Festa. et al estudiaron la relación entre la incidencia de DM tipo 2 con niveles elevados de PAI -1 y fibrinógeno. Este estudio duró 5 años, de 843 pacientes, 140 mostró una elevación del nivel del PAI -1, mientras que la correlación con el cambio en fibrinógeno no fue significativo.(29)

Según los resultados de un metaanálisis de estudios prospectivos de cohorte realizado en pacientes con DM tipo 2 se concluyó que por cada 1% de incremento en la HbA1c, el riesgo cardiovascular se incrementaba en un 18% (RR: 1,18 [IC 95%: 1,10-1,26]). Estas complicaciones, atribuibles a la arteriosclerosis, representan el 75% de las hospitalizaciones por complicaciones diabéticas y un 70-80% de las causas de muerte entre los pacientes diabéticos. (49) Meigs et al (25) encontraron en un estudio comunitario de 2169 pacientes que niveles elevados de PAI -1 se asocian con elevado riesgo para DM tipo 2 y disfunción endotelial. Nagi et al, investigaron a los indios PIMA con una tasa muy alta de obesidad, resistencia a la insulina e hiperinsulinemia, los cuales tienen altas tasas de DM tipo 2, pero un bajo riesgo de enfermedad cardíaca isquémica y otras complicaciones de la DM, en contraste a otros grupos étnicos, la actividad del PAI -1 es similar entre indios PIMA diabéticos y no diabéticos, esto sugiere que la expresión de PAI -1 y las complicaciones de la DM tipo 2 pueden variar entre diferentes grupos poblacionales y pueden depender de hábitos dietarios (ejemplo, consumo habitual alto de té). (50) En consecuencia, niveles elevados de inhibidor del activador del plasminógeno tipo -1 es importante porque se relaciona con HbA1c elevada en pacientes diabéticos tipo 2. Como comenta Jankun et al, que la concentración incrementada de factor VII, fibrinógeno, PAI -1 y tPA son factores de riesgo para para enfermedad coronaria en pacientes diabéticos tipo 2 descompensados. (35)

2.2.3 HbA1c, Variabilidad de la glucosa, y

complicaciones microvasculares

Aspecto de la variabilidad glucosa en la diabetes

La diabetes mellitus se asocia con cambios vasculares que conducen a insuficiencia orgánica y muerte prematura. El impacto de tales complicaciones diabéticas inició una exhaustiva investigación experimental y clínica, que se ha acelerado significativamente en las últimas décadas a medida que crece la prevalencia de diabetes. Las complicaciones microvasculares y macrovasculares son consecuencias de trastornos metabólicos crónicos inducidos por la hiperglicemia. Un reciente análisis de un estudio de cohorte “Diabetes Control and Complications Trial” (DCCT/EDIC) ha confirmado que es mejor el control a corto plazo ya que se asocia con una menor incidencia de los cambios microvasculares.(51)

La glucemia promedio estimada por la hemoglobina glicosilada (HbA1c) es el parámetro principal para el control de la diabetes, ya que se relaciona con el riesgo de complicaciones diabéticas. El enfoque centrado en la HbA1c ha promovido estudios con metas altas de tratamiento, como en las cohortes de ACCORD, VADT y otros. Estos estudios han demostrado las limitaciones de la HbA1c y también el efecto dañino de la hipoglucemia en los resultados cardiovasculares.

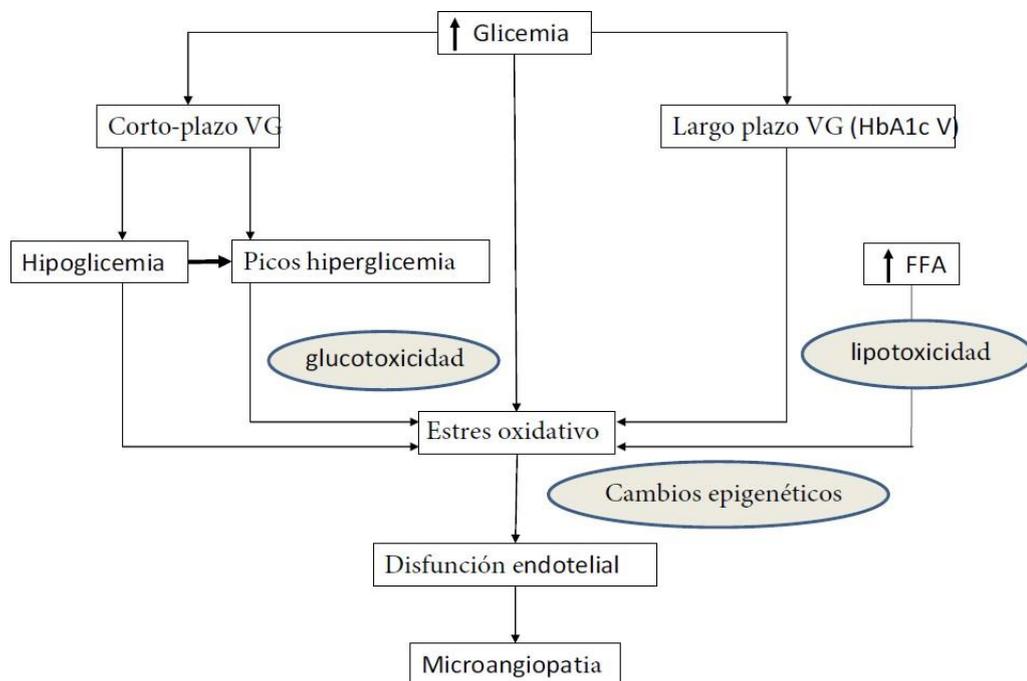
La introducción de la monitorización continua de la glucosa (CGM) en la práctica clínica está trayendo nuevos conocimientos en la evaluación del control de la glucosa más allá de los perfiles de glucosa habituales obtenidos por los medidores de glucosa. (52)

Evidencias patogénicas de la variabilidad de la glucosa

Alta concentración de glucosa aumenta el estrés oxidativo por sobreproducción del radical superóxido en la mitocondria. (53) Además de la hiperglicemia crónica, picos transitorios altos de glucosa causan cambios epigenéticos como consecuencia del mayor estrés oxidativo (54) (Fig. 1).

Se ha revisado recientemente el papel central del estrés oxidativo en el desarrollo del daño endotelial. (55) La disfunción endotelial es una consecuencia del estrés oxidativo causado por una alta concentración intracelular de glucosa (56)(57) Sin embargo, además de la hiperglicemia sostenida, las fluctuaciones de glucosa también contribuyen significativamente a daño endotelial (58). Las fluctuaciones de la glucosa deterioran la función endotelial tanto en las paredes microvasculares como macrovasculares.(59) Los niveles de glucosa oscilantes inducen más estrés oxidativo y daño de la función endotelial que una alta concentración de glucosa en sí misma. (60) (61)

Figura 1. Relación de la patogenia de la variabilidad de la glucosa y microangiopatía



Fuente: Adaptado de Rev Endocr Metab Disord (2016) 17:103–110

Curiosamente, se ha informado que la hipoglucemia tiene un efecto más fuerte en el desarrollo de la disfunción endotelial que la variabilidad de la glucosa.(62) La hipoglucemia inducida experimentalmente durante 2 horas

aumentó significativamente el estrés oxidativo y deteriora la función endotelial. Este deterioro se acelera más cuando la hiperglicemia se sigue de una la hipoglucemia (63).

Por último, una combinación de lipotoxicidad y glucotoxicidad aumenta la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) en la mitocondria, y lleva a un mayor deterioro de la función endotelial.(64) Este hallazgo es clínicamente importante en la diabetes tipo 2, donde altos niveles de ácidos grasos libres aceleran las enfermedades macrovasculares.

En conclusión, las fluctuaciones de la glucosa tienen un efecto significativo complementario a la concentración media de glucosa, ya que activan un mayor estrés oxidativo que la glucemia sola, por lo tanto, se consideran un actor clave en el desarrollo de la disfunción endotelial y los cambios posteriores en la morfología de la pared vascular. Una pregunta abierta interesante, por lo tanto, es si la variabilidad de la glucosa es un factor independiente en las complicaciones microvasculares en la diabetes.

Los indicadores de la variabilidad de la glucosa

En la práctica clínica actual, la evaluación de la variabilidad de la glucosa y el riesgo de hipoglucemia tiene un gran impacto en el manejo de la diabetes, especialmente en la selección y dosis de fármacos antidiabéticos y en el régimen no farmacológico. La hemoglobina glicosilada, como una medida suavizada de las concentraciones cambiantes de glucosa, se ha utilizado en algunas décadas como una medida del control de la diabetes. Su fluctuación durante un período de años expresa la variabilidad a largo plazo de la glucosa. Su relación con las complicaciones vasculares se ha evaluado en varios estudios (65) (66) (67). Se ha encontrado una mayor variabilidad de HbA1c en pacientes con progresión de aterosclerosis,

retinopatía o nefropatía.

Por otra parte, se han sugerido y analizado detalladamente varios parámetros como medida de la variabilidad a corto plazo de la glucosa. Estos parámetros se calculan ya sea a partir de la auto-monitorización de glucosa en sangre (SMBG) mediciones o de CGM (68,69). La relación entre los diferentes índices de la variabilidad de la glucosa, calculado a partir de CGM, ha sido recientemente analizada en pacientes diabéticos tipo 1 y tipo 2.(70) En este estudio, encontraron una fuerte correlación entre la desviación estándar (SD) de la glucosa en sangre y la hipoglucemia, por lo tanto, se demostró la utilidad de la SD en la práctica clínica. En cuanto a los diferentes índices sugeridos de variabilidad de la glucosa derivados de CGM, todos tienen sus propias ventajas y limitaciones. La SD de glucosa, el coeficiente de variación (CV) y la amplitud media de las fluctuaciones de glucosa (MAGE) se han utilizado repetidamente en estudios clínicos. El CV aporta datos más comprensibles porque relaciona la desviación estándar con la concentración media de glucosa. Clínicamente, los valores bajos de glucosa en sangre asociados con alta SD (o CV) pueden usarse como predictores de la frecuencia y gravedad de los episodios hipoglucémicos. También recientemente, se han revisado datos adicionales sobre las métricas de la variabilidad de la glucosa, el riesgo glucémico y la dinámica de la glucosa. (68) Utilizando una técnica del análisis de componentes principales (PCA), de los 25 índices de variabilidad de glucosa considerados, cuatro (índice de control glicémico, riesgo glicémico de la ecuación de diabetes por euglucemia, coeficiente de variación e índice de glucosa bajo) fueron identificados como los más fiables en un entorno clínico (71).

Además de los cálculos matemáticos de las diferentes variables que caracterizan la variabilidad de la glucosa, algunos estudios clínicos se han utilizado mediciones de laboratorio como la fructosamina, albúmina sérica glicada y el 1,5-anhidroglucitol como marcadores intermedios de la glucemia (68). Se encontró que los bajos niveles de 1,5-anhidroglucitol estaban asociados con la prevalencia de retinopatía y también con dos veces más riesgo de enfermedad renal crónica (72). Se encontró una relación inversa entre los niveles de 1,5-anhidroglucitol y la variabilidad de la glucosa. Los datos actuales demuestran la necesidad de investigar a fondo los parámetros de la variabilidad de glucosa tanto a corto como a largo plazo. Estos parámetros de variabilidad pueden ser importantes para seleccionar de estrategias óptimas de tratamiento y para la estimación del riesgo de complicaciones crónicas derivadas de la diabetes.

Variabilidad de la glucosa e hipoglucemia

La alta variabilidad de la glucosa aumenta el riesgo de hipoglucemia, especialmente cuando la concentración media de glucosa es cercana a los valores normales. La hipoglucemia estimula el estrés oxidativo (73)(74) , la disfunción endotelial (75) , y las reacciones inflamatorias (73) asociadas con el desarrollo de cambios microangiopáticos. Un control excelente de la diabetes, expresado por la HbA1c normal o cercana a la normal, cuando está asociado con una alta variabilidad de la glucosa puede ser por lo tanto peligroso. El peligro viene no sólo de las consecuencias agudas de los episodios hipoglucémicos, sino también de la inducción de mecanismos patogénicos que luego conducen a complicaciones vasculares diabéticas. La hipoglucemia en pacientes diabéticos Tipo 1 sin enfermedad cardiovascular se asocia significativamente con un patrón alterado de la

variabilidad de la frecuencia cardíaca (76) . Un aumento en la variabilidad de la glucosa que luego promueve la hipoglucemia puede contribuir a la disfunción autonómica cardiovascular. Los episodios repetidos de hipoglucemia presentan un marcador importante asociado con eventos cardiovasculares. El riesgo de hipoglucemia debe determinarse como otro parámetro en el control de la diabetes y el monitoreo de la diabetes (77,78). Como un enfoque alternativo, la evaluación simultánea de HbA1c e hipoglucemia en lugar del cálculo de la variabilidad de la glucosa ha sido sugerido (77). Aunque existen datos sobre los efectos nocivos de la hipoglucemia en los eventos cardiovasculares, así como los hallazgos experimentales y clínicos sobre mecanismos patogénicos que conducen a cambios vasculares crónicos asociados con la hipoglucemia, sigue careciendo de evidencia clínica directa de complicaciones microvasculares inducidas por episodios repetidos de hipoglucemia.

Las controversias sobre el papel de las fluctuaciones postprandiales de glucosa en el desarrollo de complicaciones vasculares crónicas fueron discutidas hace 2 años por Ceriello et al. (73). Diferentes puntos de vista sobre la variabilidad de la glucosa, y otros marcadores de evaluación del riesgo de complicaciones, se presentaron recientemente en dos publicaciones (77) (79); Ambos artículos mencionaron la asociación de episodios hipoglucémicos con una mayor variabilidad de la glucosa. Esta asociación trae un mensaje importante para la práctica clínica que puede cambiar las opiniones prevalentes allí sobre la importancia de la variabilidad de la glucosa. Actualmente, se supone que una proporción significativa de pacientes diabéticos mueren de hipoglucemia (80). Como hay algunos hallazgos que sugieren que la disminución de la variabilidad

de la glucosa puede conducir a una disminución de la tasa de hipoglucemia (81), puede ser razonable incluir la variabilidad de la glucosa como otro objetivo en el manejo de rutina de los pacientes con diabetes, además de la glucemia y HbA1c. Entre otras consideraciones, un aumento en la variabilidad de la glucosa que conduce a una mayor tasa de hipoglucemia podría ser el factor limitante para el manejo de la diabetes al derivar el rango glucémico óptimo seguro (82).

Evidencias de estudios clínicos

Los datos experimentales y clínicos confirman un vínculo entre la alta concentración de glucosa y la disfunción endotelial. Esta relación se considera ahora un primer paso en el desarrollo de la enfermedad vascular crónica. Sin embargo, las investigaciones sobre el papel de la variabilidad de la glucosa en la patogénesis de la microangiopatía diabética reporta resultados diferentes en pacientes diabéticos tipo 1 y tipo 2(83). Como los efectos de la variabilidad de la glucosa a corto y largo plazo pueden ser diferentes para la diabetes tipo 1 y tipo 2, estos dos aspectos de la variabilidad de la glucosa se discuten por separado a continuación.

Variabilidad de HbA1c

El efecto de la variabilidad a largo plazo de la glucosa ha sido descrita en un metaanálisis, que evaluó la variabilidad de la HbA1c, retinopatía, nefropatía, eventos macrovasculares y mortalidad(84). Siete estudios de diabetes tipo 1 mostraron una asociación de la variabilidad de HbA1c con enfermedad renal (RR 1,56 [IC 95% 1,08-2,25]), retinopatía (2,11[1,54-2,89]) y eventos cardiovasculares (1,98 [1,39-2,82]). El análisis de trece estudios de diabetes tipo 2 demostraron que la variabilidad de la HbA1c se asocia con un mayor riesgo de enfermedad renal (1,34 [1,15-1,57]) y

eventos macrovasculares (1,21[1,06-1,38]). Similarmente, la variabilidad de la HbA1c se asoció con enfermedad macrovascular ($p = 0,02$) en pacientes diabéticos de tipo 2, la variabilidad de la glucosa a corto plazo se asoció con enfermedad macrovascular ($p = 0,005$) y eventos microvasculares ($P < 0,001$) en el estudio ADVANCE (85) (74) (85).

Variabilidad de HbA1c y retinopatía

En la diabetes tipo 1, el estudio DCCT, Kilpatrick et al. a documentado un aumento significativo del riesgo de retinopatía, no sólo con mayor HbA1c promedio, sino también con mayor variabilidad. Por cada incremento en la DE de HbA1c en 1%, la proporción de riesgo del desarrollo como de la progresión de la retinopatía aumentó en más del 100% (86). Un gran estudio multicéntrico alemán/austriaco de un grupo de 35,891 pacientes diabéticos Tipo 1 mostró que la variabilidad de la HbA1c es un factor de riesgo para la retinopatía diabética, independiente del control glucémico promedio (87). Hietala et al. informaron que en pacientes diabéticos tipo 1, la progresión de la retinopatía diabética a la etapa de necesidad de tratamiento con láser depende de la variabilidad de HbA1c (88). En el estudio FinnDiane en pacientes diabéticos de tipo 1, los autores encontraron que la incidencia acumulada de tratamiento con láser a los 5 años fue 19% en el cuartil superior de variabilidad de HbA1c y 10% en el cuartil más bajo, $P = 0,02$). Del mismo modo, los pacientes en el cuartil superior de variabilidad de HbA1c tenían un mayor riesgo de retinopatía proliferativa en comparación con el cuartil más bajo (riesgo relativo= 1,7, $p < 0,001$).

No se ha identificado, en la revisión hecha para este marco teórico, otras posibles asociaciones entre la variabilidad de la HbA1c y la retinopatía

diabética en la diabetes tipo 2 distintas de las discutidas en el análisis de los ensayos ADVANCE previamente mencionado. Sin embargo, hubo asociaciones lineales significativas de SD de HbA1c con eventos macro y microvasculares combinados ($P = 0.01$), lo que hace que cualquier consideración de la asociación entre la variabilidad de HbA1c y la retinopatía en el ensayo ADVANCE sea especulativa.

Variabilidad de HbA1c y nefropatía

Diabetes tipo 1 De forma similar a la retinopatía, en el ensayo DCCT Kilpatrick et al. También documentó un aumento significativo en el riesgo de nefropatía con el aumento de la variabilidad de HbA1c. Por cada aumento en la DE de la HbA1c en 1 por ciento absoluto, el riesgo de nefropatía aumentó en un 80% (HR 1,80 [1,37-2,42], $P < 0,0001$)(89).

La albuminuria se ha evaluado en niños con diabetes tipo 1 en un estudio prospectivo con una duración de 9 años. (90) El desarrollo de la albuminuria se caracterizó por un control glucémico pobre y variable de baja frecuencia cuando la variabilidad de HbA1c se estimó por su coeficiente de variación (CV).

En la diabetes tipo 2, en el estudio prospectivo de 821 pacientes diabéticos tipo 2 con un seguimiento promedio de 6,2 años, Hsu et al. Informaron que la mayor variabilidad de HbA1c (expresada por su SD) se asocia independientemente con el desarrollo de albuminuria a corto plazo como en los primeros 2 años de seguimiento (91). En un estudio transversal de pacientes diabéticos tipo 2, Penno et al. describieron que la variabilidad de HbA1c afecta a la albuminuria independientemente de la HbA1c promedio (92) y fue un predictor de macroalbuminuria.

Variabilidad de HbA1c y Neuropatía

Tanto la polineuropatía periférica como la neuropatía autonómica son complicaciones diabéticas frecuentes que surgen en las primeras etapas de la diabetes. Estas complicaciones a menudo permanecen subdiagnosticadas; a veces no se realiza ningún diagnóstico. Incluso en los ensayos clínicos, los puntos finales de la neuropatía no suelen ser incluidos. En parte, esto se debe al componente subjetivo de la evaluación de la percepción sensible o la complicada y dolorosa prueba electromiográfica. Con el creciente interés en la neuropatía autonómica cardíaca (CAN) como complicación potencial que contribuye a la muerte súbita, podemos esperar más datos sobre la variabilidad de la glucosa y la neuropatía en el futuro. Para la revisión actual hemos identificado sólo un estudio de CAN y variabilidad HbA1c en la diabetes tipo 2.

La glucosa como la variabilidad de la HbA1c se estudiaron en 110 pacientes con diabetes tipo 2 en relación con la neuropatía autonómica cardíaca (CAN) (93). La variabilidad de HbA1c se evaluó a partir de SD, SD ajustada y CV de HbA1c de los dos años anteriores. El análisis multivariado mostró una asociación independiente significativa de todos los parámetros de la variabilidad de HbA1c con la presencia de CAN. La variabilidad de la HbA1c se asoció independientemente con la gravedad de la CAN.

Variabilidad de la Glucosa y cambios vasculares

En los pacientes diabéticos de tipo 1 se reportó que la variabilidad de la glucosa (VG) medida por SD, CV o MAGE a partir de 2 semanas de CGM fue mayor en los pacientes con microangiopatía en comparación con los pacientes sin cambios vasculares. Es importante destacar que esta asociación no era aparente cuando VG se derivó de mediciones de glucosa en sangre auto – controlada (SMGB) (Figura 2).

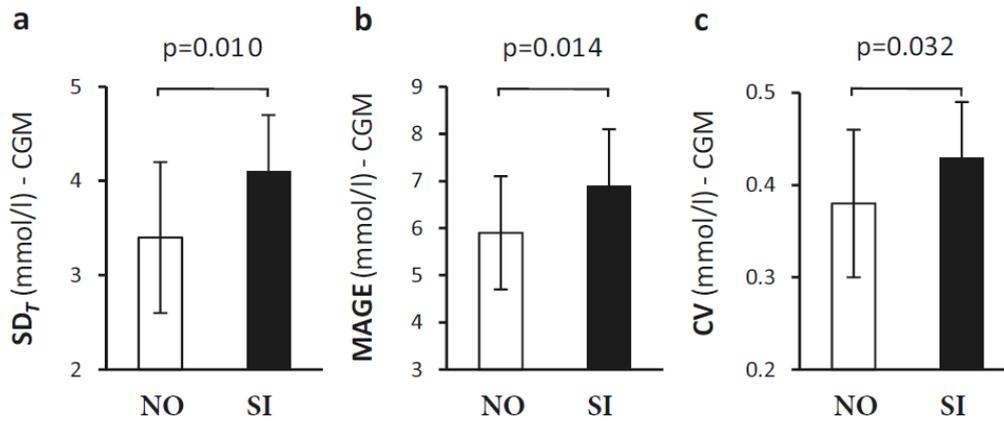


Figura 2. Variabilidad de glucosa en grupos 3 sin complicaciones microvasculares. A: Desviación estándar total (SDT). B: Amplitud media de la excursión de glucosa (MAGE). C: Coeficiente de Variación (CV). Barras blancas = No hay complicaciones microvasculares; Barras negras = complicación microvascular.

Retinopatía

En la diabetes tipo 1 el análisis DCCT mostró, aunque el tratamiento intensivo en pacientes con diabetes tipo 1 redujo el riesgo de progresión de la retinopatía diabética en 73% en comparación con el tratamiento estándar, los altos niveles de HbA1C y la diabetes de larga data explicaron que sólo el 11% riesgo de retinopatía(94) , lo que se significa que los factores independientes de la HbA1C debería presumiblemente explicar el 89% restante. Kilpatrick et al. no informó asociación de la DCCT de la retinopatía con variabilidad de glucosa a corto plazo, calculando a partir de perfiles de glucosa de 5 a 7 puntos tomados cada 3 meses (89).

En la diabetes tipo 2 la variabilidad de la glucosa plasmática en ayunas (FPG) fue un predictor de la retinopatía en pacientes diabéticos tipo 2 en el estudio de Gimeno - Orna et al(95) Mientras que en el estudio VERONA, no se observó asociación de FPG variabilidad con el inicio de la progresión de la retinopatía(96), sin embargo, dos estudios japoneses de la misma clínica confirman la asociación entre la variabilidad de la FPG y la

retinopatía no proliferativa y proliferativa en pacientes diabéticos tipo 2(97) (98).

2.3 Definiciones conceptuales

Diabetes tipo 2: Es un trastorno metabólico caracterizado por hiperglicemia (nivel alto de glucosa en la sangre) en el contexto de resistencia a la insulina y falta relativa de insulina; a diferencia de la diabetes mellitus tipo 1, en la que existe una carencia absoluta de insulina debido a la destrucción de los islotes pancreáticos.

Inhibidor del activador del plasminógeno -1 (PAI -1): es el principal inhibidor del activador tisular del plasminógeno (t-PA) y la uroquinasa (uPA), los activadores del plasminógeno y por lo tanto de la fibrinólisis. Es una serpina, las serpinas son una superfamilia de proteínas con estructuras similares, se identificaron por su inhibición de proteasa y se pueden encontrar en todos los reinos. El acrónimo serpina fue establecido porque las primeras serpinas en ser identificadas actuaban como quimotripsina serina proteasa.

Hemoglobina glicosilada: la hemoglobina glicosilada (o glucosilada) es una heteroproteína de la sangre que resulta de la unión de la hemoglobina (Hb) con glúcidos unidos a cadenas carbonadas con funciones ácidas en el carbono 3 y el 4. Existen la hemoglobina glicosilada HbA1 y la HbA1c que es más estable.

2.4 Bases epistémicas

Este estudio se basa en el paradigma positivista de la ciencias, y las hipótesis son contrastadas en un modelo probabilístico que

decidirán su condición de conocimiento válido. Según el positivista lógico Hans Reichenbach, la demostración de las hipótesis se evalúan en el “contexto de justificación”, que intentar reconstruir los procesos del pensamiento como deberían de suceder en sistema ordenado y compararlo con la evidencia empírica(99).

CAPÍTULO III

MARCO METODOLÓGICO

3.1 Tipo de investigación

Es correlacional porque evaluó la relación inhibidor activador del plasminógeno

-1 en los pacientes diabéticos tipo 2 según los niveles de HbA1c. (100)

1. Según el tiempo de estudio:

Prospectivo, porque el estudio se efectuó de julio del 2015 a junio del 2016 y la recolección de datos se realizó a partir de fuentes primarias.

2. Según participación del investigador:

Observacional, porque la investigación se realizó sin aplicar un tratamiento previo a los pacientes, la medición de las variables se realizó tal como ocurren.

3. Según la cantidad de medición de variables:

Corte transversal, porque las mediciones que se aplicaron a la muestra se realizaron por única vez.

4. Según el tipo de variables a estudiar

Analítica, porque las variables que se estudiaron son PAI, tPA, fibrinógeno, homocisteína y HbA1C en pacientes diabéticos tipo 2, se buscó la relación entre ellas.

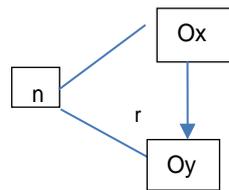
5. Según el paradigma de investigación

Es cuantitativa porque las variables fueron susceptibles de medición objetiva.

6. Según el tipo de ciencia, será aplicada porque nos permitió precisar el uso y aplicabilidad de PAI – 1 como criterio para tratamiento en los pacientes con diabetes tipo 2.

3.2 Diseño y esquema de la investigación

No experimental Diseños transversales. Descriptivo, relacional



= análisis de la variable independiente PAI -1

= relación unidireccional de las variables

= análisis de la variable dependiente HbA1c

3.3 Población y Muestra

Se tomó la población histórica de 1215 pacientes de 18 años o más, con diagnóstico de DM tipo 2 procedentes del consultorio externo del servicio de endocrinología, se realizó los siguientes marcadores plasmáticos: PAI -1, tPA, Fibrinógeno y homocisteína. La condición de diabetes mellitus tipo 2 se evaluó con HbA1c, considerándose a un paciente no controlado cuando los valores de HbA1c $\geq 5,9\%$. Todos los pacientes firmaron su consentimiento informado, un detallado cuestionario fue usado para coleccionar la información de filiación, enfermedad actual, antecedentes personales, historia familiar, factores de estilo de vida (tabaquismo y actividad física), pruebas de laboratorio y diagnóstico definitivo.

1. Criterios de inclusión: Se incluyeron por tanto aquellos pacientes, que en el momento de la realización del estudio cumplían los siguientes criterios:

- Edad \geq 18 años con diagnóstico de DM tipo 2
- Referidos del consultorio externo de Endocrinología, para realización de los siguientes marcadores plasmáticos: Dosaje de PAI -1, Fibrinógeno, homocisteína y HbA1c.
- Consentimiento informado del paciente para participar del estudio y la realización de marcadores.

2. Criterios de exclusión:

Se excluyeron a aquellos pacientes que presenten: edad menor a 18 años, DM tipo 1, gestantes, trombofilia congénita y adquirida, hiperhomocisteinemia adquirida, pacientes anticoagulados (con warfarina o heparina), infarto agudo de miocardio, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda aguda, ovario poliquístico, accidente cerebro vascular, pacientes geriátricos, hígado graso, síndrome antifosfolipídico, cáncer.

3. Muestra:

Se realizó un muestreo probabilístico, en el periodo de estudio entre Julio del 2015 a Junio del 2016, la estimación del tamaño de la muestra se realizó para la frecuencia del 50% que asegura la máxima variabilidad de las frecuencia de los marcadores de daño endotelio evaluados, con un nivel de confianza del 95% y un error tolerado de 2,7%, determinándose un tamaño muestral de 632 pacientes diabéticos tipo 2, fueron seleccionados proporcionalmente cada mes de manera aleatoria. Según la fórmula de tamaño muestra, $Z=1,96$; $p=0,50$; $q =0,5$ y $E= 0,027$. Dado que existen puntos de cortes del PAI -1 según grupos de síndrome específicos como señala (101) es que se tomó el valor máximo de

proporción 0,5 como sugiere Armitage (102).

$$n = \frac{z^2_{\alpha} p q}{E^2}$$

$$n_f = \frac{n}{1 + \frac{n}{N}}$$

$$N = 632$$

3.4 Instrumento de recolección de datos

El instrumento de recolección de datos se genera de en las siguientes procesos:

1. Condiciones del paciente para extracción de la muestra

Los pacientes acudieron en ayunas de 12 horas, se obtuvo sangre venosa extraída del brazo no dominante, de acuerdo los procedimientos de rutina.

2. Obtención de la muestra de Laboratorio:

En un tubo con solución de citrato de sodio 0,109 M 1vol. de citrato en 9 vol. de sangre. (Becton Dickinson), Centrifugación: se centrifugó durante 15 minutos por 3000 g, a una temperatura cerca de 4°C, conservación del plasma pobre en plaquetas a -20°C, descongelar a 37°C durante 15 minutos antes de procesar.

3. Descripción del equipo empleado

El PAI -1 y tPA fueron medidos por el método Gold Estándar para esta prueba (ELISA Asserachrom - Stago, France), usando procedimientos estandarizados.(103) Homocisteína plasmática fue medida por el método de Inmunoensayo automatizado (Hemosil - instrumentation laboratory- ACL- Elite/Elite Pro), Fibrinógeno (método de Clauss), La determinación de Hemoglobina A1c (HbA1c) se basó en el método de inmuno ensayo turbidimetrico de inhibición (TINIA) para sangre completa hemolisada. (COBAS- ROCHE) (104) basados en los criterios diagnósticos de ADA para diabetes mellitus, los pacientes fueron clasificados en 2 grupos : i) pacientes con niveles de HbA1c elevada (mayor o igual de 5,9 %), ii) pacientes con niveles de HbA1c por debajo de 5,9% fueron clasificados como normales.

3.5 Técnicas de recojo, procesamiento y presentación de datos

Técnica de recojo

3.5.1 Técnicas de recojo

Los datos se recogieron mediante una ficha de recolección de datos (Anexo 2), la ficha consta de las siguientes partes:

1. Título de investigación
2. Objetivo
3. Responsable de llenar la ficha: será llenada por el investigador
4. Instrucciones: la ficha llenada con información de la historia clínica del paciente con DM tipo 2, marcada y llenada con letra legible a fin que la información sea comprensible.
5. Filiación del Paciente

6. Enfermedad actual
7. Antecedentes personales
8. Historia familiar
9. Estilo de vida (tabaquismo y actividad física)
10. Marcadores (PAI -1, tPA, Fg, Homocisteina plasmática y HbA1c)
11. Diagnóstico definitivo

Validación del instrumento de recolección de datos

La validez del cuestionario de colección de datos se realiza con un juicio de expertos de validez de contenido a quienes se les solicitó emitieran calificaciones sobre cada indicador en una escala de respuesta de 0 a 100 puntos. Los investigadores emitieron su opinión favorable y las sugerencias para ajustar el contenido de estos instrumentos. Se obtuvo una correlación alta 0,82 en las evaluaciones de los jueces, por lo tanto el instrumento es válido a nivel de contenido.

Validación de expertos para el instrumento

Juez	Nombres	Instrumento de datos	
		Puntaje Obtenido	Puntaje subjetivo total
1	Mg. Wilmer Fuentes Neira	75	80
2	Dra. Rosa Perez Sigvas	75	79
3	Dr. Hernan Matta Solis	93	95
4	Mg. Gonzalo Cardenas Ruiz	80	83
5	Mg. Juan Carlos Caicho Morales	87	90
6	Mg. Miguel Pereira Aragón	85	95
7	Mg. Sergio Albizuri Pastor	90	92
8	Mg. Roxana Gamarro Lazo	94	100
9	Mg. Juan Zubieta Cabanillas	90	100
10	Mg. Ruben Javier Tovar	84	95
	Coef. Pearson	0,82	

Se tomó una prueba piloto con 30 pacientes, los datos presentaron un alfa de Cronbach de 0,73 lo que indica su confiabilidad es aceptable. A partir de las varianzas, el alfa de Cronbach se calcula así:

$$\alpha = \left[\frac{k}{k-1} \right] \left[1 - \frac{\sum_{i=1}^k S_i^2}{S_t^2} \right]$$

3.5.2 Procesamiento de datos

Se procesó la información con el paquete SPSS 22 y el ingreso de datos se realizó en una hoja Excel con celdas validadas.

3.5.3 Presentación de datos

Se empleó el paquete, SPSS 21® de IBM y R statistic versión 3.0.2, las variables cualitativas se expresan como frecuencia y porcentaje, las variables cuantitativas con promedios, errores estándar, las estimaciones puntuales de los Odds ratio se acompañan con intervalos de confianza al 95%. Se empleó el análisis de correlación de Pearson, se tolera un error tipo I de 0.05 para los test estadísticos, aplicamos análisis de conglomerados en las variables de mayor correlación (102).

3.6 Consideraciones éticas

El protocolo se aprobó por el Comité de Ética e Investigación del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen - EsSalud, los participantes fueron informados y posterior a su aceptación firmaron un consentimiento

informado, el cual está de acuerdo con la Declaración de Helsinki: Principio de la proporcionalidad entre riesgos predecibles y beneficios posibles, respeto a los derechos del sujeto, prevaleciendo su interés por sobre los de la ciencia y la sociedad, consentimiento informado y respeto por la libertad del individuo, en el Reporte Belmont: Respeto por las Personas, Beneficencia, y Justicia, en las Pautas CIOMS: “los principios éticos que deben regir la ejecución de la investigación en seres humanos especialmente en los países en desarrollo”(105). La confidencialidad de los datos y manejo de información siguen los estándares internacionales de Buenas prácticas clínicas(106).

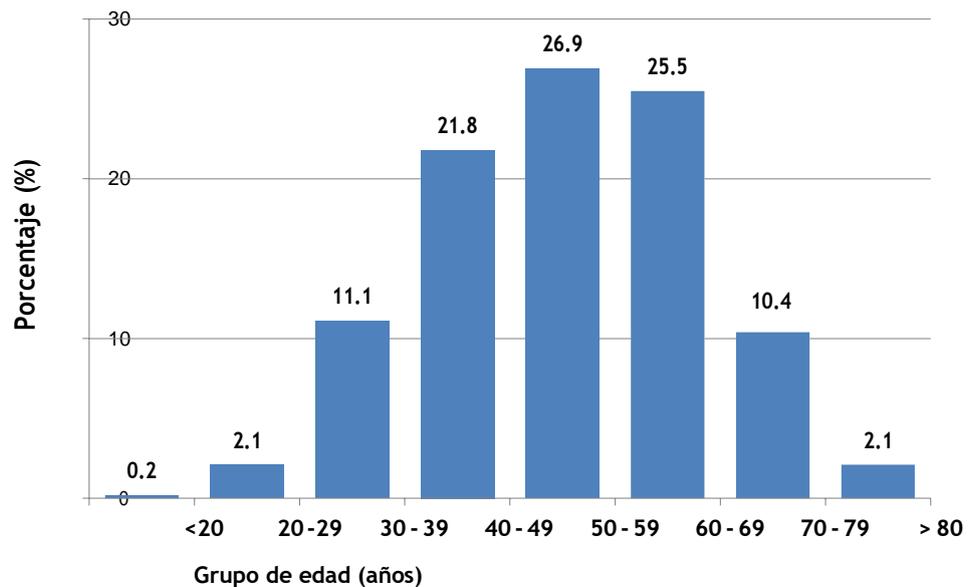
CAPÍTULO IV

RESULTADOS

Tabla 1. Distribución según grupo de edad de pacientes diabéticos tipo 2.

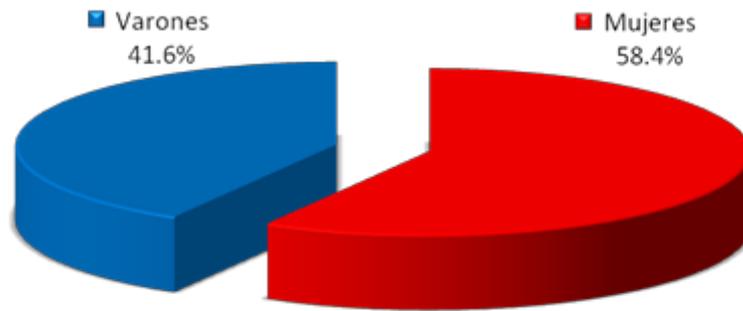
Grupo de Edad	Varones (n=263)		Mujeres (n=369)		Total (n=632)	
	n	%	n	%	n	%
<20	1	0,4	0	0,0	1	0,2
20 -29	7	2,7	6	1,6	13	2,1
30 - 39	33	12,5	37	10,0	70	11,1
40 - 49	55	20,9	83	22,5	138	21,8
50 - 59	65	24,7	105	28,5	170	26,9
60 - 69	65	24,7	96	26,0	161	25,5
70 - 79	32	12,2	34	9,2	66	10,4
> 80	5	1,9	8	2,2	13	2,1
Edad	Promedio	D.E.	Promedio	D.E.	Promedio	D.E.
	54,6	13,2	54,8	12,3	54,7	12,7

Fuente: Elaboración propia. D.E.= desviación estándar.



Gráfica 1a. Distribución según grupo de edad de pacientes diabéticos tipo 2.

Fuente: Elaboración propia.



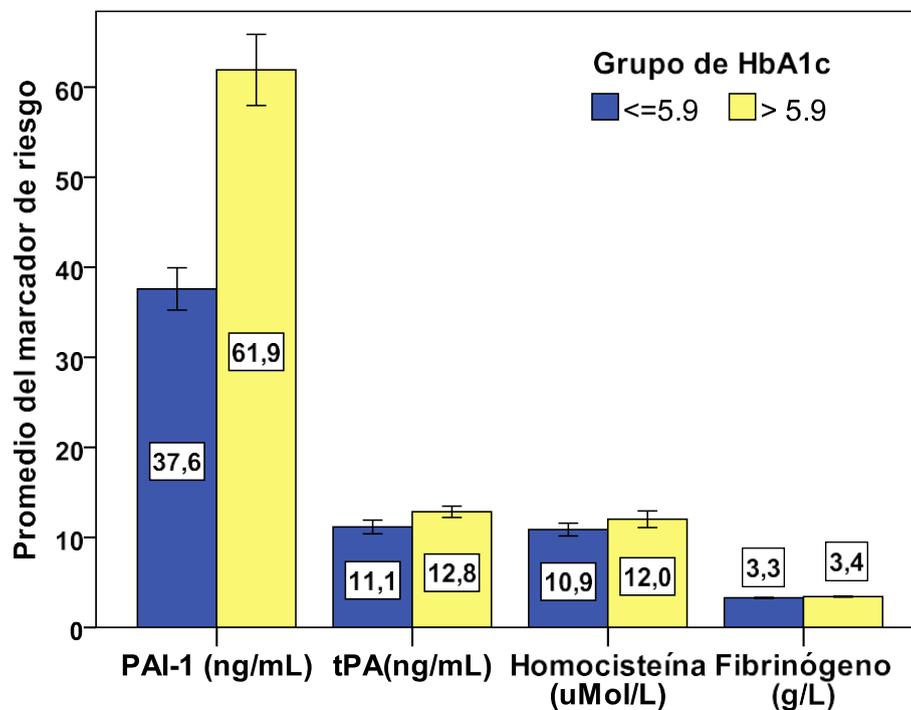
Gráfica1b. Distribución según sexo de pacientes diabéticos tipo 2.
Fuente: Elaboración propia.

Participaron 632 pacientes de los cuales las mujeres representaron el 58,4% y los varones el 41,6% de la muestra, con edades comprendidas entre 18 – 88 años, con un promedio de edad de 54,7 y desviación estándar de 12,7 años, según grupo de edad el 13,4% tuvo edades menores a 40 años, entre 40 a 49 años el 21,8%, entre 50 a 59 años el 26,9%, entre 60 a 69 años el 25,5%, entre 70 a 79 años el 10,4% y mayores 80 años el 2,1%.(tabla 1, gráfica 1a,1b)

Tabla 2. Promedios de los marcadores plasmáticos según niveles de HbA1c en pacientes diabéticos tipo 2.

	HbA1c Normal (≤ 5.9) n = 366		HbA1c Elevado (> 5.9) n = 266		Total		Valor p*
	Promedio	EE	Promedio	EE	Promedio	EE	
PAI -1 (ng/mL)	37,6	1,2	61,9	2,0	47,8	1,2	<0,001
tPA (ng/mL)	11,2	0,4	12,8	0,3	11,9	0,3	0,198
Fibrinogeno (g/L)	3,3	0,0	3,4	0,0	3,3	0,0	0,008
Homocisteína (uMol/L)	10,9	0,4	12,0	0,5	11,3	0,3	0,177

Fuente: Elaboración propia. *Según prueba T de Student.



Gráfica 2. Promedios de los marcadores plasmáticos según control de la HbA1c en pacientes diabéticos tipo 2.

Fuente: Elaboración propia.

Análisis

Para responder la hipótesis general se determinó el nivel promedio del inhibidor activador del plasminógeno- 1 en pacientes diabéticos tipo 2 según los niveles de HbA1c - Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen - EsSalud – 2016.

Interpretación

Con un alfa de 0,05 y los resultados presentados en la tabla 2 y gráfica 2, con el estadístico T de Student se rechaza la hipótesis nula, dado que el valor $p < 0,001$; por lo tanto se acepta la hipótesis de investigación, que señala que el inhibidor del activador del plasminógeno tipo -1 se encuentra elevado en los pacientes diabéticos tipo 2 según los niveles de HbA1c elevados.

Tabla 3. Frecuencias de los marcadores plasmáticos según los niveles HbA1c en pacientes diabéticos tipo 2.[†]

	Grupo HbA1c Normal n = 366		Grupo HbA1c elevada n = 266		Odds Ratio (IC95%: Limite inferior- Limite superior)
	(%)	E.E.	(%)	E.E.	
PAI -1 elevado	40,4	2,6	74,4	2,7	3,9(2,78 – 5,69)
Fibrinógeno elevado	15,6	1,9	25,2	2,7	1,6(1,06 - 2,54)
tPA elevado	29,2	2,4	43,6	3,0	1,5(1,03 - 2,11)
Homocisteina elevado	17,5	2,0	22,2	2,6	0,8(0,51 - 1,23)

Fuente: Elaboración propia. †: Odds ratio obtenido por regresión logística.

Análisis

Para responder la hipótesis específica 1 se precisó la frecuencia de la elevación del inhibidor del Activador del Plasminógeno tipo -1 en pacientes diabéticos tipo 2 según los niveles HbA1c.

Interpretación

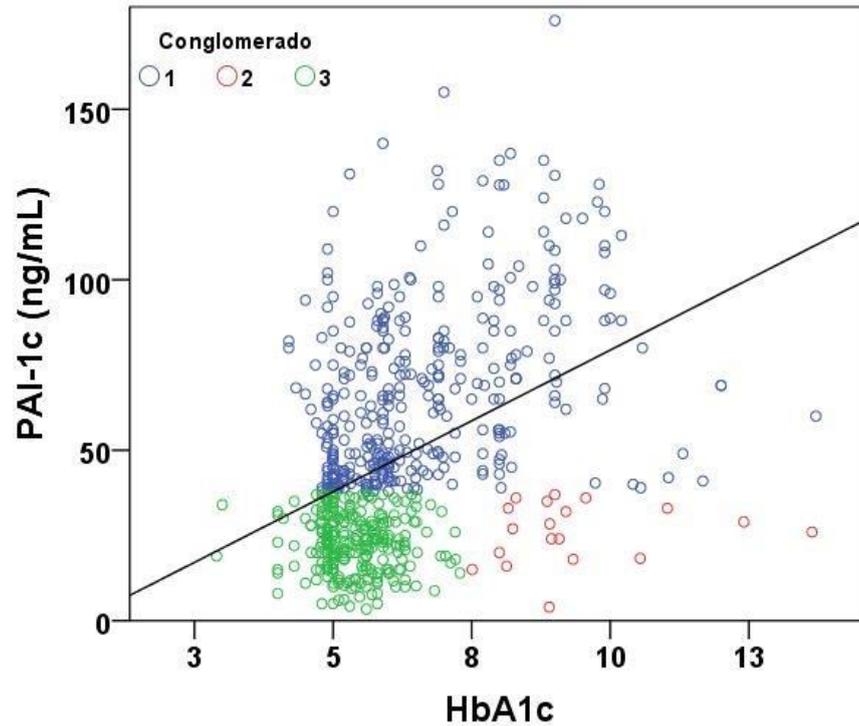
Con un alfa de 0,05 y los resultados presentados en la tabla 3, el 74,4% tiene el PAI -1 elevado en pacientes diabéticos tipo 2 con HbA 1c elevada, representando un odds ratio de 3,9 más riesgo en la frecuencia PAI elevado, es decir, si un paciente tiene la hemoglobina glicosilada alta prácticamente tiene cuatro veces más probabilidad de presentar un PAI -1 elevado en comparación con los pacientes con HbA1c Normal. Según el intervalo de confianza al 95% del OR (2,78 – 5,69), siendo mayor de uno, probado con el test de Wald, se obtuvo un valor p menor de 0,05; por lo tanto rechazamos la hipótesis nula y se acepta la hipótesis de investigación que los niveles elevados del inhibidor del Activador del Plasminógeno

-1 se relacionan con los niveles elevados de HbA1c en pacientes diabéticos tipo 2.

Tabla 4. Correlación de los valores del Inhibidor del Activador del Plasminógeno tipo -1 con la HbA1c en pacientes diabéticos tipo 2.

		HbA1c	tPA (ng/mL)	Fibrínogeno (g/L)	Homocisteína (uMol/L)
PAI -1 (ng/mL)	R Pearson	0,429	0,233	0,139	0,265
	valor p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Fuente: Elaboración propia.



Gráfica 4. Correlación de los valores del Inhibidor del Activador del Plasminógeno tipo -1 con la HbA1c en pacientes diabéticos tipo 2.¥

Fuente: Elaboración propia. R de Pearson = 0,429, p valor<0,001; la línea diagonal representa la tendencia de la regresión lineal.

Análisis

Para responder la hipótesis específicas 2 se determinó la correlación de los valores del Inhibidor del Activador del Plasminógeno tipo -1 con la HbA1c en pacientes diabéticos tipo 2.

Interpretación

Con un alfa de 0,05 y la correlación presentada en la tabla 4, con el estadístico T

de Student se rechaza la hipótesis nula según el valor $p(r=0,429, p<0,001)$, es decir, el PAI -1 correlaciona positivamente y significativamente con el HbA1c.

Adicionalmente el PAI -1 correlaciona positivamente con el tPA ($r=0,23, p<0,001$), fibrinógeno ($r=0,14, p<0,001$) y homocisteína($r=0,265, p<0,001$).

(Tabla 4) Además, se procedió a realizar un análisis exploratorio de conglomerados entre el PAI -1 y HbA1c, identificándose 3 conglomerados de relevancia clínica; presentamos sus valores en el diagrama de dispersión en la gráfica 4, observando que el conglomerado "1" representa a pacientes ($n=346$) con altos niveles de PAI - 1 y valores ascendentes de HbA1c.

Análisis

Para probar la hipótesis específica 3 se halló la frecuencia de la elevación del tPA, fibrinógeno y homocisteína con los niveles HbA1c en pacientes diabéticos

tipo 2. Interpretación

Con un alfa de 0,05 y los resultados presentados en la tabla 3, hallamos que la frecuencia del tPA elevado es 1,5 (OR) veces más frecuente y el fibrinógeno elevado 1,6 (OR) veces más frecuente en los pacientes diabéticos tipo 2 no controlados, estos odd ratio con el test de Wald, presentaron un valor p menor de 0,05 se rechaza la hipótesis nula y se acepta la hipótesis de investigación que señala que los niveles elevados tPA y fibrinógeno se relacionan con los niveles elevados de HbA1c en pacientes diabéticos tipo 2. La homocisteína no tuvo valor significativo (valor $p >0,05$) según los niveles de HbA1c no se pudo rechazar la hipótesis nula.

Análisis

Para probar la hipótesis específicas 4 se estableció el promedio de tPA, fibrinógeno y homocisteína según los niveles de HbA1c en pacientes diabéticos tipo 2.

Interpretación

Con un alfa de 0,05 y los resultados presentados en la tabla 2; aplicando el estadístico T de Student se encontró que los niveles plasmáticos promedio de tPA, homocisteína no tuvieron diferencias significativas con los niveles de HbA1c. También con el estadístico de T de Student se rechaza la hipótesis nula por lo tanto existen diferencias de promedios de fibrinógeno según los niveles de HbA1c en pacientes diabéticos tipo 2, dado que el valor p es igual a 0,008; los promedios con sus intervalos de confianza se presentan en la gráfica 2.

CAPÍTULO V

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En nuestro estudio encontramos que el grupo de pacientes diabéticos tipo 2 no controlados (HbA1c >5,9%) tienen un promedio más alto de PAI -1 en relación al grupo de diabéticos controlados (HbA1c ≤5,9%), lo cual nos hace inferir que el PAI tipo -1 es sensible con cambios en los niveles de glicemia, y analizando en pacientes diabéticos tipo 2 no controlados tienen 3,9 veces más riesgo de presentar niveles elevados de PAI -1 entre otras asociaciones. Cuando analizamos como variables cuantitativas los valores PAI -1 y HbA1c encontramos un coeficiente de correlación de Pearson positivo y significativo, además de correlacionar con marcadores como tPA, fibrinógeno y homocisteína. Según Festa A et al(29), en los individuos sanos o no diabéticos, la progresión de los niveles de PAI -1 en el tiempo se asoció con la incidencia de diabetes mellitus tipo 2 ,después de ajustar los datos demográficos, tabaquismo y los niveles basales de PAI -1. Esta asociación es independiente de los factores de riesgo comunes para la diabetes, como el índice de masa corporal y resistencia a la insulina. Tanto los niveles de fibrinógeno y PAI -1 están elevados en sujetos prediabéticos; sin embargo, sólo los niveles de PAI -1 aumentan con los niveles crecientes de HbA1c y el desarrollo de la diabetes, nuestros resultados guardan coherencia con estos hallazgos.

Los estudios de corte transversal de Festa y Juhan-Vague han mostrado una relación entre el PAI -1 con la insulina y proinsulina en ayunas(12), con componentes del síndrome de resistencia a la insulina, incluyendo la obesidad(34), resistencia a la insulina como medida directa(107), guardando relación con hallazgos encontrados. Otros estudios anteriores también han

mostrado una relación de la incidencia de diabetes con el aumento de niveles de PAI -1, factor VIII de la coagulación y fibrinógeno. (2)(108). Además, D'Agostino en el estudio longitudinal IRAS (Insulin Resistance Atherosclerosis Study) ha demostrado que la relación de PAI -1 con la incidencia de diabetes fue independiente de los factores de riesgo comunes para diabetes . En esta investigación, se valoraron 7 niveles basales de PAI -1, FIB y PCR en relación con la incidencia de diabetes. Nuestro estudio, tiene la limitación de ser transversal, sin embargo ,los hallazgos son suficientes para demostrar que los pacientes diabéticos tipo 2 no controlados tienen un trastorno del perfil fibrinolítico, proinflamatorio y procoagulante, como lo demuestran los niveles elevados de PAI -1, fibrinógeno y otras proteínas inflamatorias.

Estos hallazgos tiene dos implicancias importantes, en primer lugar, desde una perspectiva fisiopatológica, añade a nuestro conocimiento, la contribución de la inflamación en el desarrollo de la diabetes. En segundo lugar, desde una perspectiva clínica, permite plantear que las terapias dirigidas a reducir los niveles plasmáticos de PAI -1 pueden disminuir las complicaciones e incidencia de diabetes mellitus tipo 2. Sin embargo, esto debe ser corroborado con los resultados de ensayos controlados y aleatorizados.

En nuestro estudio, además de determinar la relación de los niveles de PAI -1 según los niveles de HbA1c elevada, encontramos una correlación positiva con el tPA y fibrinógeno. Juhan-Vague y Lyon C, señalan que el PAI -1 como una proteína de fase aguda (definida como aquella cuya concentración plasmática aumenta / disminuye al menos en un 25% durante los trastornos inflamatorios), los niveles elevados de PAI -1 se interpretan en la práctica médica comúnmente como indicativos de fibrinólisis, en lugar de interpretarse como la existencia de un

proceso inflamatorio; (34) (109) las proteínas clásicas de fase aguda, son la PCR y fibrinógeno, pero en oposición a PAI -1, parecen seguir vías distintas con respecto a la fisiopatología de la diabetes(2). Devaraj S, demuestra una estrecha interrelación de la PCR y el PAI -1 ,que ha sido confirmada experimentalmente en un estudio, mostrando que la PCR produce un aumento dosis - dependiente del tiempo en la expresión de PAI -1 en células endoteliales aórticas humanas (110).

A la luz de los hallazgos queda por responder ¿Cómo podría explicarse la relación del PAI -1 en la progresión de la diabetes? En primer lugar, puede atribuirse a factor genético subyacente tanto en la expresión del PAI -1 como el riesgo de diabetes tipo 2. En segundo lugar el PAI -1 podría estar causalmente involucrado en la fisiopatología de la diabetes tipo 2; finalmente, se han identificado varios factores que afectan tanto la expresión de PAI -1 como la incidencia de diabetes tipo 2 (como el peso corporal, resistencia a la insulina, glucocorticoides, triglicéridos y ácidos grasos libres) ; lo cual sugiere que altos niveles de PAI -1 podrían representar un marcador de daño vascular , del proceso de enfermedad subyacente. Por ejemplo, estudios experimentales han demostrado que la glucosa (así como la insulina) regulan la expresión del gen PAI -1. (109) (111), Esta observación sugiere que el aumento de la glucemia, (en los sujetos que pasan de tolerancia normal a la glucosa a intolerancia o de intolerancia a diabetes) podría promover la expresión génica de PAI -1 y dar lugar a elevación de niveles plasmáticos de PAI -1 circulantes.

En resumen, los hallazgos del presente estudio amplían el conocimiento actual sobre el PAI -1 plasmático y su relación con la fisiopatología de la diabetes tipo 2; el PAI -1 como marcador plasmático no sólo ayuda a monitorear al paciente y tenerlo más controlado, sino que implica poder evaluar el éxito de intervenciones

en dieta y estilos de vida, así poder lograr una mejor calidad de vida en general y menor costo asociado a las complicaciones de la diabetes mellitus tipo 2 no controlada. Por último, las evidencias indicarían que un aumento de los niveles plasmáticos de PAI -1 en pacientes diabéticos tipo 2 conduce a un riesgo marcado de enfermedad coronaria.

Por lo tanto, se acepta la hipótesis alternativa que el inhibidor del activador del plasminógeno- 1 se encuentra elevado en los pacientes diabéticos tipo 2 según los niveles de HbA1c elevados.

CONCLUSIONES

Se concluye que los niveles promedio del inhibidor activador del plasminógeno- 1 son mayores en los pacientes diabéticos tipo 2 no controlados (HbA1c > 5.9%) del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen - EsSalud – 2016.

- a) La frecuencia de la elevación del inhibidor del activador del plasminógeno tipo -1 es más alta en los pacientes diabéticos tipo 2 no controlados según los niveles HbA1c.
- b) Existe una correlación directa y significativa entre los valores del inhibidor del activador del plasminógeno tipo -1 con la HbA1c en pacientes diabéticos tipo 2.
- c) La frecuencia de elevación de fibrinógeno y tPA es más alta en los pacientes diabéticos tipo 2 no controlados, en cambio la homocisteína plasmática es similar en pacientes diabéticos tipo 2 no controlados y controlados.
- d) El nivel promedio de fibrinógeno es mayor en los pacientes diabéticos tipo 2 no controlados (HbA1c > 5.9%), en cambio los niveles promedio de tPA y homocisteína son similares entre grupos según los niveles de HbA1c.
- e) Este estudio nos muestra como el PAI-1 es un instrumento predictor de riesgo elevado de enfermedad cardiovascular y cerebrovascular en pacientes diabéticos tipo 2 no controlados, lo cual nos orienta a cambios terapéuticos con el fin de un adecuado control de la enfermedad metabólica y consecuente reducción en el riesgo de complicaciones vasculares y mortalidad relacionada.

SUGERENCIAS

- a) Nuestro estudio permite evidenciar que se debe incidir en la prevención, diagnóstico oportuno, tratamiento y seguimiento de la población en riesgo, de este modo se disminuiría todos los costos relacionados a la enfermedad y sus complicaciones.
- b) Desarrollar estudios longitudinales, los cuales además de contribuir al monitoreo del paciente diabético tipo 2, permitan establecer puntos de corte y estratificación de riesgo según niveles plasmáticos de PAI -1.
- c) Se debe mejorar y fortalecer la vigilancia de la diabetes mellitus tipo 2 en los Hospitales de primer nivel, para tener un buen control glicémico, consejería nutricional y mejorar la adherencia al tratamiento.
- d) Realizar estudios multicéntricos, teniendo en cuenta la estandarización, Certificación de Calidad y acreditación de los laboratorios, como en nuestro estudio, ya que aseguraría la validez y fiabilidad de los resultados.
- e) Socializar estos resultados, para que se implementen más unidades de Síndrome metabólico, como en nuestro Hospital que realiza un seguimiento longitudinal de los distintos marcadores como PAI -1, tPA, fibrinógeno, homocisteína y función plaquetaria, entre otros.

BIBLIOGRAFÍA

1. Al-Hamodi Z, Ismail IS, Saif-Ali R, Ahmed KA, Muniandy S. Association of plasminogen activator inhibitor-1 and tissue plasminogen activator with type 2 diabetes and metabolic syndrome in Malaysian subjects. *Cardiovasc Diabetol.* 18 de marzo de 2011;10:23.
2. Festa A, D'Agostino R, Tracy RP, Haffner SM, Insulin Resistance Atherosclerosis Study. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes.* abril de 2002;51(4):1131-7.
3. Austin RC, Lentz SR, Werstuck GH. Role of hyperhomocysteinemia in endothelial dysfunction and atherothrombotic disease. *Cell Death Differ.* julio de 2004;11 Suppl 1:S56-64.
4. El Boghdady NA, Badr GA. Evaluation of oxidative stress markers and vascular risk factors in patients with diabetic peripheral neuropathy. *Cell Biochem Funct.* junio de 2012;30(4):328-34.
5. Brazionis L, Rowley K, Itsiopoulos C, Harper CA, O'Dea K. Homocysteine and diabetic retinopathy. *Diabetes Care.* enero de 2008;31(1):50-6.
6. Erem C, Hacıhasanoğlu A, Celik S, Ovali E, Ersöz HO, Ukiñç K, et al. Coagulation and fibrinolysis parameters in type 2 diabetic patients with and without diabetic vascular complications. *Med Princ Pract Int J Kuwait Univ Health Sci Cent.* febrero de 2005;14(1):22-30.
7. Yang Z, Wang J-M, Chen L, Luo C-F, Tang A-L, Tao J. Acute exercise-induced nitric oxide production contributes to upregulation of circulating endothelial progenitor cells in healthy subjects. *J Hum Hypertens.* junio de 2007;21(6):452- 60.
8. Ciszek A, Bermúdez V, Leal E, Bermúdez F, Cano R, Finol F, et al. Inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1) y su relación con la atherosclerosis coronaria [Internet]. *Revista Latinoamericana de*

Hipertensión. 2007 [citado 9 de marzo de 2016]. Disponible en:
<http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=170216972005>

9. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsén B, Lahti K, Nissén M, et al. Cardiovascular Morbidity and Mortality Associated With the Metabolic Syndrome. *Diabetes Care*. Abril de 2001;24(4):683-9.
10. Dominguez LJ, Galioto A, Pineo A, Ferlisi A, Ciaccio M, Putignano E, et al. Age, homocysteine, and oxidative stress: relation to hypertension and type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Nutr*. febrero de 2010;29(1):1-6.
11. Calvo F, Aguillo E, Blasco C, Lorenzo M, Faure E. Diabetes mellitus II. Homocisteina basal y factores asociados. *Av Diabetol*. 2000;16:189-94.
12. Festa A, D'Agostino R, Mykkänen L, Tracy RP, Zaccaro DJ, Hales CN, et al. Relative contribution of insulin and its precursors to fibrinogen and PAI-1 in a large population with different states of glucose tolerance. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. marzo de 1999;19(3):562-8.
13. Gerrits AJ, Koekman CA, van Haeften TW, Akkerman JWN. Platelet tissue factor synthesis in type 2 diabetic patients is resistant to inhibition by insulin. *Diabetes*. junio de 2010;59(6):1487-95.
14. Takazoe K, Ogawa H, Yasue H, Sakamoto T, Soejima H, Miyao Y, et al. Increased plasminogen activator inhibitor activity and diabetes predict subsequent coronary events in patients with angina pectoris. *Ann Med*. abril de 2001;33(3):206-12.
15. Al-Hamodi Z, Saif-Ali R, Ismail IS, Ahmed KA, Muniandy S. Effect of plasminogen activator inhibitor-1 and tissue plasminogen activator polymorphisms on susceptibility to type 2 diabetes in Malaysian subjects. *J Biomed Biotechnol*. 2012;2012:234937.
16. Alessi M-C, Nicaud V, Scroyen I, Lange C, Saut N, Fumeron F, et al. Association of vitronectin and plasminogen activator inhibitor-1 levels with the risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. Results from the D.E.S.I.R. prospective cohort.

Thromb Haemost. septiembre de 2011;106(3):416-22.

17. Sansores CJC, Perera DML, Rodríguez FS. Prevalencia de hiperhomocisteinemia en un grupo de pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 en el estado de Yucatán, México. *Med Interna México*. 2010;26(3):207-12.
18. Zhang T, Pang C, Li N, Zhou E, Zhao K. Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and retinopathy risk in type 2 diabetes: a meta-analysis. *BMC Med*. 2 de enero de 2013;11:1.
19. Sahli D, Eriksson JW, Boman K, Svensson MK. Tissue plasminogen activator (tPA) activity is a novel and early marker of asymptomatic LEAD in type 2 diabetes. *Thromb Res*. marzo de 2009;123(5):701-6.
20. Cárdenas Gamarra G, Hurtado Helard M, Armas Rodríguez V, Balbín Á, Ronald V, Juárez Carbajal R. Prevalencia de hiperhomocisteinemia en pacientes con Diabetes Mellitus tipo dos. *Acta Médica Peru*. octubre de 2010;27(4):264-9.
21. Goldstein M, Leibovitch I, Yeffimov I, Gavendo S, Sela B-A, Loewenstein A. Hyperhomocysteinemia in patients with diabetes mellitus with and without diabetic retinopathy. *Eye Lond Engl*. mayo de 2004;18(5):460-5.
22. Davì G, Gennaro F, Spatola A, Catalano I, Averna M, Montalto G, et al. Thrombin-antithrombin III complexes in type II diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 1 de enero de 1992;6(1):7-11.
23. Figueiredo VN, Godoi FC de S, Martins NS, Quinaglia e Silva JC, Nadruz W, Coelho OR, et al. Diabetes mellitus unawareness is a strong determinant of mortality in patients manifesting myocardial infarction. *Curr Med Res Opin*. noviembre de 2013;29(11):1423-7.
24. Zamora A, Marrugat J. Pronóstico de los pacientes diabéticos con cardiopatía isquémica. *Rev Esp Cardiol*. 1 de julio de 2002;55(07):751-62.
25. Meigs JB, O'donnell CJ, Tofler GH, Benjamin EJ, Fox CS, Lipinska I, et al. Hemostatic markers of endothelial dysfunction and risk of incident type 2 diabetes: the Framingham Offspring Study. *Diabetes*. febrero de

2006;55(2):530-7.

26. Bayomy O, Rao AD, Garg R, Vaidya A, Kotin AR, Reiber B, et al. Plasminogen Activator Inhibitor-1 and Pericardial Fat in Individuals with Type 2 Diabetes Mellitus. *Metab Syndr Relat Disord*. 15 de mayo de 2017;
27. Adly AAM, Elbarbary NS, Ismail EAR, Hassan SR. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) in children and adolescents With Type 1 Diabetes Mellitus: relation to diabetic micro-vascular complications and carotid intima media thickness. *J Diabetes Complications*. 1 de mayo de 2014;28(3):340-7.
28. Brazionis L, Rowley K, Jenkins A, Itsiopoulos C, O'Dea K. Plasminogen activator inhibitor-1 activity in type 2 diabetes: a different relationship with coronary heart disease and diabetic retinopathy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. abril de 2008;28(4):786-91.
29. Festa A, Williams K, Tracy RP, Wagenknecht LE, Haffner SM. Progression of Plasminogen Activator Inhibitor-1 and Fibrinogen Levels in Relation to Incident Type 2 Diabetes. *Circulation*. 4 de noviembre de 2006;113(14):1753-9.
30. Ramos W, López T, Revilla L, More L, Huamaní M, Pozo M. Resultados de la vigilancia epidemiológica de diabetes mellitus en hospitales notificantes del Perú, 2012. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. enero de 2014;31(1):09-15.
31. Bernabé-Ortiz A, Carrillo-Larco RM, Gilman RH, Miele CH, Checkley W, Wells JC, et al. Geographical variation in the progression of type 2 diabetes in Peru: The CRONICAS Cohort Study. *Diabetes Res Clin Pract*. noviembre de 2016;121:135-45.
32. Mishra PK, Tyagi N, Sen U, Joshua IG, Tyagi SC. Synergism in hyperhomocysteinemia and diabetes: role of PPAR gamma and tempol. *Cardiovasc Diabetol*. 2010;9:49.
33. ADA. ADA Diabetes Guidelines CVD Risk Management | NDEI [Internet]. [citado 9 de marzo de 2016]. Disponible en: [http://www.ndei.org/ADA-diabetes-management-guidelines-cardiovascular-disease-CVD-management-lipids- BP.aspx](http://www.ndei.org/ADA-diabetes-management-guidelines-cardiovascular-disease-CVD-management-lipids-BP.aspx)

34. Juhan-Vague I, Alessi M-C, Mavri A, Morange PE. Plasminogen activator inhibitor-1, inflammation, obesity, insulin resistance and vascular risk. *J Thromb Haemost JTH*. julio de 2003;1(7):1575-9.
35. Jankun J, Al-Senaigy A, Skrzypczak-Jankun E. Can inactivators of plasminogen activator inhibitor alleviate the burden of obesity and diabetes? (Review). *Int J Mol Med*. enero de 2012;29(1):3-11.
36. Kahaleh B. Vascular disease in scleroderma: mechanisms of vascular injury. *Rheum Dis Clin North Am*. febrero de 2008;34(1):57-71; vi.
37. Kohler HP, Grant PJ. Plasminogen-activator inhibitor type 1 and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 15 de junio de 2000;342(24):1792-801.
38. Knudsen EC, Seljeflot I, Abdelnoor M, Eritsland J, Mangschau A, Müller C, et al. Elevated levels of PAI-1 activity and t-PA antigen are associated with newly diagnosed abnormal glucose regulation in patients with ST-elevation myocardial infarction. *J Thromb Haemost JTH*. agosto de 2011;9(8):1468-74.
39. Belalcazar LM, Ballantyne CM, Lang W, Haffner SM, Rushing J, Schwenke DC, et al. Metabolic factors, adipose tissue, and plasminogen activator inhibitor-1 levels in type 2 diabetes: findings from the look AHEAD study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. julio de 2011;31(7):1689-95.
40. Xu L, Jiang CQ, Lam TH, Bao B, Cheng KK, Thomas GN. Plasminogen activator inhibitor-1 and HbA1c defined prediabetes: the Guangzhou Biobank Cohort Study-CVD. *Clin Endocrinol (Oxf)*. abril de 2011;74(4):528-31.
41. Lijnen HR. Pleiotropic functions of plasminogen activator inhibitor-1. *J Thromb Haemost JTH*. enero de 2005;3(1):35-45.
42. Enomoto M, Adachi H, Yamagishi S, Takeuchi M, Furuki K, Hino A, et al. Positive association of serum levels of advanced glycation end products with thrombogenic markers in humans. *Metabolism*. julio de 2006;55(7):912-7.
43. Yasar Yildiz S, Kuru P, Toksoy Oner E, Agirbasli M. Functional stability of

plasminogen activator inhibitor-1. *ScientificWorldJournal*. 2014;2014:858293.

44. Olokoba AB, Obateru OA, Olokoba LB. Type 2 Diabetes Mellitus: A Review of Current Trends. *Oman Med J*. julio de 2012;27(4):269-73.
45. Padayatty SJ, Orme S, Zenobi PD, Stickland MH, Belchetz PE, Grant PJ. The effects of insulin-like growth factor-1 on plasminogen activator inhibitor-1 synthesis and secretion: results from in vitro and in vivo studies. *Thromb Haemost*. 20 de diciembre de 1993;70(6):1009-13.
46. Fallow GD, Singh J. The prevalence, type and severity of cardiovascular disease in diabetic and non-diabetic patients: a matched-paired retrospective analysis using coronary angiography as the diagnostic tool. *Mol Cell Biochem*. junio de 2004;261(1-2):263-9.
47. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 18 de julio de 2001;286(3):327-34.
48. Kaur S, Singh P, Indu V, Singla G. Fibrinogen, Lp(a), Microalbuminuria and Left Ventricular Mass Index: Cardiovascular Disease Risk factors in Diabetes. *Indian J Clin Biochem*. enero de 2012;27(1):94-6.
49. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 21 de septiembre de 2004;141(6):421-31.
50. Narayan KM, Hoskin M, Kozak D, Kriska AM, Hanson RL, Pettitt DJ, et al. Randomized clinical trial of lifestyle interventions in Pima Indians: a pilot study. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. enero de 1998;15(1):66-72.
51. Nathan DM, McGee P, Steffes MW, Lachin JM, DCCT/EDIC Research Group. Relationship of glycated albumin to blood glucose and HbA1c values and to retinopathy, nephropathy, and cardiovascular outcomes in the DCCT/EDIC study. *Diabetes*. enero de 2014;63(1):282-90.
52. Saisho Y. Glycemic Variability and Oxidative Stress: A Link between Diabetes and Cardiovascular Disease? *Int J Mol Sci*. 13 de octubre de

2014;15(10):18381-406.

53. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*. junio de 2005;54(6):1615-25.
54. El-Osta A, Brasacchio D, Yao D, Poci A, Jones PL, Roeder RG, et al. Transient high glucose causes persistent epigenetic changes and altered gene expression during subsequent normoglycemia. *J Exp Med*. 29 de septiembre de 2008;205(10):2409-17.
55. Salisbury D, Bronas U. Reactive oxygen and nitrogen species: impact on endothelial dysfunction. *Nurs Res*. febrero de 2015;64(1):53-66.
56. Wang L, Wang J, Fang J, Zhou H, Liu X, Su SB. High glucose induces and activates Toll-like receptor 4 in endothelial cells of diabetic retinopathy. *Diabetol Metab Syndr* [Internet]. 13 de octubre de 2015 [citado 29 de julio de 2017];7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4604707/>
57. De Nigris V, Pujadas G, La Sala L, Testa R, Genovese S, Ceriello A. Short-term high glucose exposure impairs insulin signaling in endothelial cells. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 22 de agosto de 2015 [citado 30 de julio de 2017];14. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4546318/>
58. Monnier L, Mas E, Ginet C, Michel F, Villon L, Cristol J-P, et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA*. 12 de abril de 2006;295(14):1681-7.
59. Zhang X-G, Zhang Y-Q, Zhao D-K, Wu J-X, Zhao J, Jiao X-M, et al. Relationship between blood glucose fluctuation and macrovascular endothelial dysfunction in type 2 diabetic patients with coronary heart disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(23):3593-600.
60. Ceriello A, Esposito K, Piconi L, Ihnat MA, Thorpe JE, Testa R, et al. Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients. *Diabetes*. mayo de 2008;57(5):1349-54.

61. Schisano B, Tripathi G, McGee K, McTernan PG, Ceriello A. Glucose oscillations, more than constant high glucose, induce p53 activation and a metabolic memory in human endothelial cells. *Diabetologia*. mayo de 2011;54(5):1219-26.
62. Peña AS, Couper JJ, Harrington J, Gent R, Fairchild J, Tham E, et al. Hypoglycemia, but not glucose variability, relates to vascular function in children with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. junio de 2012;14(6):457- 62.
63. Ceriello A, Novials A, Ortega E, Pujadas G, La Sala L, Testa R, et al. Hyperglycemia following recovery from hypoglycemia worsens endothelial damage and thrombosis activation in type 1 diabetes and in healthy controls. *Nutr Metab Cardiovasc Dis NMCD*. febrero de 2014;24(2):116-23.
64. Kumar B, Kowluru A, Kowluru RA. Lipotoxicity augments glucotoxicity-induced mitochondrial damage in the development of diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. mayo de 2015;56(5):2985-92.
65. Yang HK, Kang B, Lee S-H, Yoon K-H, Hwang B-H, Chang K, et al. Association between hemoglobin A1c variability and subclinical coronary atherosclerosis in subjects with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 1 de agosto de 2015;29(6):776-82.
66. Chang C, Chuang L. Glycated hemoglobin variability and retinopathy progression in type 1 diabetes: Is month-to-month instability a better predictor? *J Diabetes Investig*. 23 de marzo de 2014;5(2):149-52.
67. Cheng D, Fei Y, Liu Y, Li J, Xue Q, Wang X, et al. HbA1C Variability and the Risk of Renal Status Progression in Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *PLOS ONE*. dic de 2014;9(12):e115509.
68. Kohnert K-D, Heinke P, Vogt L, Salzsieder E. Utility of different glycemic control metrics for optimizing management of diabetes. *World J Diabetes*. 15 de febrero de 2015;6(1):17-29.
69. Service FJ. Glucose Variability. *Diabetes*. mayo de 2013;62(5):1398-404.
70. Saisho Y, Tanaka C, Tanaka K, Roberts R, Abe T, Tanaka M, et al.

Relationships among different glycemic variability indices obtained by continuous glucose monitoring. *Prim Care Diabetes*. agosto de 2015;9(4):290-6.

71. Fabris C, Facchinetti A, Sparacino G, Zanon M, Guerra S, Maran A, et al. Glucose variability indices in type 1 diabetes: parsimonious set of indices revealed by sparse principal component analysis. *Diabetes Technol Ther*. octubre de 2014;16(10):644-52.
72. Selvin E, Rawlings AM, Grams M, Klein R, Steffes M, Coresh J. Association of 1,5-anhydroglucitol with diabetes and microvascular conditions. *Clin Chem*. noviembre de 2014;60(11):1409-18.
73. Ceriello A, Kilpatrick ES. Glycemic Variability: Both Sides of the Story. *Diabetes Care*. agosto de 2013;36(Suppl 2):S272-5.
74. Yousefzade G, Nakhaee A. Insulin-induced hypoglycemia and stress oxidative state in healthy people. *Acta Diabetol*. diciembre de 2012;49 Suppl 1:S81-85.
75. Wang J, Alexanian A, Ying R, Kizhakekuttu TJ, Dharmashankar K, Vasquez-Vivar J, et al. Acute exposure to low glucose rapidly induces endothelial dysfunction and mitochondrial oxidative stress: role for AMP kinase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. marzo de 2012;32(3):712-20.
76. Jaiswal M, McKeon K, Comment N, Henderson J, Swanson S, Plunkett C, et al. Association between impaired cardiovascular autonomic function and hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. septiembre de 2014;37(9):2616-21.
77. Hirsch IB. Glycemic Variability and Diabetes Complications: Does It Matter? Of Course It Does! *Diabetes Care*. agosto de 2015;38(8):1610-4.
78. Rodbard D. Evaluating Quality of Glycemic Control. *J Diabetes Sci Technol*. 14 de octubre de 2014;9(1):56-62.
79. Bergenstal RM. Glycemic Variability and Diabetes Complications: Does It Matter? Simply Put, There Are Better Glycemic Markers! *Diabetes Care*.

agosto de 2015;38(8):1615-21.

80. Kerner W, Völzke H. Comment on: Cryer. Severe Hypoglycemia Predicts Mortality in Diabetes. *Diabetes Care* 2012;35:1814–1816. *Diabetes Care*. 1 de abril de 2013;36(4):e60-e60.
81. Fasting plasma glucose variability as a marker of nocturnal hypoglycemia in diabetes: Evidence from the PREDICTIVE™ study- ClinicalKey [Internet]. [citado 30 de julio de 2017]. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/playContent/1-s2.0-S0168822709003428?returnurl=http:%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0168822709003428%3Fshowall%3Dtrue&referrer=https:%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2F>
82. Cryer PE. Hypoglycemia: still the limiting factor in the glycemc management of diabetes. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. septiembre de 2008;14(6):750-6.
83. Smith-Palmer J, Brändle M, Trevisan R, Orsini Federici M, Liabat S, Valentine W. Assessment of the association between glycemc variability and diabetes-related complications in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. septiembre de 2014;105(3):273-84.
84. Gorst C, Kwok CS, Aslam S, Buchan I, Kontopantelis E, Myint PK, et al. Long- term Glycemc Variability and Risk of Adverse Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care*. diciembre de 2015;38(12):2354-69.
85. Hirakawa Y, Arima H, Zoungas S, Ninomiya T, Cooper M, Hamet P, et al. Impact of Visit-to-Visit Glycemc Variability on the Risks of Macrovascular and Microvascular Events and All-Cause Mortality in Type 2 Diabetes: The ADVANCE Trial. *Diabetes Care*. 1 de agosto de 2014;37(8):2359-65.
86. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. Effect of Glucose Variability on the Long-Term Risk of Microvascular Complications in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. octubre de 2009;32(10):1901-3.
87. Hermann JM, Hammes H-P, Rami-Merhar B, Rosenbauer J, Schütt M, Siegel E, et al. HbA1c Variability as an Independent Risk Factor for Diabetic

Retinopathy in Type 1 Diabetes: A German/Austrian Multicenter Analysis on 35,891 Patients. PLOS ONE. 7 de marzo de 2014;9(3):e91137.

88. Hietala K, Wadén J, Forsblom C, Harjutsalo V, Kytö J, Summanen P, et al. HbA1c variability is associated with an increased risk of retinopathy requiring laser treatment in type 1 diabetes. *Diabetologia*. 1 de abril de 2013;56(4):737-45.
89. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. A1C Variability and the Risk of Microvascular Complications in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. noviembre de 2008;31(11):2198-202.
90. Nazim J, Fendler W, Starzyk J. Metabolic control and its variability are major risk factors for microalbuminuria in children with type 1 diabetes. *Endokrynol Pol*. 2014;65(2):83-9.
91. Hsu CC, Chang HY, Huang MC, Hwang SJ, Yang YC, Lee YS, et al. HbA1c variability is associated with microalbuminuria development in type 2 diabetes: a 7-year prospective cohort study. *Diabetologia*. diciembre de 2012;55(12):3163-72.
92. Penno G, Solini A, Bonora E, Fondelli C, Orsi E, Zerbini G, et al. HbA1c variability as an independent correlate of nephropathy, but not retinopathy, in patients with type 2 diabetes: the Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Italian multicenter study. *Diabetes Care*. agosto de 2013;36(8):2301-10.
93. Jun JE, Jin S-M, Baek J, Oh S, Hur KY, Lee M-S, et al. The association between glycemic variability and diabetic cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 4 de junio de 2015;14:70.
94. Lachin JM, Genuth S, Nathan DM, Zinman B, Rutledge BN. Effect of Glycemic Exposure on the Risk of Microvascular Complications in the Diabetes Control and Complications Trial—Revisited. *Diabetes*. 1 de abril de 2008;57(4):995-1001.
95. Gimeno-Orna JA, Castro-Alonso FJ, Boned-Juliani B, Lou-Arnal LM. Fasting

- plasma glucose variability as a risk factor of retinopathy in Type 2 diabetic patients. *J Diabetes Complications*. abril de 2003;17(2):78-81.
96. Zoppini G, Verlato G, Targher G, Casati S, Gusson E, Biasi V, et al. Is fasting glucose variability a risk factor for retinopathy in people with type 2 diabetes? *Nutr Metab Cardiovasc Dis NMCD*. junio de 2009;19(5):334-9.
 97. Takao T, Ide T, Yanagisawa H, Kikuchi M, Kawazu S, Matsuyama Y. The effect of fasting plasma glucose variability on the risk of retinopathy in type 2 diabetic patients: retrospective long-term follow-up. *Diabetes Res Clin Pract*. septiembre de 2010;89(3):296-302.
 98. Takao T, Ide T, Yanagisawa H, Kikuchi M, Kawazu S, Matsuyama Y. The effects of fasting plasma glucose variability and time-dependent glycemic control on the long-term risk of retinopathy in type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 1 de febrero de 2011;91(2):e40-2.
 99. Ransanz ARP. Kuhn y el cambio científico. Fondo de Cultura Económica; 1999. 292 p.
 100. Sampieri RH. Metodología de la investigación. MacGraw-Hill/Interamericana; 2006. 850 p.
 101. Margaglione M, Cappucci G, d'Addeda M, Colaizzo D, Giuliani N, Vecchione G, et al. PAI-1 Plasma Levels in a General Population Without Clinical Evidence of Atherosclerosis Relation to Environmental and Genetic Determinants. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 4 de enero de 1998;18(4):562-7.
 102. Armitage P, Berry G, Matthews JNS. *Statistical Methods in Medical Research*. John Wiley & Sons; 2008. 833 p.
 103. Stago - Stago France, le berceau du Groupe Stago [Internet]. [citado 10 de marzo de 2016]. Disponible en: <http://www.stago.fr/a-propos-de-stago/stago-en-france/>
 104. COBA - ROCHE. Indications [Internet]. [citado 10 de marzo de 2016]. Disponible en: <http://www.cobas.com/content/internet/product/cobas/en/home/indications.html>

105. Sims JM. A brief review of the Belmont report. *Dimens Crit Care Nurs DCCN*. agosto de 2010;29(4):173-4.
106. Switula D. Principles of good clinical practice (GCP) in clinical research. *Sci Eng Ethics*. enero de 2000;6(1):71-7.
107. Festa A, D'Agostino R, Howard G, Mykkänen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation*. 4 de julio de 2000;102(1):42-7.
108. Schmidt MI, Duncan BB, Sharrett AR, Lindberg G, Savage PJ, Offenbacher S, et al. Markers of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults (Atherosclerosis Risk in Communities study): a cohort study. *Lancet Lond Engl*. 15 de mayo de 1999;353(9165):1649-52.
109. Lyon CJ, Hsueh WA. Effect of plasminogen activator inhibitor-1 in diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Am J Med*. 8 de diciembre de 2003;115 Suppl 8A:62S-68S.
110. Devaraj S, Xu DY, Jialal I. C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells: implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis. *Circulation*. 28 de enero de 2003;107(3):398-404.
111. Pandolfi A, Iacoviello L, Capani F, Vitacolonna E, Donati MB, Consoli A. Glucose and insulin independently reduce the fibrinolytic potential of human vascular smooth muscle cells in culture. *Diabetologia*. diciembre de 1996;39(12):1425-31.

ANEXOS

ANEXO 1

**RELACIÓN DEL INHIBIDOR DEL ACTIVADOR DEL PLASMINÓGENO TIPO
- 1 CON LOS NIVELES DE HEMOGLOBINA GLICOSILADA EN PACIENTES
DIABÉTICOS TIPO 2 – HOSPITAL NACIONAL GUILLERMO ALMENARA
IRIGOYEN - ESSALUD - LIMA**

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Don (Doña)

.....

Autorizo a que se me realice una extracción de sangre, no rutinaria ni necesaria en la actualidad, con la única finalidad de obtener cierta información de carácter de control, para profundizar en el conocimiento de la prevención de trombosis y predecir la respuesta de la misma a ciertos medicamentos, así mismo he sido informado que la información personal será mantenida y analizada de modo anónima para los trabajos de investigación científica.

Así mismo he sido informado que dicha prueba no va a suponer, para mí un costo adicional o mejora en el control de mi enfermedad pero si en mi tratamiento.

Declaro así mismo que he sido informado convenientemente por mi médico tratante, que puedo negarme a que se me realice dicha prueba, sin que por ello pueda disminuir ni la calidad ni la atención que en la actualidad recibo para el tratamiento de mi enfermedad.

En Lima a..... de..... de 2015

DNI :^o.....

Firma o Huella :

Médico, investigador responsable de la información al paciente:

Nombre:.....

.... Fecha:.....

ANEXO 2**FICHA DE RECOLECCION DE DATOS**

RELACIÓN DEL INHIBIDOR DEL ACTIVADOR DEL PLASMINÓGENO TIPO - 1 CON LOS NIVELES DE HEMOGLOBINA GLICOSILADA EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 – HOSPITAL NACIONAL GUILLERMO ALMENARA IRIGOYEN - ESSALUD - LIMA,

FICHA

Nº.....

SEGURO:.....

.....

FECHA:.....

HCL :

Nombre y Apellidos:.....

Edad:..... Sexo:..... Raza:.....

Diagnóstico inicial:.....

ENFERMEDAD ACTUAL:

Hipertensión Arterial

SI () NO () NO SABE ()

Obesidad IMC>25

SI () NO () NO SABE ()

DM tipo 2

SI () NO () NO SABE ()

FACTORES DE ESTILO DE VIDA

Tabaquismo

No Fumador() Fumador() Ex

fumador () Actividad física

SI () NO () NO SABE ()

ANTECEDENTES PERSONAL:

DM tipo 1: SI () NO ()

NO SABE () Gestante :

SI () NO ()

NO SABE ()

Trombofilia: SI () NO () NO SABE ()

Hiperhomocisteinemia adquirida SI () NO ()

NO SABE () Tratamiento de
anticoagulación (warafarina o heparina)

SI () NO () NO SABE ()

Infarto agudo de miocardio : SI () NO () NO

SABE () Embolia pulmonar : SI () NO () NO

SABE () Trombosis venosa profunda aguda : SI () NO ()

NO SABE () Ovario

poliquístico: SI () NO ()

NO SABE () Accidente

cerebro vascular SI () NO ()

NO SABE () Paciente

geriátrico SI () NO ()

NO SABE ()

Hígado graso SI () NO ()

NO SABE () Síndrome

antifosfolipídico SI () NO ()

NO SABE () Cáncer:

SI () NO ()

NO SABE ()

Especificar : _____

HISTORIA FAMILIAR: ____

PRUEBAS DE LABORATORIO:

PT (VN: 11 ss) TT (VN: 19ss) TPT

Fib (VN 1.8-3.8g/L) Plaquetas..... (VN 150-

500mil/mm) Dimero D..... (VN<0.25) PAI –

1..... (VN < 37 ng/ml) tPA ----- (VN < 11
ng/ml)

Homocisteina:(VN < 14 uMol/L)

HbA1c ----- (VN

<= 5.9 %) TGO

..... (VN 0 - 34

U/L) TGP.....

(VN 10 – 49 U/L)

Colesterol (VN<200

mg/dL) Trigliceridos

(VN<150 mg/dL) LDL

:..... (VN< 100

mg/dL) HDL:

(VN > 60mg/dL)

DIAGNOSTICO DEFINITIVO:

- 1 DM-tipo 2
- 2 IMA
- 3 EVC
- 4 Otros

Responsable recopilación de datos: _____

ANEXO 3**JUICIO DE EXPERTO**

Este formato tiene como propósito validar el instrumento de recolección de los datos del estudio "RELACIÓN DEL INHIBIDOR DEL ACTIVADOR DEL PLASMINÓGENO TIPO - 1 CON LOS NIVELES DE HEMOGLOBINA GLICOSILADA EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 – HOSPITAL NACIONAL GUILLERMO ALMENARA IRIGOYEN - ESSSALUD - LIMA"

APELLIDO Y NOMBRES (Experto):

Variables en instrumentos	Deficiente (0 - 20%)	Regular (21-40%)	Buena (41 - 50%)	Muy buena (61-80%)	Excelente (81 -100%)
Enfermedad actual					
Antecedentes personales					
Historia familiar					
Pruebas de laboratorio					
Diagnóstico definitivo					

Otorgue un puntaje en términos generales del instrumento (0 – 100): _____

Sugerencias adicionales:

JUICIO DE EXPERTO

Este formato tiene como propósito validar el instrumento de recolección de los datos del estudio "RELACIÓN DEL INHIBIDOR DEL ACTIVADOR DEL PLASMINÓGENO TIPO - 1 CON LOS NIVELES DE HEMOGLOBINA GLICOSILADA EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 – HOSPITAL NACIONAL GUILLERMO ALMENARA IRIGOYEN - ESSSALUD - LIMA"

APELLIDO Y NOMBRES (Experto):

MG. WILMER FUENTES NEIRA

Variables en instrumentos	Deficiente (0 - 20%)	Regular (21-40%)	Buena (41 - 50%)	Muy buena (61-80%)	Excelente (81 -100%)
Enfermedad actual				70	
Antecedentes personales				80	
Historia familiar				60	
Pruebas de laboratorio				85	
Diagnóstico definitivo				80	

Otorgue un puntaje en términos generales del instrumento (0 – 100): 80

Sugerencias adicionales:

