

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



**DETERIOR DE LA FUNCIÓN PULMONAR SEGÚN EL GRADO DE CONTROL
DE GLICEMIA Y ESTADO INFLAMATORIO EN PACIENTES CON DIABETES
MELLITUS**

RAÚL ESTUARDO URIBE MORÁN

Tesis

Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna
Para obtener el grado de
Maestro en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna

Octubre 2021



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

ME.OI.400.2021

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El (la) Doctor(a): Raúl Estuardo Uribe Morán

Registro Académico No.: 200417844

No. de CUI: 1685872890101

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro(a) en Ciencias Médicas con Especialidad en **Medicina Interna**, el trabajo de TESIS **DETERIORO DE LA FUNCIÓN PULMONAR SEGÚN EL GRADO DE CONTROL DE GLICEMIA Y ESTADO INFLAMATORIO EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS**

Que fue asesorado por: Dr. Gustavo Adolfo Oliva Vega, MSc.

Y revisado por: Dr. Jorge Luis Ranero Meneses, MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para **Octubre 2021**

Guatemala, 13 de Septiembre de 2021.

SEPT. 16, 2021.

Dr. Rigoberto Velásquez Paz, MSc.
Director
Escuela de Estudios de Postgrado

Dr. José Arnoldo Saenz Morales, MA.
Coordinador General de
Maestrías y Especialidades



/dlsr

Ciudad de Guatemala, 09 de septiembre de 2019

Doctor

Jorge Alexander Walter García

Docente Responsable

Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna

Instituto Guatemalteco de Seguridad Social –IGSS–

Presente

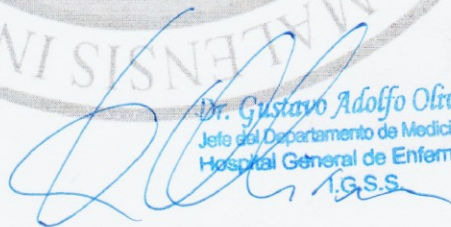
Respetable Dr. Walter García:

Por este medio informo que he asesorado a fondo el informe final de graduación que presenta el **Doctor Raúl Estuardo Uribe Morán, carné 200417844**, de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna, el cual se titula:

"Deterior de la Función Pulmonar Según el Grado de Control de Glicemia y Estado Inflamatorio en Pacientes con Diabetes Mellitus"

Luego de la asesoría, hago constar que el Dr. **Uribe Morán**, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,



Dr. Gustavo Adolfo Oliva Vega
Jefe del Departamento de Medicina Interna
Hospital General de Enfermedades
I.G.S.S.

Dr. Gustavo Adolfo Oliva Vega, MSc.

Asesor de Tesis

Ciudad de Guatemala, 24 de octubre de 2018

Doctor

Jorge Alexander Walter García

Docente Responsable

Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna

Instituto Guatemalteco de Seguridad Social -IGSS-

Presente

Respetable Dr. Walter García:

Por este medio informo que he revisado a fondo el informe final de graduación que presenta el **Doctor Raúl Estuardo Uribe Morán, carné 200417844**, de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna, el cual se titula:


"Deterior de la Función Pulmonar Según el Grado de Control de Glicemia y Estado Inflamatorio en Pacientes con Diabetes Mellitus"

Luego de la revisión, hago constar que el Dr. **Uribe Morán** ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,


Dr. Jorge Luis Ranero Meneses, MSc.

Revisor de Tesis


Dr. Jorge Luis Ranero M.
JEFE DE SERVICIO MEDICO
COL. 8 252
UTM-UCA H.G.-I.S.S.



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

A: **Dr. Jorge Alexander Walter García**
Docente Responsable
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna
Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

Fecha Recepción: 10 de septiembre 2019

Fecha de dictamen: 23 de septiembre 2019

Asunto: Revisión de Informe Examen Privado

Raúl Estuardo Uribe Morán

"Deterior de la función pulmonar según el grado de control de Glicemia y estado inflamatorio en pacientes con Diabetes Mellitus."

Sugerencias de la Revisión: Cambiar el OR por el RP por tratarse de un estado transversal

Autorizar examen privado.

"ID Y ENSEÑAR A TODOS"


Dr. Mynor Iván Guidiel Morales, MSc.
Unidad de Investigación de Tesis
Escuela de Estudios de Postgrado



Cc. Archivo

MIGM/karin

INDICE GENERAL

| | |
|---|----|
| Resumen | |
| I Introducción | 1 |
| II Planteamiento del problema | 2 |
| 2.1 Antecedentes | 2 |
| 2.2 Justificación | 3 |
| III Objetivos | 5 |
| 3.1 Objetivo General | 5 |
| 3.2 Objetivos Específicos | 5 |
| IV Hipotesis | 6 |
| V Marco teórico | 7 |
| 5.1 Diabetes Mellitus | 7 |
| 5.1.1 Definición | 7 |
| 5.1.2 Síntomas | 7 |
| 5.1.3 Diagnóstico | 8 |
| 5.2 Función Pulmonar | 8 |
| 5.2.1 Espirometría | 8 |
| 5.3 Fisiopatología del Deterioro de la Función Pulmonar en la Diabetes Mellitus | 9 |
| 5.3.1 Capacidad de difusión de la vasculatura pulmonar | 10 |
| 5.3.2 Afección de los músculos respiratorios | 11 |
| 5.3.3 Factor de riesgo para la disminución acelerada de la función pulmonar | 11 |
| 5.3.4 Infecciones en el tracto respiratorio | 11 |
| 5.3.5 Terapias para el tratamiento de la DM y su relación con la función pulmonar | 12 |
| VI Marco Metodológico | 14 |
| 6.1 Diseño del estudio | 14 |
| 6.2 Universo | 14 |
| 6.3 Población | 14 |
| 6.3.1 Criterios de inclusión | 14 |
| 6.3.2 Criterios de exclusión | 14 |
| 6.3.3 Muestra | 15 |
| 6.3.4 Recolección de datos | 16 |
| 6.3.5 Operacionalización de variables | 16 |
| 6.3.6 Instrumentos de recolección de datos | 20 |
| 6.3.7 Análisis de la información | 20 |
| VII Resultados | 22 |

| | | |
|------|---|----|
| VIII | Discusión..... | 27 |
| IX | Conclusiones | 29 |
| X | Recomendaciones..... | 30 |
| XI | Bibliografía..... | 31 |
| XII | Anexos..... | 38 |
| 12.1 | Encuesta Deterioro De La Función Pulmonar Según Tipo De Tratamiento Y Control Glicémico En Pacientes Con Diabetes Mellitus..... | 39 |
| 12.2 | Consentimiento Informado para realización de investigación de función pulmonar en pacientes diabéticos | 40 |

Índice de Gráficas

| | | |
|------------|--|----|
| Gráfica 1 | :Glicemia y mortalidad por exacerbación infecciosa de EPOC (49). | 12 |
| Gráfica 2. | Clasificación del modelo de Regresión Logística Binaria | 24 |
| Gráfica 3. | Resumen del Modelo de Regresión Logística Multinomial..... | 26 |

Índice de Figuras

| | | |
|-----------|--|----|
| Figura 1: | Diabetes Mellitus y su interrelación con la función pulmonar (28). | 13 |
|-----------|--|----|

Índice de Tablas

| | | |
|----------|---|----|
| Tabla 1. | Tabla general, distribuida por los patrones de espirometría obtenidos en los pacientes encuestados..... | 22 |
| Tabla 2. | Regresión Logística binaria para las variables propuestas para afección pulmonar ... | 23 |
| Tabla 3. | Regresión Logística Multinomial para las variables propuestas para afección pulmonar | 25 |

LISTADO GENERAL DE ABREVIATURAS

| | |
|-----------------|--|
| AACE | Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (por siglas en ingles) |
| CO ₂ | Dióxido de carbono |
| DLCO | Capacidad de Difusión Pulmonar de Monóxido de Carbono (por siglas en ingles) |
| DM | Diabetes Mellitus |
| DM1 | Diabetes Mellitus tipo 1 |
| DM2 | Diabetes Mellitus tipo 2 |
| EPOC | Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica |
| FVC | Capacidad Vital Forzada (por siglas en ingles) |
| HbA1c | Hemoglobina glicosilada |
| IGSS | Instituto Guatemalteco de Seguridad Social |
| IMC | Índice de Masa Corporal |
| INE | Instituto Nacional de Estadística de Guatemala |
| MMEF | Flujo Espiratorio Medio Forzado (por siglas en ingles) |
| O ₂ | Oxigeno |
| OMS | Organización Mundial de la Salud |
| PSPP | Es una aplicación de software libre para el análisis de datos |
| SCA | Síndrome Coronario Agudo |

RESUMEN

Antecedentes:

La incidencia de Diabetes Mellitus está en aumento, con predisposición genética en la población latina. Esta enfermedad multisistémica conlleva un estado inflamatorio crónico y afecta diversos órganos. Nuestro estudio se centra en evaluar si también la función pulmonar se ve afectada.

Objetivo

Correlacionar la función pulmonar y la Diabetes Mellitus según características demográficas, estado inflamatorio, dislipidemia, y tiempo de haber sido diagnosticado con la enfermedad.

Materiales y metodología

Estudio observacional, transversal y analítico, que fue llevado a cabo en el Hospital General de Enfermedades del IGSS, durante el periodo de Junio 2015 a Julio 2017, en 96 pacientes, en los cuales se realizaron mediciones de función pulmonar y además se determinaron marcadores de inflamación, y nivel de control de DM. Y se comparó a través un análisis de regresión logística binomial y multinomial la afección pulmonar.

Resultados

El 56% de los pacientes mostró afección pulmonar; el 32.3% presento patrón restrictivo y un 40.3% alteración en el MMEF y más de 10 años de padecer DM aumento la probabilidad 15 veces más de presentar alteración espirométrica ($p = 0.001$). Edad avanzada, HbA1c elevada, marcadores de inflamación elevados (ferritina, PCR, V/S), dislipidemia, IMC elevado se asoció con alteraciones en la prueba de espirometría. En el análisis de regresión logística multinomial la HbA1c elevada se asoció con una probabilidad de 1.9 encontrar patrón restrictivo y MMEF conjuntamente ($p = 0.002$) y hasta 6.9 veces de encontrar alteración en MMEF únicamente ($p = 0.028$).

Conclusiones

Los resultados mostraron que la DM puede alterar las pruebas de espirometría hasta en un 56% de los paciente y una HbA1C elevada aumenta la probabilidad de encontrar patrón restrictivo + MMEF y más aun de encontrar únicamente alteración en MMEF.

Palabras clave: Diabetes Mellitus, función pulmonar, espirometría, tratamiento.

I INTRODUCCIÓN

La diabetes es una enfermedad prevalente en el mundo moderno y en Latino América hay predisposición genética a este padecimiento por lo que en Guatemala es muy común encontrarse con estos pacientes tanto en la consulta externa así como en el encamamiento de los hospitales.

Además también hay un aumento de la incidencia del padecimiento de enfermedades pulmonares como EPOC, hiperreactividad bronquial, entre otras. Esto generalmente se ha enfocado desde el punto de vista de exposición a biomásas como tabaquismo, humo de leña y exposiciones vapores en el ámbito laboral como gas de amonio, cloruro de hidrogeno entre otros. Actualmente se ha visto que mucho del deterioro metabólico de las enfermedades crónicas como la Diabetes Mellitus se debe en parte al estado inflamatorio crónico que estas provocan, así como glucosilación de diversas proteínas, lo que se ha relacionado con afecciones en distintos órganos del cuerpo como la retina, el funcionamiento de las nefronas, y otros endotelios como el cardiovascular (enfermedad coronaria).

¿Hay alguna afección a nivel del funcionamiento pulmonar? Aunque hay muchos estudios sobre el impacto cardiovascular y los órganos anteriormente mencionados, se ha investigado muy poco a nivel pulmonar; y aunque los primeros estudios han demostrado una relación con deterioro pulmonar, todavía es un campo relativamente inexplorado. Por lo que en el presente trabajo ampliaremos sobre las teorías más nuevas sobre cómo afecta la Diabetes al aparato respiratorio y evaluaremos como afecta esto en las pruebas de las funciones pulmonares.

II PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

2.1 Antecedentes

La diabetes es una enfermedad que actualmente se considera como una epidemia mundial, en la actualidad según los cálculos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) aproximadamente el 9% de la población mayor de 18 años tiene diabetes, según las estadísticas de Estados Unidos el 9.3% (equivalente a 29.1 millones de personas) tiene diabetes en dicho país, lo que concuerda con las estadísticas de la OMS, también hay que tomar en cuenta que hay un porcentaje de personas que no están diagnosticadas. Esto no solo causa un gran problema desde el punto de vista de carga económica para el país. Ya en la actualidad en Estados Unidos ya es la 7ma causa de muerte y según las estimaciones de la OMS en el 2030 será la 7ma causa de muerte mundial. Según la IDF (International Diabetes Federation) hasta 1 de cada 10 personas vive con Diabetes (1).

Se ha visto que hay predisposición para padecer esta enfermedad según el grupo étnico y por ejemplo en el grupo de los hispanos la prevalencia puede llegar hasta el 13% de la población, comparado con un 7% de origen anglosajón, por lo que América Latina está predispuesta a padecer de esta enfermedad. Las mayores tasas de muerte se registran en países con mercados emergentes y con economías en vías de desarrollo (2), como también las lesiones incapacitantes, como la ceguera, las amputaciones y la falla renal. (3) (4)

Según el reporte del INE en el 2017 en Guatemala existía una tasa de prevalencia de DM de 579 casos por cada 100,000 habitantes (5). Y estudios en algunas regiones y municipios han demostrado una prevalencia de alrededor del 7 por ciento en poblaciones indígenas y en un estudio aleatorio realizado en varias regiones del país en 1517 personas demostró que hasta un 64% de las personas con sobrepeso tienen alteración de la glicemia en ayunas entrando en la categoría de intolerancia a la glucosa. (6)

Por otro lado otra causa de mortalidad y morbilidad se da a nivel pulmonar y estadísticas de la OMS muestran que hasta un 4% de la población mundial sufre alguna patología crónica pulmonar y un 7% de la población va a perecer como consecuencia de una enfermedad pulmonar crónica. Aunque algunas conductas como el tabaquismo y la exposición a biomásas (humo de leña por ejemplo) se relacionan directamente a esta causa (7) (8), en años recientes también se ha encontrado un deterioro en la función pulmonar en algunas enfermedades crónicas como la Diabetes; se conoce que hasta un 16% de los paciente que padecen de EPOC (por ejemplo) también padecen de Diabetes Mellitus y si tomamos en cuenta otras enfermedades relacionadas con la función pulmonar como síndrome de apnea e hipoxemia del sueño o fibrosis pulmonar, este porcentaje se incrementa aún más.

Aunque algunas investigaciones recientes han postulado varias teorías sobre la patogénesis de esta patología, únicamente existen estudios pequeños en poblaciones aisladas. (9).

Además los tratamientos para las enfermedades pulmonares también pueden incidir en alteraciones en el control de los estados de hiperglicemia creando un círculo vicioso que repercute en el deterioro de la función pulmonar, así como en el deterioro del control de la diabetes.

En muchos pacientes es necesario el uso de esteroides sistémicos para el control de las exacerbaciones de algunas enfermedades pulmonares como el EPOC y esto puede alterar aún más la hiperglicemia de estos pacientes. (10).

En el estudio de Kim *et. al*, aunque fue en un grupo pequeño de pacientes, demostró que los agentes sensibilizantes de la insulina utilizados en pacientes con diabetes tipo 2 influyen como un factor independiente en la mejoría de la capacidad vital forzada en pacientes con EPOC. (11).

Actualmente en Guatemala no existe ninguna investigación sobre el deterioro de la función pulmonar en los pacientes diabéticos y en la práctica diaria en el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social no se realizan de manera rutinaria pruebas de función pulmonar a los pacientes con diabetes mellitus, tampoco se da seguimiento con espirometría. (12).

Por lo que nos surge la pregunta de investigación: ¿Cómo es la función pulmonar en los pacientes diabéticos del IGSS? Y esto nos lleva a preguntarnos ¿Si las pruebas espirométricas se ven alteradas como consecuencia del estado hiperglicémico en estos pacientes?

2.2 Justificación

La diabetes mellitus es una enfermedad que se considera una epidemia en la actualidad y que afecta casi a un 10% de la población mundial, además se ha visto que tiene predilección por algunas poblaciones. La prevalencia en la población latina va en aumento y esto se ve acompañado de distintas comorbilidades y mortalidad principalmente cardiovascular (4).

Actualmente en ninguna guía de abordaje de paciente diabéticos existe alguna recomendación sobre el tamizaje de la función pulmonar (4) (13), y en un país como Guatemala donde las enfermedades pulmonares son prevalentes, es importante saber si esta enfermedad crónica asociada producirá un avance en el deterioro de la función pulmonar o no.

En estudios previos se ha demostrado que los estados de hiperglicemia producen un deterioro en la función de los neutrófilos y otras células mediadoras de la respuesta inmune o inflamatoria frente a los procesos infecciosos, por lo que es bien sabido que los pacientes con enfermedades crónicas pulmonares y diabetes tiene un riesgo incrementado de padecer infecciones pulmonares más severas que producen más lesiones cicatrízales. Además estudios más recientes han correlacionado que el deterioro de la función pulmonar no solo puede ser causado por infecciones, sino que también por la hiperglicemia misma; por lo que se han postulado diversas teorías al respecto de esta fisiopatología.

En Guatemala no existe ningún estudio en que se correlacione la Diabetes Mellitus con la función pulmonar; en investigaciones realizadas en otras poblaciones se ha demostrado el deterioro de la función pulmonar en paciente con diabetes, así como la influencia de las enfermedades pulmonares en el apareamiento y/o deterioro en el control de la glicemia en estos sujetos.

En el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social se vela por el mantenimiento de la salud del afiliado y si ésta ya es afectada por alguna enfermedad crónica hay programas que se encargan del monitoreo y prevención terciaria para disminuir el impacto en la calidad de vida del afiliado. Y aunque existe una guía para el manejo ambulatorio de la Diabetes Mellitus, no menciona el control de la función pulmonar, tampoco se realiza ningún tipo de prevención dirigido hacia este enfoque reciente de esta patología multisistémica (12).

Por lo que se consideró necesario realizar una investigación que demostrara necesario implementar programas de monitoreo de la función pulmonar en los pacientes diabéticos y además establecer el tratamiento farmacológico más adecuado para minimizar el impacto de esta enfermedad en la función pulmonar y disminuir la morbilidad mejorando el control glicémico de la población de pacientes diabéticos.

III OBJETIVOS

3.1 Objetivo General

Asociar la función pulmonar con el grado de control de la glicemia, estado inflamatorio y características demográficas en pacientes con diabetes mellitus, en el Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, durante el período de junio del 2015 a junio de 2017.

3.2 Objetivos Específicos

- Caracterización demográfica de los pacientes y presencia de factores de riesgo para deterioro de la función pulmonar, de los pacientes encuestados.
- Determinar el estado de inflamación, enfermedad cardiovascular, control de glicemia y tiempo de padecer Diabetes Mellitus.
- Establecer las características de la función pulmonar en pacientes con diabetes mellitus en el encamamiento de medicina interna a través de espirometría forzada.
- Asociar la función pulmonar según el control glicémico, estado inflamatorio, dislipidemia, IMC y tiempo de padecer Diabetes Mellitus.

IV HIPOTESIS

La diabetes mellitus es una enfermedad que conlleva un estado de inflamación crónica en el organismo y así como produce cambios en la microcirculación y afección en el sistema nervioso periférico, también afecta la circulación pulmonar y llega a entorpecer el intercambio gaseoso llevado a cabo por el sistema alveolo-capilar, lo que deriva en la siguiente hipótesis:

- El mal control de la diabetes mellitus produce deterioro de la función pulmonar lo que se ve evidenciado en los parámetros de espirometría.

H0: No hay cambio en la espirometría en los pacientes con diabetes mellitus, tomando en cuenta edad, IMC, estado inflamatorio, dislipidemia, glicemia Preprandial y tiempo de haber sido diagnosticado con DM, en los pacientes evaluados en el encamamiento de medicina interna del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

H1: Hay cambio en la espirometría en los pacientes con diabetes mellitus, tomando en cuenta edad, IMC, estado inflamatorio, dislipidemia, glicemia Preprandial y tiempo de haber sido diagnosticado con DM, en los pacientes evaluados en el encamamiento de medicina interna del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

- El deterioro de la función pulmonar en pacientes diabéticos se puede presentar mostrando algún patrón de espirometría (Obstructivo, Restrictivo, Mixto o MMEF) en particular.

H0: No hay ningún patrón asociado en la espirometría de los pacientes con diabetes mellitus, tomando en cuenta edad, sexo, estado inflamatorio y HbA1c, en los pacientes evaluados en el encamamiento de medicina interna del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

H1: Hay patrones más asociados en la espirometría de los pacientes con diabetes mellitus, tomando en cuenta edad, sexo, estado inflamatorio y HbA1c, en los pacientes evaluados en el encamamiento de medicina interna del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

V MARCO TEÓRICO

5.1 Diabetes Mellitus

5.1.1 DEFINICIÓN

De acuerdo con la OMS la Diabetes Mellitus “es una enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no produce insulina suficiente o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce. La insulina es una hormona que regula la glucemia. El efecto de la diabetes no controlada es la hiperglucemia, que con el tiempo daña gravemente muchos órganos y sistemas, especialmente los nervios y los vasos sanguíneos” (4).

Es una enfermedad que afecta a más de 347 millones de personas (14) y se calcula que más de 1.5 millones han muerto como causa directa de esta enfermedad (7). Y la mayoría de estas muertes se ha dado en países de economías emergentes con niveles bajos o medios de ingresos (15).

La DM la podemos clasificar para fines prácticos de esta investigación en 2 grandes categorías, Tipo 1 que se caracteriza por una deficiencia de insulina con poca o ninguna resistencia en cual, la teoría más aceptada es que es un proceso autoinmune ligado a complejos de histocompatibilidad HLA DR y DQ (16) y se desencadena por un proceso infeccioso (17) (18); y Tipo 2 que se caracteriza principalmente por la resistencia a la insulina por parte de los tejidos periféricos y se cree que es multifactorial y está más ligado a procesos hereditarios y factores de riesgo modificables como el sobrepeso, la falta de ejercicio, alimentación alta en grasa y baja en fibra e inadecuada ingesta de agua (19) (20).

5.1.2 SÍNTOMAS

La polidipsia y poliuria son síntomas clásicos y estos son mecanismos por el cual el cuerpo intenta mantener la homeostasis de la glucosa. Fluctuaciones en el peso sin otra explicación también caen dentro de los posibles signos y síntomas de la diabetes. Además los altos niveles de glucosa pueden crear un efecto osmótico y deshidratar los tejidos, lo que produce cambios en la visión y también puede afectar la capacidad de concentrarse. Si no se trata, la diabetes puede estimular la formación de nuevos vasos sanguíneos en la retina y daños a otros vasos con cambios ya establecidos. Estos cambios pueden conducir a la pérdida de visión y ceguera (21) (22).

Al no ser corregido este problema los altos niveles de glucosa ocasionan no solo problemas a la microcirculación capilar sino que además a los nervios periféricos y aparecen síntomas de parestesias, disestesias y pérdida de sensibilidad en las extremidades principalmente las inferiores (23).

5.1.3 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico para ambos tipos de Diabetes Mellitus utiliza los siguientes criterios estándares:

- Se establece por la presencia de los signos clásicos de hiperglucemia y una prueba sanguínea anormal
- Una concentración plasmática de glucosa ≥ 7 mmol/L (o 126 mg/dL) en ayunas o bien $\geq 11,1$ mmol/L (o 200 mg/dL) en una muestra aleatoria o 2 horas después de haber bebido una solución con 75 g de glucosa.
- Si no aparecen las manifestaciones clínicas clásicas, el diagnóstico se puede efectuar cuando hay pruebas sanguíneas anormales en dos días distintos.
- La prueba de la hemoglobina glicosilada (HbA1C) mayor de 6.4% también puede ser utilizada como diagnóstica y está también puede ser útil para inferir el control metabólico de la glucosa sanguínea en los 125 días previos, a fin de orientar las decisiones de tratamiento (24).

5.2 Función Pulmonar

5.2.1 ESPIROMETRÍA

Es una prueba que estudia el funcionamiento pulmonar y analiza en circunstancias controladas, la magnitud absoluta de los volúmenes pulmonares y la rapidez con que el paciente es capaz de movilizarlos (25).

La espirometría forzada consiste en: una inspiración máxima, se le pide al paciente que realice una espiración de todo el aire en el menor tiempo posible, con la mayor intensidad posible. Esta permite establecer diagnósticos y se puede representar con curvas volumen-tiempo y curvas flujo-volumen (26).

5.2.1.1 *Los principales parámetros que conforman la espirometría forzada*

- Capacidad vital forzada (FVC, por sus siglas en inglés): consiste en el máximo volumen capaz de ser exhalado por el pulmón después de una inspiración con el máximo esfuerzo.
- Volumen máximo de aire espirado en el primer segundo (FEV₁, por sus siglas en inglés): éste es un parámetro de flujo de aire y se mide en litros/segundo.
- Volumen máximo de aire espirado en los primeros 6 segundos (FEV₆, por sus siglas en Inglés): se puede utilizar para la relación FEV₁/ FEV₆ que algunas veces se utiliza de manera alternativa.
- Flujo espiratorio medio (FEF o MMEF, por sus siglas en inglés) 25-75%: es el flujo medio medido entre el 25% y 75% de la maniobra de espiración forzada mencionada anteriormente en el texto.

- Flujo espiratorio máximo (FEM o PEF “Peak flow”, por sus siglas en Inglés): este se obtiene del valor pico de la curva flujo-volumen y también esta expresado en litros/segundo y es dependiente del esfuerzo (27) (28).

5.2.1.2 *Principales patrones espirométricos*

Patrón obstructivo:

- FVC normal
- FEV1 disminuido
- FEV1/FVC disminuido

Patrón restrictivo:

- FVC disminuido
- FEV1 disminuido
- FEV1/FVC normal (28) (29).

5.2.1.3 *Indicaciones de la espirometría:*

1. Estudio inicial en pacientes con signos y síntomas que sean sugestivos de patología respiratoria
2. Estudios de broncomotricidad (test broncodilatador o provocación)
3. Estudio de la repercusión funcional de la patología respiratoria.
4. Como pronóstico de las enfermedades respiratorias
5. Detección y localización de estenosis de la vía aérea superior
6. Valoración de la respuesta terapéutica
7. Estudios epidemiológicos
8. Evaluación capacidad pulmonar en discapacidades y efectividad de programas de rehabilitación pulmonar. (26) (28).

5.3 Fisiopatología del Deterioro de la Función Pulmonar en la Diabetes Mellitus

En la actualidad hay dos enfoques distintos acerca de la interacción entre las enfermedades pulmonares y la diabetes mellitus (30), las enfermedades pulmonares crónicas como el EPOC antes se creía que era una enfermedad restringida a la vías respiratorias, pero ahora se ha visto que estas enfermedades producen estadios crónicos de inflamación produciendo así, crónicamente, citoquinas pro inflamatorias y aumento de los radicales libres y además hipoxia crónica, lo que se ha visto implicado como factor de riesgo para

desarrollar otro tipo de enfermedades crónicas como la diabetes mellitus tipo 2, las enfermedades cardiovasculares, algunas patologías músculo esqueléticas y otras enfermedades neoplásicas (31) (32); otro enfoque es en el cual la diabetes como enfermedad sistémica también produce cambios inflamatorios sistémicos y además produce cambios angiopáticos a nivel de las arterias grandes así como a nivel de los vasos capilares lo que conlleva a un daño endotelial importantes que tiene diversas repercusiones a lo largo del organismo dependiente del órgano afectado, como ejemplos de ésta tenemos la retinopatía diabética y la nefropatía diabética.

En el presente estudio nos enfocaremos en la afección pulmonar que se considera es el resultado de la inflamación crónica que produce ésta enfermedad y resaltaremos los trabajos existentes al respecto.

5.3.1 CAPACIDAD DE DIFUSIÓN DE LA VASCULATURA PULMONAR

La hiperglicemia en la diabetes mellitus está relacionada directamente con daño en el endotelio vascular, tanto de la arterias grandes así como de la circulación capilar (33), por lo que la diabetes de larga evolución afecta la circulación pulmonar y en algunos estudios se ha visto que conlleva a la disminución de la capacidad de intercambio gaseoso de CO₂ y de O₂, esto se evidenció el estudio de Guazzi *et al.*, en donde se observó una disminución de la capacidad de difusión de dióxido de carbono (DLCO, por sus siglas en Inglés) en pacientes con DM2 e insuficiencia cardíaca y además se pudo observar que la adición de insulina a estos pacientes para controlar los niveles de glicemia, produjo una mejoría en la capacidad de difusión gaseosa (34).

Esto conllevó a algunas investigaciones acerca del uso de insulina inhalada tanto para mejorar los niveles de glicemia así como de prevenir la disminución de la capacidad de difusión los capilares pulmonares, pero hubo aumento de la reactividad bronquial con dicha vía por lo que se abandonó esta práctica. (35) (36).

En otras investigaciones se propusieron factores de riesgo asociados a estos cambios en la DLCO como la edad, los años de duración de la DM2 y la presencia de albuminuria, de todos estos cabe resaltar que la presencia de albuminuria predecía los cambios de DLCO, por lo que se ha llegado a pensar que tanto la disminución de la capacidad de difusión de CO así como la albuminuria pueden ser manifestaciones de la DM que comparten el mismo principio fisiopatológico.

Algunas otras investigaciones intentaron correlacionar el deterioro de DLCO y DM1, pero no encontraron asociación, pero unas observaciones posteriores en las que se siguió a los pacientes por más tiempo evidenciaron estos cambios y además también se correlacionó con los niveles de proteinuria, por lo que se puede considerar que la DM de cualquier tipo como un factor de riesgo para desarrollar patología capilar pulmonar y producir alteraciones en DLCO (37) (38). En el artículo de revisión de Ceron, *et al.*, proponen que la fisiopatología de la EPOC y la DM comparten la misma vía de inicio en donde resistencia a la insulina y la hipoxia producen un estado de inflamación crónica, estrés oxidativo y finalmente conllevan a la disfunción endotelial (9), esto fue evaluado de forma indirecta también por Wang *et. al*, en donde lograron relacionar

los niveles altos de polución en el aire con la incidencia de DM, lo que se explica por aumento de estrés oxidativo e hipoxia que lleva a un estado de inflamación crónica (39).

5.3.2 AFECCIÓN DE LOS MÚSCULOS RESPIRATORIOS

Algunas investigaciones han demostrado que los pacientes con DM tienen una disminución de la capacidad de realizar ejercicio y esto ha sido explicado en parte por los efectos directos que tiene la neuropatía diabética sobre el musculo estriado (40) (41). Además también se ha visto que las velocidades de conducción del nervio frénico están disminuidas en la neuropatía, lo que puede conllevar disminución de la efectividad en el movimiento del diafragma (42). Algunas investigaciones también han resaltado que los pacientes con DM1 tienen la resistencia de la vía aérea aumentada y que esto se incrementa mientras más desorden metabólico esté presente. (43) (44).

5.3.3 FACTOR DE RIESGO PARA LA DISMINUCIÓN ACELERADA DE LA FUNCIÓN PULMONAR

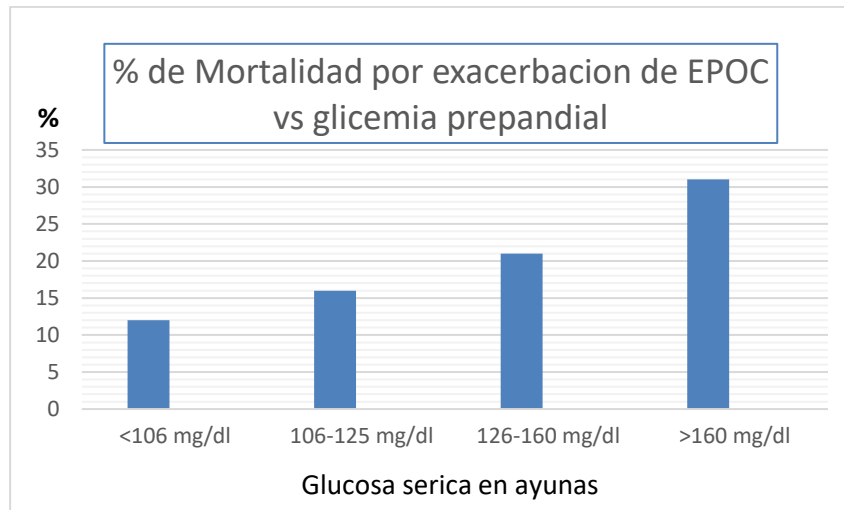
Como se ha mencionado anteriormente hay varios mecanismos que explican que la DM está asociada al deterioro de la función pulmonar, afectando la difusión de gases a través de la membrana, así como la función de los músculos respiratorios y esto se ve reflejado en los ejercicios físicos de resistencia y en las variables de la espirometría como se evidencia en el estudio Framingham Heart (45).

Y esta asociación también ha sido estudiada en relación al control adecuado o inadecuado de la DM y el deterioro de los parámetros de la función pulmonar. En pacientes con alguna enfermedad pulmonar de base se ha visto que el mal control de la DM produce un deterioro acelerado de los parámetros de función pulmonar (46).

5.3.4 INFECCIONES EN EL TRACTO RESPIRATORIO

Las infecciones en el tracto respiratorio, especialmente de las vías inferiores, son una causa frecuente de exacerbaciones de enfermedades pulmonares crónicas, como la EPOC. En los paciente con DM, especialmente en los mal controlados metabólicamente, se ha visto que tienen mayor disponibilidad de glucosa en los espacios alveolares; además también considerando el estado de inflamación crónica propia de la DM, que aumenta la fuga de glucosa al tercer espacio y da como resultado aumento de las complicaciones infecciosas del aparato respiratorio (47). Esto también se ha relacionado con uso de antibióticos a repetición y aumento de la incidencia de SAMR (Estafilococo Meticilino Resistente). También se ha podido observar esta relación en pacientes que ingresan al hospital por exacerbaciones infecciosas de la EPOC o neumonías adquiridas en la comunidad complicadas y que por su estado clínico requieren soporte de ventilación mecánica, por lo que el aumento de la glicemia se ha podido relacionar con aumento de la morbi-mortalidad en estos pacientes. Esto ha podido ser demostrado en varias investigaciones que aun en pacientes que no requieren ventilación mecánica también aumenta los días de estancia hospitalaria (48) (49) (50). Es interesante que ésta asociación

también ha sido encontrada en los pacientes que no han sido diagnosticados con DM, y tiene diagnósticos como Intolerancia a la glucosa o síndrome metabólico (51). En el trabajo de Philips BJ. *et al.*, encontramos que el porcentaje de mortalidad por exacerbación de EPOC esta aumentado en paciente diabéticos mal controlados (47).



Gráfica 1: Glicemia y mortalidad por exacerbación infecciosa de EPOC (49).

5.3.5 TERAPIAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA DM Y SU RELACIÓN CON LA FUNCIÓN PULMONAR

Si consideramos que los niveles de glicemia y por lo tanto el control de la DM afectan a la función pulmonar, como ha sido expuesto anteriormente; entonces podemos considerar que dependiendo del control de la DM por medio de las diferentes estrategias terapéuticas existentes se puede reducir el deterioro de la función pulmonar. En estudios preliminares que han evaluado el uso de la insulina y su relación con las complicaciones de microangiopatía diabética como se pudo evaluar en los estudios de DCCT (Diabetes Control and Complication Trial) y EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complication Study), así como otras investigaciones similares, han puesto en evidencia la asociación de pacientes con EPOC y DM. Y se considera que al mejorar los niveles de glicemia y disminuir la resistencia a la insulina también mejora el estado inflamatorio (citoquinas y otras sustancias derivadas de la inflamación crónica) y esto se ve reflejado en la espirometría (52).

Por lo que aunque la diabetes, el síndrome metabólico y las enfermedades pulmonares crónicas como el EPOC son frecuentes de encontrar en la práctica médica diaria, muchas veces están subdiagnosticadas y además tienen interrelación entre ellas, lo que se resume en un diagrama en la figura número 2.

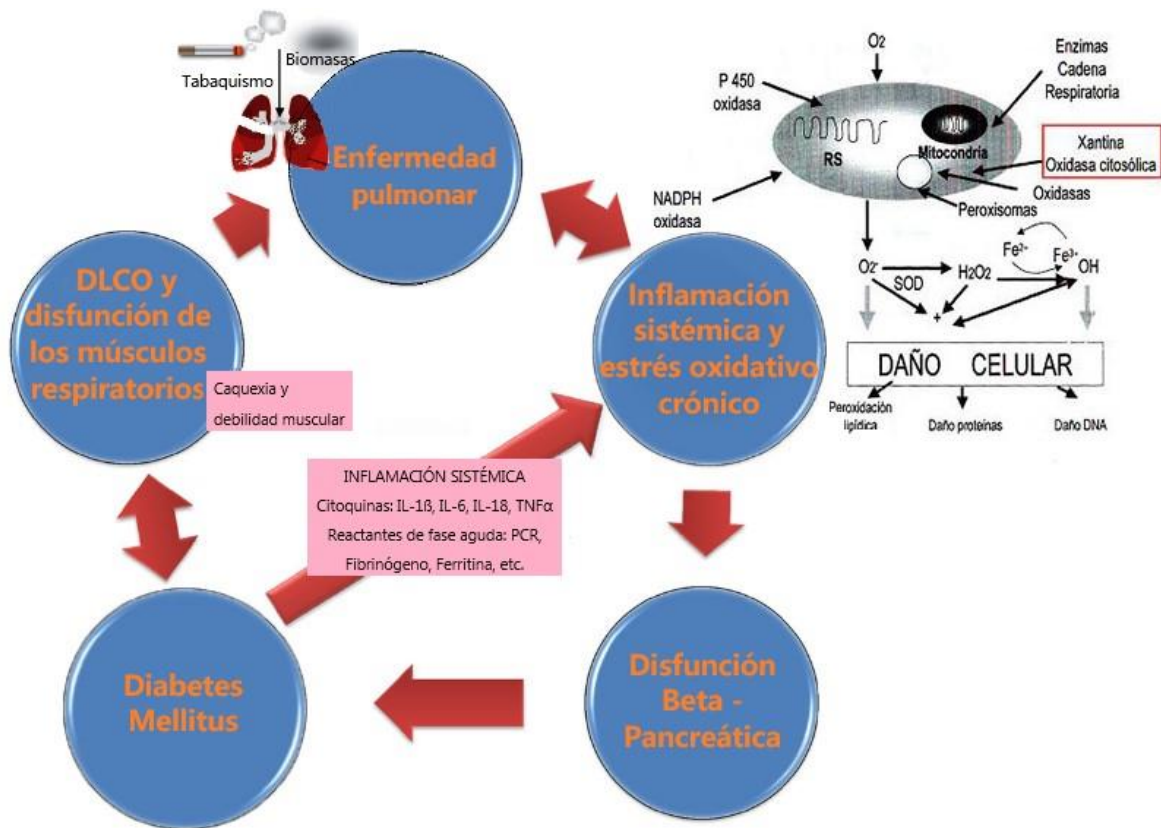


Figura 1: Diabetes Mellitus y su interrelación con la función pulmonar (28) (53).

VI MARCO METODOLÓGICO

6.1 Diseño del estudio

Es un estudio observacional, de corte transversal, prospectivo y analítico, que fue llevado a cabo en el Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS), ubicado en la zona 9 de la ciudad de Guatemala, durante el periodo de Junio 2015 a Julio 2017.

6.2 Universo

El estudio fue realizado tomando como universo al número de afiliados del IGSS, que según el último censo, se encuentra alrededor de 1,267,429. personas (54).

6.3 Población

La población en la cual se basó el estudio son los pacientes que se encontraban ingresados en nuestro centro hospitalario (HGE-IGSS), así como a los pacientes que consultaban en la emergencia, durante el periodo de Junio 2015 a Junio 2017. Se invitó a participar a todos los pacientes que cumplieran los criterios de inclusión (55).

6.3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Todos los pacientes mayores de 18 años que ya tenga el diagnóstico de diabetes o que durante el ingreso actual al hospital se hayan diagnosticado con DM. Además que estuvieran en las condiciones físicas de realizar un estudio de espirometría.

6.3.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se excluyeron del estudio a todos aquellos pacientes que tuvieran una de las siguientes características:

- Que estén ingresados en área de cuidado crítico o durante la estancia actual hayan estado ingresados en dicha unidad
- Pacientes diagnosticados con artritis reumatoide u otra enfermedad del colágeno con afección pulmonar.
- Pacientes con enfermedades neuromusculares como Miastenia Gravis y enfermedad de Eaton Lambert que afectaran los músculos involucrados en la respiración.
- Las afecciones neurológicas que darían resultados desacertados en las mediciones de las pruebas espirométricas.

- Deformidad de la caja torácica ya sea congénita u otra lesión por trauma.
- Pacientes ya diagnosticados con enfermedades de afección pulmonar como cáncer de pulmón, neumopatías intersticiales y neumonía.
- Pacientes en quienes la espirometría estuviera contraindicada por la patología de base, como: infarto agudo al miocardio, estenosis valvular cardíaca, aneurisma cerebral, torácico o abdominal, hemoptisis, neumotórax, cirugía reciente ocular (56).
- Pacientes que no quisieran participar en el estudio.

6.3.3 MUESTRA

El cálculo de muestra se realizó sobre el total de los pacientes afiliados, en este caso la población total de afiliados del IGSS es 1,267,429 (al año 2015), y aunque el número de pacientes con DM no se conoce con exactitud, según investigaciones previas aproximadamente el 7% de la población Guatemalteca sufre de este padecimiento (6), lo que nos da un estimado de 88,720 pacientes. La obtención de la muestra se realizó mediante un muestreo no probabilístico y el cálculo se realizó usando la menor probabilidad de encontrar lo que buscamos (57).

$$n = \frac{N * Z_{\alpha}^2 * p * q}{e^2 * (N - 1) + Z_{\alpha}^2 * p * q}$$

Formula 1

En donde:

n: corresponde al tamaño de la muestra

N: corresponde a la población (suma de todos los pacientes con diabetes)

Z_{α}^2 : corresponde al nivel de confianza, en este caso se usó 1.96 que es igual al 95% de confianza.

p : corresponde a la probabilidad de encontrar lo que buscamos, debido a que no hay estudios que sienten bases se usó 0.5 (50%) (58).

q : corresponde a la probabilidad de no encontrar lo que buscamos, que es 1-p, lo que es igual a 0.5 (50%) (59).

e^2 : precisión o máximo error tolerado, el cual será del 0.1 (10%).

Al meter los datos en la formula anterior, obtenemos “n”:

$$96 = \frac{88,720 * 1.96 * 0.5 * 0.5}{0.10^2 * (88,720 - 1) + 1.96 * 0.5 * 0.5}$$

6.3.4 RECOLECCIÓN DE DATOS

- Se obtuvo autorización escrita por parte de los comités de investigación de cada centro respectivo para poder acceder a los pacientes y sus historias clínicas respectivas.
- Se abordó a todo aquel paciente que cumpla con los criterios de inclusión.
- Se le informó al paciente del estudio que se pretendía realizar, y se le pidió que leyera y que firmara el consentimiento informado (si el paciente no sabe leer se le leyó el mismo). Esto está de acuerdo a lo establecido por el comité de bioética de la USAC, la presente investigación es Riesgo I (60) (61).
- Por último se le aplicó un cuestionario estandarizado que fue administrado por personal médico (62) (63).
- Después se revisaron las historias clínicas para completar los datos faltantes.
- Se recopilaron los resultados de laboratorio solicitados en el cuestionario.

Por último se le informó al paciente, de los resultados obtenidos tanto en la evaluación de la función pulmonar, así como en los exámenes séricos de laboratorio.

6.3.5 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

| Objetivos | Variable | Definición conceptual | Definición operacional | Tipo | Escala de medición |
|---|----------|---|---|--------------|--------------------------------------|
| Caracterización demográfica de los pacientes. | Edad | Tiempo que ha vivido una persona (64). | Número de años cumplidos. | Cuantitativa | Discreta |
| | Genero | Condición orgánica, masculina o femenina (64). | Fenotipo mostrado por el paciente. | Cualitativa | Nominal - Masculino - Femenino |
| | Altura | Dimensión vertical de un cuerpo en su posición natural o normal (64) | Altura del paciente medida en centímetros, parado sobre la báscula. | Cuantitativa | Razón |
| | Peso | Fuerza con que la Tierra atrae a un cuerpo, por acción de la gravedad (64). | Peso del paciente medido en la báscula en Kg, con bata del hospital. | Cuantitativa | Razón |
| | IMC | Índice sobre la relación entre el peso y la altura. | Índice calculado entre la altura y el peso (Altura en m, dividido peso en Kg al cuadrado) | Cuantitativa | Razón. |
| Enfermedad cardiovascular, | HTA | Presión arterial sistólica / diastólica mayor de 140/90 | Diagnóstico de HTA por parte de personal de salud, ya sea tomando o no | Cualitativa | Nominal dicotómica - Si |

| | | | | | |
|---|----------------------------|---|--|--------------|------------------------------------|
| control de y de tiempo padecer Diabetes Mellitus. | | mmHg, medida en reposo sentado, en 3 ocasiones distintas | medicamento para control de la misma. | | - No |
| | P/A | Presión arterial sistólica y diastólica medida en mmHg. | Presión arterial sistólica y diastólica medida en mmHg con esfigmomanómetro manual estándar. | Cuantitativa | Discreta |
| | PAM | Presión arterial media (Sitolica+2*Diastólica)/3 | Presión arterial media (Sitolica+2*Diastólica)/3, todo calculado en mmHg | Cuantitativa | Razón |
| | Enfermedad aterosclerótica | Formación de placa aterosclerótica (deposito lipídico) dentro de la pared endotelial de las arterias. | Referido por el paciente si se encuentra tomando hipolipemiantes orales, ya sea fibratos o de la familia de las estatinas. O tiene antecedente de enfermedad ateromatosa documentado, como SCA, obstrucción carotídea, claudicación intermitente evaluado con doppler. | Cualitativa | Nominal dicotómica - Si - No |
| | Perfil Lipídico | Nivel sérico de los principales lípidos medibles | Medición sérica de colesterol total, colesterol HDL, Colesterol LDL, y Triglicéridos, medidas en ayuno de 14 horas en el laboratorio del IGSS (HGE). | Cuantitativa | Razón |
| | Dislipidemia | Esta ha cambiado a lo largo del tiempo actualmente la AACE las define como LDL ≥ 130 mg/dl, HDL < 40 mg/dl, Colesterol Total ≥ 200 , Triglicéridos ≥ 150 (65). | Tomaremos como dislipidemia, aquel paciente que tenga cualquiera de las definiciones de la AACE 2017. LDL ≥ 130 mg/dl, HDL < 40 mg/dl, Colesterol Total ≥ 200 , Triglicéridos ≥ 150 (65), pero también tomaremos como positivo aquel paciente que se encuentre tomando estatinas o fibratos, o que tenga una enfermedad aterosclerótica comprobada. | Cualitativa | Nominal Dicotómica - Si - No |
| | Tiempo de DM | Tiempo transcurrido desde que el paciente fue diagnosticado con Diabetes Mellitus | Tiempo transcurrido en años desde el diagnóstico de DM hasta la toma de datos. | Cuantitativa | Discreta |
| | Glucosa Prepandial | Nivel de Glucosa sérica medida en | Nivel de Glucosa medida en la mañana en ayuno en el laboratorio del IGSS (HGE) | Cualitativa | Discreta |

| | | | | | |
|---|------------------|--|--|--------------|------------------------------------|
| | | ayunas (8 horas de ayuno) | | | |
| | HbA1c | Porcentaje de hemoglobina glicosilada. Definidos como HbA1c <6% Normal, <6.5% Intolerancia a la glucosa y >=6.5% DM. (66) | Porcentaje de hemoglobina glicosilada según laboratorios de IGSS (HGE) | Cualitativa | Razón. |
| | DM de Larga data | No hay definición exacta pero los estudios como Framingham o de Karadeniz <i>et al.</i> , han determinado que incrementos de 5 y 10 años de duración de la Diabetes producen una alteración significativa en el endotelio vascular y otros membranas (como la retina) (67) | Utilizaremos 10 años de duración de Diabetes o más como Diabetes Mellitus de larga duración. | Cualitativa | Nominal Dicotómica - Si - No |
| Estado de inflamación en los pacientes evaluados. | Ferritina | Proteína fijadora de hierro, principalmente en hígado, bazo y médula ósea. Sérico, también es un reactante de fase aguda. | Medición en el laboratorio del IGSS (HGE) resultado expresado en ng/ml. | Cuantitativa | Discreta |
| | PCR | Proteína C reactiva, es producida por el hígado y es un reactante de fase aguda muy sensible aunque poco específico. | PCR medida en el laboratorio del IGSS (HGE), resultado expresado en mg/L. | Cuantitativa | Razón |
| | V/S | Velocidad de sedimentación, es la velocidad a la que precipitan los glóbulos rojos en un tubo de ensayo con citrato sódico al 3.8 % en proporción | Velocidad a la que precipitan los glóbulos rojos, medida en el laboratorio del IGSS (HGE), expresada en mm/Hr. | Cuantitativa | Discreta [[[|

| | | | | | |
|--|---------------------|--|---|--------------|------------------------------------|
| | | 1/4. Usando el método de Westergreen (68). | | | |
| | Fibrinógeno | Proteína soluble del plasma que actúa como precursor de la fibrina (coagulación). | Proteína que en estados de inflamación tiende a consumirse, se medirá en laboratorio del IGSS (HGE), expresado en mg/dl. | Cuantitativa | Discreta |
| | Estado inflamatorio | Dentro de los riesgos cardiovasculares y daño endotelial en pacientes diabéticos la AACE reconoce la asociación de los factores de riesgo no tradicionales entre ellos los marcadores de inflamación como V/S, PCR, ferritina. | En el presente trabajo usaremos PCR, V/S, Ferritina y tomaremos como elevados si se salen del rango de referencia del laboratorio del IGSS HGE, y con cualquiera de ellos elevados se tomara como un estado inflamatorio crónico que presenta el paciente. (V/S>20 hombres y >25 mm/hr en mujeres, PCR >5.0mg/l, Ferritina >335ng/ml. | Cualitativa | Nominal Dicotómica - Si - No |
| Características de la función pulmonar en pacientes con diabetes mellitus en el encamamiento de medicina interna del Hospital General de Enfermedades del IGSS a través de espirometría. | Índice de Tiffeneau | Cociente FEV ₁ /FVC muestra la relación entre ambos parámetros (28). | Relación calculada entre FEV ₁ y FVC en porcentaje. | Cuantitativa | Razón |
| | FEV ₁ | Volumen Espiratorio forzado el primer segundo (28). | Volumen espirado forzado en el primer segundo, datos proporcionados por espirómetro de la Unidad de neumología del departamento de Medicina Interna (expresado en litros.). | Cuantitativa | Razón |
| | FVC | Volumen de aire que puede ser exhalado con fuerza de los pulmones después de tomar una inspiración, forzada (28). | Volumen espirado forzado, datos proporcionados por espirómetro de la Unidad de neumología del departamento de Medicina Interna (expresado en litros). | Cualitativa | Razón |
| | MMEF (25-75%) | El flujo espiratorio medio, se define como el flujo medido entre el 25% y el 75% de la maniobra de espiración forzada (28). | El flujo espiratorio medio (FEF _{25-75%} o MMEF) obtenido por espirómetro de la Unidad de neumología del departamento de Medicina Interna (expresado en volumen litros/segundos). | Cualitativa | Razón |
| | Patrón Obstructivo | Radio FEV ₁ /FVC (Índice de | Radio FEV ₁ /FVC (Índice de Tiffeneau) <70% y además | Cualitativa | Nominal Dicotómica |

| | | | | | |
|---|--------------------|---|---|-------------|------------------------------------|
| Establecer el tipo de patrón de deterioro de la función pulmonar que presentan los pacientes evaluados a través de la espirometría. | | Tiffeneau) <70% y además el FVC >=80% de lo esperado | el FVC >=80% de lo esperado. Sin clasificar el grados de obstrucción. | | - Si - No |
| | Patrón Restrictivo | Radio FEV1/FVC (Índice de Tiffeneau) >=70% y además FVC < 80% de lo esperado. | Radio FEV1/FVC (Índice de Tiffeneau) >=70% y además FVC < 80% de lo esperado. | Cualitativa | Nominal Dicotómica - Si - No |
| | Patrón MMEF | FEF (25-75%) menor del 60% del esperado para el sexo, edad y talla. | FEF (25-75%) menor del 60% del esperado, para el sexo, edad y talla. | Cualitativa | Nominal Dicotómica - Si - No |
| | Patrón Mixto | Radio FEV1/FVC (Índice de Tiffeneau) <70% y además el FVC <=80% de lo esperado | Radio FEV1/FVC (Índice de Tiffeneau) <70% y además el FVC <=80% de lo esperado | Cualitativa | Nominal Dicotómica - Si - No |
| | Afección Pulmonar | Enfermedades que afectan las vías respiratorias superiores y/o inferiores y estas se pueden evidenciar en estudios de espirometría, DLCO o de imagen. | Variable de trabajo y se tomara como positiva si el paciente presenta cualquiera de los patrones de obstructivo, restrictivo, mixto o MMEF. | Cualitativa | Nominal Dicotómica - Si - No |

6.3.6 INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Se utilizó como herramienta de recolección de información la boleta de recolección de datos, adjuntada como Anexo 1.

6.3.7 ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN

6.3.7.1 Programa

Se utilizó el software PSPP versión 3.0 (versión libre de uso) y Excel 2010 (versión pagada licencia para uso personal) para realizar las gráficas, tablas y análisis estadísticos correspondientes.

6.3.7.2 *Análisis estadístico*

Se realiza estadística descriptiva agrupando los datos por frecuencias y porcentajes, y calculando las medidas de tendencia central y desviación estándar según correspondiera.

Antes de realizar los cálculos de regresión logística se evaluó que cumpliera con lo siguiente:

- a. Variable dependiente dicotómica
- b. Variables independientes continuas o nominales
- c. Independencia de observaciones y variable dependiente mutuamente excluyente
- d. Pruebas de colinearidad entre las variables continuas, esto tiene mejores resultados si la distribución de las variables continuas es normal.
 - i. Se realizó pruebas de normalidad
 - ii. Como la mayoría no presentó una distribución normal se realizó reorganización de las variables usando ordenamiento por rango fraccional, y posteriormente usando la transformación descrita por Blom (69).
 - iii. Se realizó pruebas de normalidad nuevamente usando Shapiro-Wilk (esta prueba se prefiere para muestras pequeñas) (70).
- e. Ya que las variables cumplieron con todos los requisitos anteriores se realizaron los cálculos de regresión logística.

Como la variable dependiente es dicotómica ($S_i=1$ y $No=0$) y hay diferentes variables continuas y categóricas y se quiso evaluar la interacción de cada una de ellas con cada componente de la variable dependiente, para calcular estas p . se usó regresión logística binaria para cada componente de la tabla general.

Posteriormente se agruparon las variables de función pulmonar en una sola variable y si alguna presenta alteración se le asigna “1” a la variables AfeccionPulmonar y de lo contrario “0” y se realizó regresión logística binaria para evaluar si había afección pulmonar o no.

Al encontrar que hay una correlación entre las variables elegidas y la aparición o no de Afección Pulmonar, se decide realizar un análisis de Regresión Logística Multinomial y la variable AfeccionPulmonar se divide en cada uno de los patrones de Afección pulmonar que esta descritos en el trabajo y que más de un paciente presentó el patrón, siendo estos: Obstructivo, Restrictivo, Restrictivo + MMEF y MMEF únicamente. Ninguno de los pacientes mostró los otros patrones.

Por último se muestra una gráfica que resume el modelo de regresión logística binaria y otra que resume las principales variables que afectaban el comportamiento del modelo de regresión logística multinomial.

VII RESULTADOS

En la siguiente tabla podemos observar la distribución general de los datos obtenidos a través de la encuesta (anexos) y además también se presenta las p con respecto a los patrones observados en la espirometría.

Tabla 1. Tabla general, distribuida por los patrones de espirometría obtenidos en los pacientes encuestados.

| Variables | f (%) | $\bar{x}(s)$ | Obs (p) | Res (p) | Res+MMEF (p) | MMEF (p) |
|---------------------------------|----------|----------------|-------------|-------------|------------------|--------------|
| Edad en años | | 57.19(10.44) | .150 | .014 | .000 | .021 |
| Altura en centímetros | | 159.63(7.23) | .230 | .857 | .000 | .050 |
| Sexo | | | .022 | .649 | .000 | .219 |
| Femenino | 43(44.8) | | | | | |
| Masculino | 53(55.2) | | | | | |
| Peso en Libras | | 152.49(22.97) | .152 | .575 | .841 | .004 |
| FEV1 (% del esperado) | | 86.09(8.16) | | | | |
| FVC (% del esperado) | | 81.85(6.86) | | | | |
| MMEF (25-75% del Esperado) | | 66.01(11.96) | | | | |
| Índice de Tiffeneau (FEV1/FVC) | | .84(0.69) | | | | |
| Antecedente de HTA | 37(38.5) | | | | | |
| Enfermedad Aterosclerótica | 10(10.4) | | | | | |
| Colesterol Total | | 160.37(39.16) | | | | |
| Colesterol HDL | | 41.54(9.73) | | | | |
| Colesterol LDL | | 86.30(37.54) | | | | |
| Triglicéridos Totales | | 169.11(49.50) | | | | |
| Toma Estatinas | 17(17.7) | | | | | |
| Tiempo de tener Diabetes (años) | | 11.32(7.43) | .961 | .212 | .055 | .274 |
| Glicemia Preprandial | | 168.03(66.52) | .598 | .092 | .698 | .000 |
| Hemoglobina glicosilada | | 8.77(3.45) | .210 | .024 | .136 | .000 |
| Ferritina | | 236.44(147.72) | .954 | .036 | .063 | .436 |
| Fibrinógeno | | 220.70(44.88) | .422 | .490 | .065 | .001 |
| Proteína C Reactiva | | 5.53(6.38) | .407 | .742 | .003 | .001 |
| Velocidad de Sedimentación | | 25.80(16.00) | .246 | .182 | .024 | .549 |
| Índice de Masa | | 27.28(4.26) | .030 | .813 | .008 | .419 |
| Presión Arterial Media * | | 91.42(8.61) | .023 | .842 | .004 | .363 |
| Diabetes de Larga Data | 53(55.2) | | .022 | .076 | .216 | .075 |
| Dislipidemia | 79(82.3) | | .231 | .141 | .456 | .038 |
| Estado Inflamatorio | 55(57.3) | | .025 | .695 | .104 | .091 |

Obs, Obstructivo; Res, Restrictivo; Res+MMEF, Restrictivo más patrón MMEF; MMEF, Flujo espiratorio medio máximo cuartil 25%-75% (derivado de sus siglas en ingles).

De los 96 pacientes de la muestra el 56.3% presento alguna alteración en la espirometría de estos pacientes afectados el 6.3% tenía patrón obstructivo, el 32.3% patrón restrictivo, el 40.3% mostraba afección en MMEF. Además el 55.2% de los pacientes tenía Diabetes Mellitus de 10 años o más de evolución, el 82% tenía dislipidemia y el 57.3% se consideró que tenía un estado inflamatorio crónico presente (Tabla 1).

Tomando en cuenta la edad, la glicemia preprandial, la HbA1c, el IMC, el estado de dislipidemia, estado inflamatorio y diabetes de 10 o más años de duración, podemos clasificar correctamente el 82.3% de los pacientes. El ajuste del modelo se evaluó a través de Hosmer y Lemeshow ($p = 0.165$). Se calcularon los R^2 (Nagelkerke) el cual nos dio 0.579. Entre los factores asociados positivamente a la aparición de alteraciones en la prueba de espirometría se encontró la edad ($p = 0.003$ y OR 1.13), la HbA1c ($p = 0.046$ y OR 1.63), el IMC ($p < 0.0001$ y OR 1.589), el Estado inflamatorio ($p = 0.034$ y OR 5.67) y tener Diabetes diagnosticada de 10 años o más ($p = 0.001$ y OR 15.54) (Tabla 2).

Tabla 2. Regresión Logística binaria para las variables propuestas para afección pulmonar

| VARIABLES | B | Error S. | Wald | Grados de Libertad | <i>p</i> | OR |
|--------------------------------|---------|----------|--------|--------------------|----------|--------|
| Edad ¹ | .123 | .041 | 8.910 | 1 | .003 | 1.131 |
| Glicemia en Ayuno ¹ | -.012 | .015 | .721 | 1 | .396 | .988 |
| HbA1c ¹ | .491 | .246 | 3.995 | 1 | .046 | 1.634 |
| IMC ¹ | .463 | .122 | 14.498 | 1 | .000 | 1.589 |
| Dislipidemia | -1.617 | .979 | 2.728 | 1 | .099 | .199 |
| Estado Inflamatorio | 1.735 | .819 | 4.495 | 1 | .034 | 5.672 |
| DM de Larga Data | 2.744 | .864 | 10.097 | 1 | .001 | 15.548 |
| Constante | -22.179 | 5.544 | 16.003 | 1 | .000 | .000 |

¹Variables normalizadas como descritas en la sección de análisis estadístico.

Para poder tener una mejor perspectiva del modelo, se decide graficar la distribución de los datos evaluados por la probabilidad de ser clasificados correctamente por el modelo. La cual se presenta a continuación (Grafica 1).

Tabla 3. Regresión Logística Multinomial para las variables propuestas para afección pulmonar

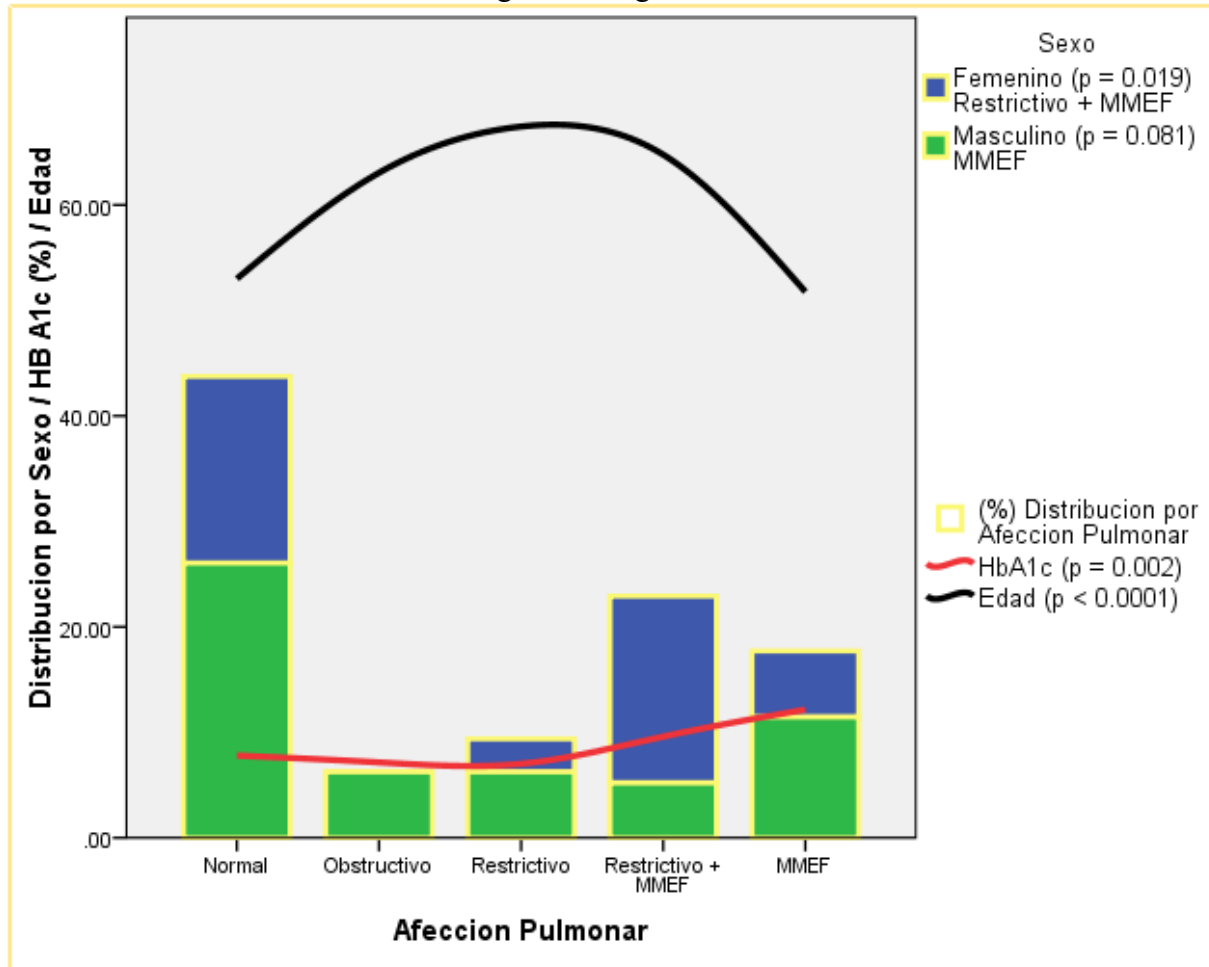
| Patrón de Afección Pulmonar ^a | B | Error S. | Wald | gl | p | OR | IC 95% | | |
|--|---------------------|----------|--------|-------|---|------|----------|-----------|------------|
| Obstrutivo | Intercepción | -263.30 | 169.78 | 2.41 | 1 | .121 | | | |
| | HbA1c ¹ | -14.83 | 13.04 | 1.29 | 1 | .256 | 3.623E-7 | 2.865E-18 | 45828.28 |
| | Edad ¹ | 4.92 | 4.22 | 1.36 | 1 | .244 | 137.276 | .035 | 5.382E+005 |
| | Mujeres | -2.76 | .00 | . | 1 | . | .064 | .064 | .064 |
| | Hombres | . | . | . | 0 | . | . | . | . |
| | Estado Inflamatorio | 66.41 | .00 | . | 1 | . | 6.97E+28 | 6.97E+28 | 6.97E+28 |
| Restrictivo | Intercepción | -263.71 | 211.80 | 1.55 | 1 | .213 | | | |
| | HbA1c ¹ | -15.69 | 13.08 | 1.44 | 1 | .230 | 1.538E-7 | 1.13E-18 | 20878.29 |
| | Edad ¹ | 5.30 | 4.23 | 1.57 | 1 | .210 | 199.391 | .050 | 7.89E+5 |
| | Mujeres | 20.79 | 15.73 | 1.75 | 1 | .186 | 1.069E+9 | 4.34E-5 | 2.629E+22 |
| | Hombres | . | . | . | 0 | . | . | . | . |
| | Estado Inflamatorio | 47.63 | 45.31 | 1.11 | 1 | .293 | 4.86E+20 | 1.32E-18 | 1.79E+59 |
| Restrictivo + MMEF | Intercepción | -29.27 | 7.51 | 15.20 | 1 | .000 | | | |
| | HbA1c ¹ | .686 | .236 | 8.442 | 1 | .002 | 1.986 | 1.250 | 3.155 |
| | Edad ¹ | .61 | .16 | 14.60 | 1 | .000 | 1.838 | 1.345 | 2.512 |
| | Mujeres | 2.55 | 1.09 | 5.46 | 1 | .019 | 12.864 | 1.511 | 109.528 |
| | Hombres | . | . | . | 0 | . | . | . | . |
| | Estado Inflamatorio | 2.38 | 1.64 | 2.12 | 1 | .145 | 10.817 | .439 | 266.749 |
| MMEF | Intercepción | 21.77 | 14.91 | 2.13 | 1 | .144 | | | |
| | HbA1c ¹ | 1.94 | .88 | 4.82 | 1 | .028 | 6.946 | 1.232 | 39.169 |
| | Edad ¹ | -.85 | .49 | 2.95 | 1 | .086 | .428 | .163 | 1.127 |
| | Mujeres | -5.03 | 2.88 | 3.05 | 1 | .081 | .007 | 2.312E-5 | 1.851 |
| | Hombres | . | . | . | 0 | . | . | . | . |
| | Estado Inflamatorio | 9.10 | 7.27 | 1.57 | 1 | .211 | 8930.45 | .006 | 1.37E+10 |

^a. La categoría de referencia fue: Normal (sin alteración en la espirometría).

¹ Variables normalizadas como descritas en la sección de análisis estadístico
GL, Grados de Libertad; IC 95%, Intervalo de confianza del 95%.

A continuación se deciden graficar las variables que mostraron una p significativa y su comportamiento general en el modelo de regresión logística multinomial en cada uno de los componentes de la variable Afección Pulmonar (Normal, Obstruccion, Restrictivo, Restrictivo + MMEF y únicamente MMEF). Cada columna se divide en el porcentaje de sujetos femeninos y masculinos, respectivamente.

Gráfica 3. Resumen del Modelo de Regresión Logística Multinomial



VIII DISCUSIÓN

Hay varias fisiopatologías propuestas a nivel alveolar, capilar y lesiones de membranas endoteliales, incluyendo un estado inflamatorio crónico que produce la Diabetes Mellitus lo cual se podría manifestar con alteración en las pruebas espirométricas (afección pulmonar) podemos observar en el modelo propuesto que al tomar en cuenta la edad, la glicemia en ayuno, el porcentaje HbA1c, el estado de dislipidemia de los pacientes, el índice de masa aumentado y 10 o más años de haber sido diagnosticado con diabetes podemos predecir hasta en un 57.3% la aparición de alteración en la espirometría de los pacientes evaluados. Se realizó tabla de clasificación para evaluar el desempeño del modelo lo que se puede observar en la Grafica 1. Y tomando en cuenta estas variables mencionados se puede clasificar hasta el 82.3% de los sujetos evaluados. El aumento de edad se correlaciona positivamente con la probabilidad de encontrar alteraciones en la espirometría ($p = 0.003$) con un riesgo de hasta 1.13 veces más por cada unidad de aumento en la edad, aunque esto ya se ha demostrado anteriormente y la edad por si sola puede alterar la espirometría y ya en estudios previos se ha evidenciado un deterioro de la capacidad pulmonar a partir de los 35 años (71). La glicemia prepandial al igual que la dislipidemia tomando en cuenta todas las demás variables estudiadas no se asociaron con alteración es la espirometría. El nivel de HbA1c ($p = 0.046$) tomando en cuenta todas las demás variables se asociaron a alteraciones en la espirometría y por cada unidad de elevación de esta se asoció a 1.63 veces más probabilidad de encontrar deterioro pulmonar lo que concuerda con el estudio realizado por Baba S. et al en Japón el 2017 (72). También podemos observar que el IMC se correlaciono positivamente con la alteración de la espirometría y un IMC aumentado aumenta 1.58 veces la probabilidad de encontrar alteración en las pruebas pulmonares ($p < 0.001$), esto también ha sido evaluado en otras investigaciones (73) y por último si se consideró que el paciente cursaba con un estado inflamatorio ($p = 0.034$) (ver definición en la sección de operacionalización de variables) aumento la probabilidad hasta 5.6 veces más de encontrar alteración en las pruebas pulmonares; al igual que la diabetes de más de 10 años de duración ($p < 0.001$) se asoció a la probabilidad de encontrar alteración en la espirometría hasta 15.5 veces más (OR, Tabla 2). Esto último también se ha evidenciado en algunas investigaciones recientes como descrito por Baines K. *et al.* (74) (75).

Lo anterior nos hace considerar que los pacientes que presenten los factores anteriormente descritos sean candidatos a pruebas de función pulmonar y una monitorización con espirometría.

Pero dentro de los pacientes que pudimos observar que tienen alteración en las pruebas espirométricas, ¿hay algún patrón que predomine respecto a los otros? ¿Algunas de las características estudiadas en los pacientes se relacionaron con algún patrón de espirometría en particular?

El 6.3% de los pacientes mostraron un patrón obstructivo, el 9.4% se presentó con patrón restrictivo, y la mayoría se presentó con patrón restrictivo y lesión de vía área pequeña (MMEF)

(22.9%) y otro buen porcentaje se presentó únicamente con alteración en la vía área pequeña 17.7%.

En el modelo propuesto de Regresión Logística Multinomial no se evidencio un nivel significativo en ninguna las variables propuestas (HbA1c, Edad, Sexo y Estado inflamatorio) para el patrón obstructivo o el patrón restrictivo en la espirometría.

Pero si se puede observar una relación importante en el patrón restrictivo + MMEF, la HbA1c ($p = 0.002$) y se puede observar que una hemoglobina glicosilada elevada se asoció hasta 1.9 veces más probable de presentar este patrón en la espirometría (Tabla 3), aunque se ha investigado poco respecto a esto, hay algunas investigaciones que muestran esto como la realizada por Baba S, et. al. en pacientes japoneses (72). Aunque como era de esperar la edad ($p < 0.0001$) también se relacionó con la aparición de este patrón y hay múltiples investigaciones que demuestran el impacto de la edad en la función pulmonar y solo por esta variable la espirometría se puede ver alterada y por cada unidad de aumento en la edad aumenta 1.8 veces la probabilidad de encontrar esta alteración en la espirometría.

Aunque contrario a lo que es esperaba, el sexo femenino mostro mayor probabilidad hasta 12 veces más respecto a los hombres ($p = 0.019$) de presentar patrón restrictivo + MMEF en espirometría, aunque hay algunas investigaciones como la de Sperandio E. *et al.* sobre patrones restrictivo observados en pacientes asintomáticos que han mostrado esta tendencia por género (76).

Tradicionalmente se ha descrito el Flujo Espiratorio Forzado Medio (25%-75% o MMEF) para evaluar la vía área pequeña y aunque este método no es exacto está ampliamente disponible por lo que es el más usado (77) y como se puede ver en nuestro modelo propuesto la HbA1c mostró una asociación con la aparición de alteración en el MMEF ($p = 0.028$) y una relación proporcionalmente positiva con una probabilidad de 6.9 veces de encontrar esta alteración en la espirometría por cada 1.94 unidades de aumento en la hemoglobina glicosilada respecto a lo normal (<6%). Esto ha sido encontrado en algunas investigaciones recientes como en evaluación de pacientes con Diabetes Tipo 2 por Naithok S. así como la más reciente realizada por Ahluwalia H. en paciente con Diabetes Tipo 1 y en ambas se encontró una asociación positiva entre la hemoglobina glicosilada y el MMEF (por sus siglas en ingles) (78) (79).

IX CONCLUSIONES

- Tomando en cuenta edad, glicemia preprandial, hemoglobina glicosilada, índice de masa corporal, dislipidemia, estado inflamatorio del paciente y más de 10 años de duración de diabetes mellitus se pudo asociar a la aparición de alteración en la prueba de espirometría hasta en el 57.9% de pacientes.
- De los pacientes analizados el 56.2% presentó alteración en la espirometría, el 55.2% de los paciente fue masculino sin haber diferencia estadística respecto al género femenino. La edad promedio fue 57 años. El peso promedio fue 152.45 lb. y únicamente se asoció a alteración en MMEF, el promedio de tener DM fue de 11.32 años.
- Un 55.2% había sido diagnosticado con Diabetes hace más de 10 años y un alarmante 82% tenía un estado de dislipidemia. También hay que resaltar que un 57.3% se consideró que tenía un estado inflamatorio crónico. El promedio de glicemia preprandial fue de 168mg/dl y la HbA1c promedio fue de 8.7%.
- Del 56.2% de los pacientes que presentó alteración en las pruebas espirométricas el 11.2% presento patrón obstructivo, el 16.7% patrón restrictivo, el 40.74% patrón restrictivo + MMEF y 31.49% únicamente alteración en vía área pequeña (MMEF)
- Ni la HbA1c, edad, género o estado inflamatorio mostró asociación con el patrón obstructivo ni con el patrón restrictivo. Pero si su pudo observar una asociación importante con una p significativa respecto a la hemoglobina glicosilada y la aparición de patrón restrictivo más lesión de vía área pequeña (MMEF) y en una HbA1c elevada fue hasta 1.9 veces más probable de encontrar este patrón y hasta 6.9 veces más de encontrar únicamente alteración en la vía área pequeña.

X RECOMENDACIONES

- La asociación encontrada entre la edad, glicemia preprandial, hemoglobina glicosilada, índice de masa corporal, dislipidemia, estado inflamatorio del paciente y más de 10 años de duración de diabetes mellitus con la alteración es las pruebas espirométricas nos orienta en que es recomendable realizar una espirometría rutinaria a estos pacientes.
- Aunque se evidencio la relación entre algunas características demográficas, como la edad, el tiempo de padecer diabetes y grado de control de DM, el estudio fue realizado en un único centro por lo que sería recomendable ampliar las características demográficas y no solo incluir a pacientes del seguro social.
- Aunque se usaron algunos marcadores de inflamación, sería recomendable ampliar a marcadores más exactos como Interleuquina 6, TNFa, y también se podría realizar investigación con grupo control para contrastar las características de control de glicemia.
- Aunque se encontró que hay alteraciones es la espirometría forzada, algunas pruebas complementarias como difusión de monóxido de carbono (DLCO₂) o pletismografía, podrían dar un panorama más amplio de la lesión pulmonar, aunque estas pruebas no se encuentran ampliamente disponibles.
- Establecer las pruebas de función pulmonar a través de espirometría, junto con marcadores de inflamación además de los marcadores de control de DM puede ser útil para establecer un pronóstico de la enfermedad, por lo que un control estricto de la glicemia, HbA1c así como un IMC saludable puede mejorar las pruebas de función pulmonar y el estado inflamatorio del paciente diabético.

XI BIBLIOGRAFÍA

1. The International Diabetes Federation (IDF). IDF. [Online].; 2017 [cited 2019 5. Available from: <https://www.idf.org/>.
2. Fondo Monetario Internacional. Informe de Perspectivas de la Economía Mundial. Informe. Washington: IMF, Perspectivas de la Economía Mundial; 2019 Abril.
3. American Diabetes Association. Diabetes.org. [Online].; 2015 [cited 2015 Abril. Available from: <http://www.diabetes.org/diabetes-basics/statistics/>.
4. WHO. Media Centre Diabetes. [Online].; 2015 [cited 2015 Febrero 22. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>.
5. Colop DBS. Análisis de Situación: Enfermedades No Transmisibles 2017. Reporte de Gobierno. Guatemala: MSPAS, INE; 2018.
6. MOREIRA DÍAZ JP. DIABETES MELLITUS EN GUATEMALA: ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS. Revista Guatemalteca de Cardiología. 2014; 24(1).
7. WHO. Global Health Estimates. [Online].; 2014 [cited 2015 Febrero 21. Available from: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index1.html.
8. Cantella Z, Lama J. Prevalencia de EPOC en adultos mayores expuestos al humo de leña en una comunidad de la sierra central. Revista de la Sociedad Peruana de Neumología. 2005; 49(N0. 2).
9. Martinez-Ceron E, Barquiel B, Pallardo LF, Alvarez-Sala R. Chronic Obstructive Pulmonary Disease - Current Concepts and Practice. [Online]. Madrid: InTech; 2012 [cited 2015 Febrero 21. Available from: <http://www.intechopen.com/books/chronic-obstructive-pulmonary-disease-current-concepts-andpractice/>.
- 10 Faul JL, Wilson SR, Chu JW, Canfield J, Kushner WG. The Effect of an Inhaled . Corticosteroid on Glucose Control in Type 2 Diabetes. Clinical Medicine & Research. 2009; Volume 7(Number 1/2: 14-20).
- 11 Kim HJ, Lee JY, Jung HS, Kim DK, Lee SM, Yim JJ, et al. The impact of insulin sensitisers . on lung function in patients with chronic obstructive pulmonary disease and diabetes. INT J TUBERC LUNG DIS. 2010; 14((3):362–367).

- 12 IGSS. Igssgt/guias2009. [Online].; 2009 [cited 2015 Mayo 20. Available from: http://www.igssgt.org/images/informes/guias_gpc_be/guias2009/diabetes_mellitus_tipo%202.pdf.
- 13 Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Diabetes Canada 2018 . Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. Can J Diabetes. 2018; 42(S1-S325).
- 14 Danaei G, MM F, Y L, GM S, MJ C, CJ P, et al. National, regional, and global trends in . fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. Lancet. 2011; 378(9785).
- 15 Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to . 2030. PLoS Med. 2006; 3(11): p. e442.
- 16 Giralt Muiña P, Urra Ardanaz JM, Pérez Rodríguez MJ, Santillana Ferrer L, Benito López . PB, Giralt Muiña J. Concordancia entre haplotipos HLA DR y HLA DQ en diabéticos tipo 1 A. AV DIABETOL. 2002;; p. 79-83.
- 17 WHO. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. . [Online].; 1999 [cited 2015 Febrero 21. Available from: http://whqlibdoc.who.int/hq/1999/who_ncd_ncs_99.2.pdf.
- 18 Sia C, Weinem M. The Role of HLA Class I Gene Variation in Autoimmune Diabetes. The . Review of Diabetes Studies. 2005;; p. 97–109.
- 19 Ajala O, English P, Pinkney J. Systematic review and meta-analysis of different dietary . approaches to the management of type 2 diabetes. American Journal of Clinical Nutrition. 2013; 97(3): p. 505-516.
- 20 Ganda OP. Prevalence and Incidence of Secondary and Other Types od Diabetes. In . Clearinghouse TNDI. Diabetes in America.: National Institutes of Health; 2013. p. 69-84.
- 21 Mayo Clinic Staff. MAYO CLINIC. [Online].; 2014. Available from: <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/diabetes/basics/symptoms/con-20033091>.
- 22 Wisse B. Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU. [Online].; 2014 [cited 2015. . Available from: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000305.htm>.

- 23 American Diabetes Association. American Diabetes Association. [Online].; 2014. . Available from: <http://www.diabetes.org/es/informacion-basica-de-la-diabetes/?loc=db-es-slabnav>.
- 24 Association AD. Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care. 2011;(Supplement . 1): p. S11-S61.
- 25 G CA, Va PB, N PB, L SC, M EC, D IS. Aplicación clínica de los valores de referencia de . espirometría realizados en niños chilenos. Revista médica de Chile. 2004; 132: p. 1205-1210.
- 26 Liñan Cortes S, Cobos Barroso N, Reverté Bover C. Asociación Española de Pediatría. . [Online].; 2008. Available from: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/3_5.pdf.
- 27 Bellamy D. British Thoracic Society (BTS) COPD Consortium. [Online].; 2005 [cited 2015 . 3 30. Available from: <https://www.brit-thoracic.org.uk/document-library/delivery-of-respiratory-care/spirometry/spirometry-in-practice/>.
- 28 García-Río F, Calleb M, Burgosc F, Casand P, del CF. Espirometria. Archivos de . Bronconeumologia. 2013; 49((9):388-401).
- 29 UNIVERSITIES OCCUPATIONAL SAFETY AND HEALTH EDUCATIONAL . RESOURCE CENTER. CDC-NIOSH. [Online].; 2003 [cited 2019 5 1. Available from: <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-154c/pdfs/2004-154c.pdf?id=10.26616/NIOSH PUB2004154c>.
- 30 Dennis RJ, Maldonado D, Rojas MX, Aschner P, Rondón M, Charry L, et al. Diabetes . mellitus tipo 2 y deterioro de la función pulmonar. Acta Médica Colombiana [online]. 2008; 33(3).
- 31 Mirrakhimov AE. Chronic obstructive pulmonary disease and glucose metabolism: a bitter . sweet symphony. Cardiovascular Diabetology. 2012; 11(132).
- 32 MacNee W. Pulmonary and Systemic Oxidant/Antioxidant Imbalance in Chronic . Obstructive Pulmonary Disease. PROCEEDINGS OF THE AMERICAN THORACIC SOCIETY. 2005; 2(pp 50–60).
- 33 van den Oever IA RHNMSS. Endothelial dysfunction, inflammation, and apoptosis in . diabetes mellitus. Mediators Inflammation. 2010; 2010(792393).

- 34 Marco Guazzi RBSDVaMDG. Diabetes Worsens Pulmonary Diffusion in Heart Failure, and Insulin Counteracts This Effect. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2002; 166(No. 7).
- 35 Ang E LMHCFJTJWDBP. Safety and efficacy of AIR inhaled insulin compared with subcutaneous insulin in patients having diabetes and asthma: A 12-month, randomized, noninferiority trial. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2009; 2(S35-44).
- 36 Raskin P. HSHMCPBARPAN. Pulmonary function over 2 years in diabetic patients treated with prandial inhaled Technosphere Insulin or usual antidiabetes treatment: a randomized trial. *Diabetes Obesity & Metabolism*. 2012; 14(2)(163-73).
- 37 Boulbou MS GKPEKVMAMP. Pulmonary function and circulating adhesion molecules in patients with diabetes mellitus. *Canadian Respiratory Journal*. 2003; 10(5)(259-64).
- 38 Benbassat CA SEKMLJBIFG. Pulmonary function in patients with diabetes mellitus. *The American Journal of medical Sciences*. 2001; 322(3)(127-132).
- 39 Wang B, Xu D, Jing Z, Liu D, Yan S, Wang Y. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Effect of long-term exposure to air pollution on type 2 diabetes mellitus risk: a systemic review and meta-analysis of cohort studies. *European Journal of Endocrinology*. 2014; 171: p. 173-182.
- 40 Andersen H. Motor dysfunction in diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012; 28.
- 41 Sinclair AJ CSBA. Impact of diabetes on physical function in older people. *Diabetes Care*. 2008; 31(2).
- 42 Fierro B BSRD. Phrenic nerve conduction in diabetic patients. A preliminary study. *Acta Neuro*. 1982; 4.
- 43 Rison RA BS. Bilateral phrenic neuropathies in a diabetic patient responsive to intravenous immunoglobulin: a case report. *Clin Neurol Neurosurg*. 2011; 113(9).
- 44 Fuso L PDLAZFCCPCBSVFGGAI. Reduced respiratory muscle strength and endurance in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012 May 11; 28(4).
- 45 Walter RE BAGROGGD. Association between Glycemic State and Lung Function. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 167(6).

- 46 Davis WA KMKPGVDT. Glycemic exposure is associated with reduced pulmonary . function in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Care*. 2004; 27: p. 752–757.
- 47 Philips BJ MJRJBE. Factors determining the appearance of glucose in upper and lower . respiratory tract secretions. *Intensive Care Med*. 2003; 29.
- 48 Lee AS HBHS. Control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Infect Dis Clin . North Am*. 2011;(25): p. 155-179.
- 49 McAlister FA MSBSRBRJMT. The relation between hyperglycemia and outcomes in 2,471 . patients admitted to the hospital with community-acquired pneumonia. *Diabetes Care*. 2005;(28): p. 810-815.
- 50 Baker EH JCPBBABDWDJP. Hyperglycaemia is associated with poor outcomes in . patients admitted to hospital with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. ;(61): p. 284-289.
- 51 Küpeli E UGUSSTEZGA. Metabolic syndrome is associated with increased risk of acute . exacerbation of COPD: a preliminary study. *Endocrine*. 2010; 38(1): p. 76-82.
- 52 Kelly AS BRGCJKHBA. Effects of exenatide vs. metformin on endothelial function in . obese patients with pre-diabetes: a randomized trial. *Cardiovasc Diabetol*. 2012; 11(64).
- 53 Dharwadkar ea. REDUCTION IN LUNG FUNCTIONS IN TYPE-2 DIABETES IN . INDIAN POPULATION : CORRELATION WITH GLYCEMIC STATUS. *Indian J Physiol Pharmacol*. 2011; 55(2).
- 54 (IGSS) DAYE. Boletín Estadístico IGSS. Guatemala, Guatemala:: 2015.
- 55 Barreiro PL, Albandoz JP. Población y muestra. Técnicas de muestreos. *Management . Mathematics for European Schools*. Universidad de Sevilla; 2001.
- 56 Moore VC. Spirometry: step by step. *Breathe*. 2012; 8(3): p. 232-240.
- 57 Martín JR. Diseños de muestreo (II). *Nure Investigación*. 2005 Febrero; 12: p. 1-7.

- 58 Noordzij M1 DFZCJK. Sample size calculations. *Nephron Clin Pract.* 2011 Jul; 118(4).
- 59 Hsin-Chieh Yeh ea. Cross-Sectional and Prospective Study of Lung Function in Adults . With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2008; 31(4).
- 60 Charnaud L, García C, Villagrán C, López L, Mazariegos C, Terrón L, et al. DIGI USAC. [Online].; 2009 [cited 2010 Junio. Available from: <http://digi.usac.edu.gt/Sitios/puiis/uploads/bioeticausac.pdf>.
- 61 WHO. WHO Web site. [Online].; 2010 [cited 2010 Agosto 5. Available from: http://www.who.int/rpc/research_ethics/informed_consent/en/index.html.
- 62 Takamatsu N, Abe H, Tominaga T, Nakahara K, Ito† Y, Okumoto† Y, et al. Risk factors . for chronic kidney disease in Japan: a community-based study. *BMC Nephrology.* 2009 Octubre; 34.
- 63 Guidelines and Protocols Advisory Committee. Chronic Kidney Disease – Identification, . Evaluation and Management of Patients. In *Guidelines & Protocols*; 2008; British Columbia, Canada: British Columbia Ministry of Health Services. p. 20.
- 64 Real Academia Española. Real Academia Española Web Site. [Online].; 2010 [cited 2010 . Agosto. Available from: <http://www.rae.es/rae.html>.
- 65 AACE. GUIDELINES FOR MANAGEMENT OF DYSLIPIDEMIA AND PREVENTION . OF CARDIOVASCULAR DISEASE. 2017; 23(2).
- 66 American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of . Medical Care in Diabetesd - 2019. *Diabetes Care.* 2019 Enero; 42(1).
- 67 Karadeniz SZ, Yilmaz TM. Duration of diabetes and prevalence of diabetic retinopathy: . Istanbul Diabetic Retinopathy Study (IDRS). 2007; 1: p. 43-48.
- 68 Lemus MdL, Sierra AV. Determinación de la velocidad de sedimentación globular . mediante micrométodo comparado con el método Wintrobe. *ENF INF MICROBIOL.* 2009 Marzo; 29(2).
- 69 Blom G. Statistical estimates and transformed beta-variables. *Almqvist und Wiksell.* 1958;; . p. 285-285.

- 70 Ghasemi A,&ZS. Normality Tests for Statistical Analysis: A Guide for Non-Statisticians. . International journal of endocrinology and metabolism. 2012; 10(2): p. 486–489.
- 71 van Oostrom SH EPVWSMWIBMea. Aging-related trajectories of lung function in the . general population—The Doetinchem Cohort Study. PLoS ONE. 2018 Abril; 13(5).
- 72 S B, T T, M H, M K, E H. Relationship between pulmonary function and elevated glycated . hemoglobin levels in health checkups: A cross-sectional observational study in Japanese participants. J Epidemiol. 2017 Nov; 27(11).
- 73 D. S, F. F, J. C, E. PF. Influence of body mass index and age on the lung function of obese . women. Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia. 2016 jul; 19(4).
- 74 Baines K, Backer V, Gibson P, Powel H, Porsbjerg C. Impaired lung function is associated . with systemic inflammation and macrophage activation. European Respiratory Journal. 2015 Feb; 45(2).
- 75 Muhammad Irfan AJASHSASFH. Pulmonary functions in patients with diabetes mellitus. . Lung India. 2011; 28(2).
- 76 Sperandio EF, Arantes RL, Matheus AC, Silva Rpd, Lauria VT, Romiti Mea. Restrictive . pattern on spirometry: association with cardiovascular risk and level of physical activity in asymptomatic adults. J. bras. pneumol. 2016 Feb; 42(1).
- 77 McNulty W, Usmani OS. Techniques of assessing small airways dysfunction. Eur Clin . Respir J. 2014 Oct; 1.
- 78 N. NJS, K. W, Asoka SW, Govindaraj Y. Effect of glycemic status on lung function tests . in type 2 diabetes mellitus. Journal of Medical Society. 2014 May-Ago; 28(2).
- 79 Study of Pulmonary Functions in Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. International . Journal of Health Sciences and Research. 2019 Feb; 9(2).

XII ANEXOS

ENCUESTA DETERIORO DE LA FUNCIÓN PULMONAR SEGÚN TIPO DE TRATAMIENTO Y CONTROL GLICÉMICO EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS

Datos Generales:

1. Nombre del paciente: _____
2. No. de afiliación: _____
3. EDAD: _____ SEXO: _____ ALTURA: _____ PESO: _____

Función Pulmonar

4. Antecedentes broncopulmonares: _____
5. Expuesto al humo de leña: SI ___ NO ___ No. de Años: _____
6. FEV1 (L): _____
8. MMEF(25-75%)(L/s): _____
7. FVC (L): _____
9. FEV1/FVC(%): _____

Función Cardiovascular

10. P/A(S/D mmHg): _____ HTA: SI ___ NO ___
11. Enfermedad aterosclerótica: SI ___ NO ___
12. Colesterol Total (mg/dl): _____
14. Colesterol LDL (mg/dl): _____
13. Colesterol HDL (mg/dl): _____
15. Triglicéridos (mg/dl): _____
16. Estatinas: SI ___ NO ___ Dosis(mg/día): _____

Diabetes

17. Años de ser diabético: _____
19. GMT Pre-prandial (md/dl): _____
18. HbAc (Glucosilada %): _____
20. Tratamiento de DM
 - a. Metformina
 - b. Sulfonilureas
 - c. Tiazolidinedionas
 - d. DPP4
 - e. SGLT2
 - f. INSULINA RAPIDA
 - g. INSULINA NPH
 - h. GLARGINA

Estado inflamatorio

21. Ferritina(ng/ml): _____
23. V/S(mm/hr): _____
22. PCR (mg/L): _____
24. Fibrinógeno(mg/dl): _____

Consentimiento Informado para realización de investigación de función pulmonar en pacientes diabéticos

Raul Uribe

Residente de Medicina Interna

Este formulario está dirigido a pacientes diabéticos afiliados del IGSS que se encuentren en encamamiento de HGE

Este Documento de Consentimiento Informado tiene dos partes:

- Información (proporciona información sobre el estudio)
- Formulario de Consentimiento (para firmar si está de acuerdo en participar)

PARTE I:

Mi Nombre es Raul Uribe, soy Residente de III de Medicina Interna del IGSS, estoy investigando sobre la enfermedad pulmonar que se da como consecuencia de Diabetes. Le quiero invitar a participar de esta investigación. No es obligatorio que participe en esta investigación. Puede que haya algunas palabras que no entienda. Por favor, me para según le informo para darme tiempo a explicarle. Si tiene preguntas más tarde, puede preguntarme a mí, al doctor que investiga.

El propósito de la investigación es determinar en qué grado la Diabetes puede llegar a afectar el funcionamiento del pulmón y si es necesario realizar evaluaciones periódicas de la función pulmonar en pacientes con Diabetes de larga duración.

En esta investigación se llevara a cabo la realización de varias preguntas dirigidas a los medicamentos que está tomando y además varios exámenes de sangre, entre ellos, nivel de triglicéridos, colesterol, glucosa, hemoglobina glicosilada. Pero además se les realizara pruebas de función pulmonar llevada a cabo por el departamento de neumología del IGSS.

La elección de los participantes se ha realizado en base a la Diabetes.

Su participación en esta investigación es totalmente voluntaria. Usted puede elegir participar o no hacerlo. Tanto si elige participar o no, continuarán todos los servicios que reciba en este hospital y nada cambiará. Usted puede cambiar de idea más tarde y dejar de participar aun cuando haya aceptado antes.

La investigación no conlleva ningún riesgo para su salud ni su estado actual.

Al participar en esta investigación es posible que experimente molestias como el que le tomemos varias veces la presión sanguínea o pincharle las venas, además que se le ponga a soplar para evaluar su capacidad pulmonar.

El beneficio de esta investigación está dirigido a realizar seguimiento de la función pulmonar en pacientes diabéticos y de esta manera lograr que se mantengan con adecuada función pulmonar.

Los datos personales de los participantes son confidenciales y no se publicaran bajo ningún motivo.

PARTE II:

He leído la información proporcionada o me ha sido leída. He tenido la oportunidad de preguntar sobre ella y se me ha contestado satisfactoriamente las preguntas que he realizado. Consiento voluntariamente participar en esta investigación como participante y entiendo que tengo el derecho de retirarme de la investigación en cualquier momento sin que me afecte en ninguna manera mi cuidado médico.

Nombre del Participante _____

Firma del Participante _____

Fecha _____

Día/mes/año

PERMISO DE AUTOR PARA COPIAR TRABAJO

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada “**DETERIOR DE LA FUNCIÓN PULMONAR SEGÚN EL GRADO DE CONTROL DE GLICEMIA Y ESTADO INFLAMATORIO EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS**” para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.