



Relación entre alteración de glucosa en ayuno y concentraciones de fibrinógeno

Avilés-Rosas G¹, Dávila-Sosa D¹, Rubio-Guerra AF², Elizalde-Barrera CI², Huerta-Ramírez S²

Resumen

ANTECEDENTES: la diabetes mellitus es una enfermedad metabólica caracterizada por hiperglucemia como resultado de los defectos en la secreción, acción de la insulina o ambas. Se han descrito estados prediabéticos, como la intolerancia a la glucosa, por lo que la intervención temprana en esta afección disminuiría la repercusión que genera en población mexicana.

OBJETIVO: evaluar la posible diferencia de las concentraciones de fibrinógeno en los pacientes que están en estado prediabético, al compararlos con un grupo control y un grupo de pacientes con diabetes mellitus 2.

MATERIAL Y MÉTODO: estudio observacional, comparativo, transversal y prolectivo, en el que se incluyeron 48 pacientes, distribuidos en tres grupos, según las concentraciones de glucemia en ayuno (diabéticos, intolerancia a la glucosa en ayuno y pacientes sanos), con 16 pacientes por grupo. Se determinaron las concentraciones de fibrinógeno (sérico) en todos los grupos y se comparó la diferencia entre los tres grupos.

RESULTADOS: de los 48 pacientes, 58% eran mujeres; la distribución homogénea de grupos se determinó por ANOVA, con diferencia significativa en las concentraciones de glucemia (precepto básico para este estudio). Se obtuvo $p=0.331$ al comparar con la prueba de Kruskal-Wallis los grupos según las concentraciones de fibrinógeno sérico. Se realizó correlación de Spearman para evaluar la correlación entre las variables, encontrando correlación inversa con valor de $r=-0.225$ y un valor de $p=0.402$. No se reportó diferencia estadísticamente significativa en las concentraciones séricas de fibrinógeno entre los tres grupos. En el grupo de disglucemia no se detectó correlación estadísticamente significativa entre la concentración de fibrinógeno y la de glucosa.

CONCLUSIONES: no se detectó diferencia estadísticamente significativa respecto a la concentración de fibrinógeno entre los tres grupos; aunque las concentraciones de fibrinógeno más elevadas se observaron en el grupo de pacientes diabéticos. De acuerdo con nuestros resultados, no hay relación entre las concentraciones de fibrinógeno sérico y alteración de glucosa en ayuno.

PALABRAS CLAVE: disglucemia, fibrinógeno, diabetes mellitus.

¹ Residente de tercer año de Medicina Interna.

² Médico adscrito al servicio de Medicina Interna. Hospital General Ticomán, Secretaría de Salud, Ciudad de México.

Recibido: 23 de febrero 2016

Aceptado: mayo 2016

Correspondencia

Dr. Gustavo Avilés Rosas
arg_107@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Avilés-Rosas G, Dávila-Sosa D, Rubio-Guerra AF, Elizalde-Barrera CI, Huerta-Ramírez S. Relación entre alteración de glucosa en ayuno y concentraciones de fibrinógeno. Med Int Méx. 2016 sep;32(5):515-526.

Med Int Méx. 2016 September;32(5):515-526.

Relationship between impaired fasting glucose and fibrinogen levels.

Avilés-Rosas G¹, Dávila-Sosa D¹, Rubio-Guerra AF², Elizalde-Barrera CI², Huerta-Ramírez S²

Abstract

BACKGROUND: Diabetes mellitus is a group of metabolic diseases characterized by hyperglycemia resulting from defects in secretion or insulin action. States pre-diabetic as glucose intolerance are described, so early intervention of this disease could lessen the impact it has on the Mexican population.

OBJECTIVE: To evaluate the possible difference in fibrinogen levels in patients who are in a prediabetic condition, compared to control group of patients with type 2 diabetes mellitus group.

MATERIAL AND METHOD: An observational, comparative, cross-sectional and prolective study was done. A total of 48 patients, divided into three groups according to the levels of fasting blood glucose (diabetes, impaired fasting glucose, and healthy patients), each with a total of 16 patients per group were assigned. Fibrinogen levels (serum) were determined in all groups and the difference was compared among three groups.

RESULTS: Of the 48 patients, 58% were female; the homogeneous distribution of groups was determined by ANOVA with a significant difference in blood glucose levels (basic precept for this study); $p=0.331$ was obtained by comparing means Kruskal-Wallis the groups according to serum fibrinogen. Spearman correlation was performed to evaluate the correlation between the variables, finding an inverse correlation with a value of $r=-.225$ and $p=.402$, with no statistically significant difference in serum fibrinogen levels among the three groups. In the group of dysglycemia not statistically significant correlation was detected between fibrinogen level and glucose level.

CONCLUSIONS: No statistically significant difference was found about the level of fibrinogen among the three groups; although higher fibrinogen levels were observed in the group of patients diagnosed as diabetic. According to our results there is not relationship between serum fibrinogen and impaired fasting glucose.

KEYWORDS: dysglycemia; fibrinogen; diabetes mellitus

¹ Residente de tercer año de Medicina Interna.

² Médico adscrito al servicio de Medicina Interna.

Hospital General Ticoman, Secretaría de Salud, Ciudad de México.

Correspondence

Dr. Gustavo Avilés Rosas
arg_107@hotmail.com

ANTECEDENTES

La diabetes es un grupo de enfermedades metabólicas, caracterizadas por hiperglucemia como

resultado de defectos en la secreción, acción de la insulina o ambas. La hiperglucemia crónica de la diabetes está asociada a largo plazo con daño y disfunción en diferentes órganos.¹ Esta



enfermedad representa un grave problema de salud pública; en 2012, la Organización Mundial de la Salud reportó un total de 347 millones de personas con diabetes en el mundo, mientras que la Federación Internacional de Diabetes dio a conocer un total de 371 millones de personas y calculó un incremento para 2030 de 552 millones, con predominio en países de ingresos bajos y medios, en los que esta enfermedad genera costos excesivos y morbilidad y mortalidad altas. En 2004, la Organización Mundial de la Salud calculó que se registraron 3.4 millones de muertes asociadas con este padecimiento, de las que casi la mitad correspondió a personas menores de 70 años; se prevé que los fallecimientos se dupliquen entre 2005 y 2030. La Federación Internacional de Diabetes estimó un gasto sanitario de 471,000 millones de dólares en 2012.² México ocupa el sexto lugar en todo el mundo en número de personas con diabetes; según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012, en nuestro país la diabetes se encontraba entre las primeras causas de muerte; para ese año, 6.4 millones de personas refirieron ser diagnosticadas con diabetes, el entonces Distrito Federal, Nuevo León, Veracruz, Tamaulipas, Durango y San Luis Potosí fueron los estados con las prevalencias más altas. Para nuestro país, la atención de esta enfermedad y sus complicaciones representa un gasto de 3,430 millones de dólares al año.²

Además, la diabetes mal controlada reduce la expectativa de vida en 10 a 12 años porque incrementa el número de eventos cardiovasculares de 2 a 5 veces y duplica el riesgo de accidente cerebrovascular. Se ha demostrado, en el seguimiento de Framingham, que el paciente diabético tiene el doble de riesgo de morir por un evento cardiovascular vs el no diabético.³ Asimismo, es imposible olvidar las diversas complicaciones derivadas de esta enfermedad (neuropatía periférica, retinopatía e insuficiencia renal) y los enormes problemas que representa cada una.

La diabetes mellitus tipo 2 representa 90% de los casos de diabetes en todo el mundo, por lo que es importante entender los mecanismos patogénicos de la enfermedad,² que permitan implementar mejores tratamientos y mejores formas de prevención. En la actualidad está claro que la resistencia a la insulina desempeña un papel fundamental en el desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2, pues está reconocida como característica integral del llamado síndrome metabólico y los estudios han demostrado que es el mejor predictor de si un individuo será diabético.^{4,5} Aunque su origen no está totalmente esclarecido, parece claro que los cambios en el estilo de vida, con escaso ejercicio físico y acceso constante a alimentos de bajo valor nutricional, pero altos en calorías, especialmente en los países industrializados y en los de economía emergente, junto con factores genéticos, son los responsables.

La obesidad se considera factor de riesgo de resistencia a la insulina. El aumento del tejido adiposo está relacionado con incremento de la producción de citocinas proinflamatorias que, junto con los ácidos grasos, parecen ser los responsables de la resistencia a la insulina.⁶ Aunque las asociaciones relativas a la inflamación, diabetes mellitus tipo 2 y obesidad se remontan a finales de los decenios de 1950 y 1960, cuando se identificaron incrementos en las concentraciones de fibrinógeno y otros reactantes de fase aguda, hace poco estudios epidemiológicos adicionales confirmaron y ampliaron estas primeras conclusiones.

La evolución en el conocimiento de los componentes inmunológicos en la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2 puede proporcionar nuevas oportunidades en la prescripción de antiinflamatorios como estrategia para corregir las consecuencias metabólicas del exceso de adiposidad.^{7,8}

En 2003, el Informe del Comité de Expertos de la Asociación Americana de Diabetes redujo el punto de corte para definir IFG de 110 mg/dL (6.1 mmol/L) a 100 mg/dL (5.6 mmol/L) y recomendó el uso de la A1C (hemoglobina glucosilada) para el diagnóstico de la diabetes en su informe de 2009.¹ Finalmente quedaron las siguientes categorías de riesgo alto de diabetes o prediabetes:⁹ glucemia alterada en ayuno o intolerancia en ayuno a la glucosa (IGA) = glucemia en ayunas entre 100 y 125; tolerancia a la glucosa alterada o intolerancia a la glucosa (IG) = glucemia dos horas poscarga de glucosa (75 g) de 140 a 199; HbA1C = de 5.7 a 6.4%.

A estos valores alterados de glucosa también se les conoce como disglucemias e identifican a sujetos con riesgo cardiovascular incrementado y se asocian con otros factores dismetabólicos, como hipertensión, dislipidemia, obesidad androide y alteraciones de la coagulación.¹⁰

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en los países industrializados y su incidencia va en aumento en los países en desarrollo. Se estima que para 2020, en todo el mundo, el evento vascular cerebral será la primera causa de mortalidad al superar las causas infecciosas.¹¹ Muchos estudios han documentado que la hiperglucemia es común en pacientes hospitalizados por síndrome coronario agudo y en pacientes con y sin diagnóstico establecido de diabetes mellitus; condición que se asocia con peor evolución, aumento gradual del riesgo de mortalidad y de complicaciones en todo el espectro de las concentraciones de glucosa.¹² El estudio observacional más relevante es el *Cooperative Cardiovascular Project*, que mostró relación casi lineal entre las concentraciones de glucosa al ingreso y el riesgo de mortalidad a los 30 días y a un año en 141,680 pacientes hospitalizados con infarto agudo de miocardio;¹³ esta relación resultó mucho más evidente en los pacientes sin

diagnóstico previo de diabetes.¹⁴ En el trabajo de Cabrerizo García y colaboradores se comprueba, una vez más, esta relación: en una serie de pacientes con síndrome coronario agudo, la hiperglucemia al ingreso se asoció con mayor mortalidad.^{12,15} Otras evidencias que vinculan a la hiperglucemia con enfermedad cardiovascular se obtuvieron del estudio UKPDS (estudio prospectivo acerca de la diabetes en el Reino Unido, subestudio 35), que demuestra que por cada 1% de descenso de la HbA1c, el riesgo relativo de infarto agudo de miocardio disminuye 14%; el de microangiopatía, 37% y 43% en el caso de amputaciones. El estudio DIGAMI 1 (*Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction*) demostró que en los pacientes con infarto agudo de miocardio tratados intensivamente con bomba de infusión e insulino terapia, el riesgo relativo de muerte posinfarto se redujo a 28%, comparado con los pacientes que reciben tratamiento convencional. Entre los estudios epidemiológicos pueden mencionarse: *Honolulu Heart Study*, *Decode Study*, *Funagata Diabetes Study*, *Whitehall, Paris y Helsinki Study*. Todos demuestran la mayor correlación de las glucemias posprandiales, aun dentro del intervalo no diabético (intolerantes), y los eventos cardiovasculares fatales y no fatales.³

Diversos estudios transversales publicados recientemente apoyan la hipótesis de que la inflamación crónica subclínica puede estar asociada con la resistencia a la insulina y preceder a la manifestación clínica de la diabetes tipo 2¹⁶ y de la enfermedad aterosclerótica, que es la gran responsable de la aparición y expresión clínica del evento vascular cerebral. La resistencia a la insulina se define como disminución a la respuesta de los tejidos periféricos a la acción de la insulina; es un factor de riesgo mayor de diabetes, enfermedad cardiovascular y síndrome metabólico, por lo que si identificamos la existencia de marcadores inflamatorios podemos deducir la resistencia a la insulina.^{5,17}



Dos mecanismos podrían estar implicados en la patogénesis de la inflamación. En primer lugar, la glucosa y la ingesta de macronutrientes causan estrés oxidativo y cambios inflamatorios. La sobrealimentación crónica (obesidad) puede ser un estado proinflamatorio con estrés oxidativo; en segundo lugar, el aumento de las concentraciones de TNF- α e IL-6, asociadas con la obesidad y la diabetes tipo 2, podría interferir con la acción de la insulina, por la supresión en la traducción de la señal de la insulina. Esto podría interferir con el efecto antiinflamatorio de la insulina, que a su vez podría promover la inflamación.¹⁸

El desarrollo del concepto de que la diabetes tipo 2 es una condición inflamatoria es un enfoque interesante y novedoso en la comprensión de esta afección. Comenzó con una publicación por Hotamisligil y su grupo, en 1993, en la que demostró que los adipocitos expresaban constitutivamente la citocina proinflamatoria factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y que su expresión en los adipocitos de animales obesos (ratones y ratas) estaba marcadamente aumentada.¹⁹ Datos posteriores mostraron que en el ser humano, el tejido adiposo también expresa TNF- α y que su expresión disminuye cuando se pierde peso.²⁰ Observaciones similares se realizaron con respecto a las concentraciones plasmáticas de TNF- α en sujetos obesos y su disminución después de la pérdida de peso.²¹ Además, se ha observado una correlación significativa entre el índice de masa corporal y las concentraciones plasmáticas de TNF- α y sus receptores en pacientes obesos.^{18,22}

Los trabajos que se realizaron confirman que la obesidad es un estado de inflamación crónica, con aumento en las concentraciones plasmáticas de proteína C reactiva, interleucina 6 (IL-6) y el inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1). Crook y colaboradores y Pickup y su grupo propusieron por primera vez que la diabetes tipo 2 también es una condición inflamatoria

que se caracteriza por concentraciones elevadas de reactantes de fase aguda en el plasma: ácido siálico y citocinas proinflamatorias, como la IL-6; esta información se ha confirmado en varios estudios.^{18,23-27} Varios de estos estudios confirmaron que la inflamación crónica predice el riesgo de diabetes tipo 2. El primero de estos estudios, realizado por Schmidt y colaboradores, mostró que la existencia de mediadores inflamatorios predijo la futura aparición de diabetes tipo 2 en adultos^{18,28} y formó parte del estudio el Riesgo de Aterosclerosis en las Comunidades (ARIC), que demostró que las concentraciones plasmáticas elevadas de ácido siálico, proteína orosomucoide, IL-6 y proteína C reactiva predicen el riesgo de diabetes tipo 2.^{18,29}

La inflamación en general tiene como base TNF- α , IL-6, PAI-1 y proteína C reactiva; estos índices, así como el conteo total de leucocitos y la concentración de fibrinógeno en plasma, proporcionan mayor riesgo en hombres blancos no fumadores de padecer diabetes tipo 2. Existen al menos otros tres estudios prospectivos que confirman el hecho de que el aumento en los índices inflamatorios predice diabetes tipo 2 y resistencia a la insulina.^{18,30-34} Otra posible razón por la que la obesidad y la diabetes tipo 2 están asociadas con la inflamación es que el estado de resistencia a la insulina promueve ésta, debido a que la insulina ejerce un efecto antiinflamatorio a nivel celular y molecular *in vitro* e *in vivo*, por lo que la interrupción en la transducción de la señal de la insulina impediría el efecto antiinflamatorio ejercido por la insulina.¹⁸

Una implicación importante en la relación entre inflamación, obesidad, resistencia a la insulina y diabetes tipo 2 es que la aterosclerosis, que es responsable de la principal causa de muerte (infarto agudo de miocardio) en esta población de pacientes, es en sí misma un proceso inflamatorio. La activación de los mecanismos proinflamatorios y la acumulación de mono-

citos y macrófagos en la íntima (además de la infiltración de lípidos) son características de la aterosclerosis. El aumento en la concentración plasmática de mediadores de la inflamación, como la proteína C reactiva y la IL-6, aumentan el riesgo de complicaciones ateroscleróticas, como el infarto agudo de miocardio. De esta manera la inflamación subyace en la resistencia a la insulina y en la aterosclerosis. Un mecanismo que puede conectar estas características es el efecto antiinflamatorio y el potencial efecto antiaterosclerótico de la insulina, que junto con la resistencia dará lugar a un estado proinflamatorio.¹⁸

Wang y colaboradores diseñaron un estudio de cohorte basado en la comunidad, con el fin de determinar la utilidad de 10 biomarcadores como predictores de un primer evento mayor cardiovascular y de muerte. Utilizaron los datos de 3,209 participantes (94% sin enfermedades cardiovasculares prevalentes), de 1995 a 1998, del estudio *Framingham Offspring Study* para evaluar el valor pronóstico de 10 biomarcadores: proteína C reactiva, péptido natriurético tipo B, péptido natriurético pro-atrial N-terminal, aldosterona sérica, renina plasmática, fibrinógeno, inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1, dímero D, homocisteína y relación albúmina-creatinina urinaria.^{35,36}

Durante más de 10 años de seguimiento (promedio 7.4 años), 6% de los participantes murieron y 6% de ellos, sin enfermedades cardiovasculares previamente diagnosticadas, tuvieron un primer evento cardiovascular adverso mayor (infarto agudo de miocardio fatal y no fatal, insuficiencia coronaria –angina estable–, insuficiencia cardíaca y accidentes cerebrovasculares). De manera colectiva, los 10 biomarcadores mostraron asociaciones con mortalidad y con eventos cardiovasculares; de manera individual, cinco biomarcadores (péptido natriurético cerebral, proteína C reactiva, relación albúmina-creatinina

urinaria, homocisteína y renina plasmática) tuvieron contribución significativa en el modelo de regresión multivariado para la predicción de muerte; solamente dos de éstos (péptido natriurético cerebral y relación albúmina-creatinina urinaria) tuvieron contribuciones significativas para predecir eventos adversos cardiovasculares. Al incluir estos cinco biomarcadores “más predictivos” en modelos que han incorporado factores de riesgo convencionales, sólo agregaron un valor pronóstico marginal.^{35,36}

El fibrinógeno es otro de los biomarcadores importantes de obesidad, enfermedad cardiovascular y diabetes. Un metanálisis de seis estudios epidemiológicos, 39 prospectivos con muestras representativas de población general, concluyó que el fibrinógeno plasmático era un factor de riesgo cardiovascular independiente y que se asociaba con infarto agudo de miocardio o accidente vascular cerebral. El fibrinógeno se asoció, además, con factores de riesgo, como diabetes, hipertensión e hipercolesterolemia, con evidencia preliminar que sugiere que la reducción de las concentraciones de fibrinógeno en pacientes con concentraciones elevadas y enfermedad coronaria puede ser beneficiosa.^{37,38}

En otro metanálisis que incluyó 22 estudios, las concentraciones elevadas de fibrinógeno en plasma se asociaron con aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes en riesgo y saludables.³⁹ El fibrinógeno se asocia con otros factores de riesgo conocidos de enfermedad cardiovascular (tabaquismo, edad, obesidad, hipertensión y diabetes) y la elevación de las concentraciones plasmáticas de fibrinógeno puede ser el mecanismo por el que estos factores ejercen su efecto.³⁸ Es de interés que la elevación en las concentraciones de fibrinógeno tiene valor predictivo en la aparición de obesidad.^{18,30}

En otro de los estudios en los que se estudió el fibrinógeno como predictor de enfermedad car-



diovascular se analizaron los datos de 246,669 pacientes sin antecedentes de enfermedad cardiovascular, de 52 estudios de cohorte prospectivos. Se estudiaron las causas específicas de muerte y los eventos vasculares durante el seguimiento, se incluyeron sólo estudios que valoraron proteína C reactiva, fibrinógeno o ambos y los factores de riesgo convencionales. Se encontró que en personas en riesgo intermedio y sin enfermedad cardiovascular conocida, la disminución de las concentraciones de proteína C reactiva y del fibrinógeno ayudan a prevenir eventos cardiovasculares.⁴⁰

Uno de los artículos de investigación más representativos en este sentido se realizó en el Estudio de Resistencia a la Insulina y Aterosclerosis (IRAS, *Insulin Resistance Atherosclerosis Study*), por investigadores de la Universidad de San Antonio, en Texas, en cooperación con la Universidad de Vermont (Burlington) y la Escuela Universitaria de Medicina, de Wake Forest, en Carolina del Norte. Este estudio incluyó 1,088 pacientes sin enfermedad coronaria, con edades comprendidas entre 40 y 69 años y evaluó la relación entre marcadores de resistencia a la insulina e indicadores de inflamación: proteína C reactiva, recuento de leucocitos y fibrinógeno. Del total de pacientes, 33% tenía intolerancia a los hidratos de carbono en el momento de ser incluidos en el estudio. Al usar la prueba intravenosa de tolerancia a la glucosa con muestreo frecuente para determinar el índice de sensibilidad a la insulina, al igual que inmunoensayos ultrasensibles para medir la proteína C reactiva, los investigadores encontraron correlación positiva entre las concentraciones de los tres marcadores de inflamación y las mediciones del contenido total corporal de grasa, concentraciones de insulina y de proinsulina, así como correlación negativa con el índice de sensibilidad a la insulina. Los datos del estudio IRAS mostraron a nivel epidemiológico la manera en que la inflamación crónica es parte del síndrome de resistencia a la insulina.^{41,42}

El fibrinógeno es una glucoproteína soluble que se encuentra en el plasma. Es sintetizado principalmente en el hígado y tiene una vida media de 100 horas; como factor de coagulación, el fibrinógeno es un precursor de la fibrina; además, participa en procesos de inflamación, aterogénesis y trombogénesis; también es un reactante de fase aguda. Las concentraciones elevadas de fibrinógeno en plasma parecen asociarse con mayor riesgo de alteraciones cardiovasculares porque podrían promover estados protrombóticos o de hipercoagulación que podrían ser modificables a través de cambios en el estilo de vida.³⁸

La relación entre hiperfibrinogenemia, aterosclerosis y trombosis es compleja. El fibrinógeno está influido por diversos factores (aumenta con la edad, índice de masa corporal, tabaquismo, diabetes, menopausia, insulina, colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad [LDLc] y recuento de leucocitos, y disminuye con el consumo moderado de alcohol, actividad física, concentraciones de colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad [HDLc] y terapia de reemplazo hormonal).³⁸

El objetivo de este estudio es evaluar la posible diferencia de las concentraciones de fibrinógeno en pacientes que están en un estado prediabético, comparados con un grupo control y un grupo de pacientes con diabetes mellitus 2.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional, comparativo, transversal y prolectivo, en el que se contemplaron 48 pacientes de la consulta externa del servicio de Medicina Interna del Hospital General de Ticomán de la Ciudad de México, de los que se obtuvieron variables como fibrinógeno, peso, talla, índice de masa corporal, colesterol total, triglicéridos y presión arterial. Los pacientes se distribuyeron en tres grupos, de acuerdo con las concentraciones de glucemia en ayuno

(diabéticos, intolerancia a la glucosa en ayuno y pacientes sanos), con 16 pacientes por grupo. Se determinaron las concentraciones de fibrinógeno sérico en todos los grupos y se comparó la diferencia entre ellos. El estudio se realizó con base en las normas bioéticas de la declaración de Helsinki y se mandó a revisión por el comité de Ética de la institución.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes mayores de 18 años, atendidos en el Hospital General Ticomán con concentraciones de glucosa mayores de 100 mg/dL y menores de 125 mg/dL, así como pacientes atendidos en la misma institución, con concentraciones de glucosa menores de 100 mg/dL y pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus 2. Los criterios de no inclusión fueron: pacientes menores de 18 años, pacientes con diagnóstico, tratamiento o ambos de insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, insuficiencia hepática, dislipidemia y pacientes con tratamiento a base de hormonales orales. Los criterios de eliminación fueron: no tener expediente clínico completo, según la NOM-004-SSA3-2012, y no contar con valores de fibrinógeno o de glucosa en el expediente clínico.

Análisis estadístico

La comparación entre los tres grupos se realizó con base en promedios en los que al obtener los resultados se determinarán mediante ANOVA; para comparación de medias, se utilizó el análisis de Kruskal-Wallis y para las variables disglucemia y fibrinógeno se utilizó correlación de Spearman. Se consideró estadísticamente significativo un valor de p menor de 0.05. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS, versión 20.

Cálculo de la muestra

Se utilizó la siguiente fórmula para el cálculo en comparación de medias:

$$n = \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 S^2}{d^2}$$

n son los individuos necesarios para cada una de las muestras.

Z_{α} es el valor z correspondiente al riesgo deseado con probabilidad de error tipo I (error alfa) de 0.05.

Z_{β} es el valor z correspondiente al riesgo deseado con una potencia de la prueba 1-b o riesgo de cometer error tipo II con poder estadístico de 80%.

S^2 es la variancia de las variables cuantitativas que tiene el grupo control de referencia; ésta se toma como la desviación estándar de 75.

d es el valor mínimo de la diferencia que se desea detectar (datos cuantitativos), que es de 50.

Si sustituimos la fórmula:

$$n = \frac{2 (0.05 + 0.84)^2 3721^2}{60} = 16$$

Tamaño de la muestra: 16 pacientes por grupo.

RESULTADOS

Del total de pacientes, 58% eran mujeres. Se comparó la concentración de fibrinógeno entre los tres grupos de pacientes (sin alteración de glucosa en ayuno, con alteración de glucosa en ayuno y con diabetes). En el Cuadro 1 se muestra la comparación de las variables clínicas entre los grupos de pacientes; se observa que las poblaciones son homogéneas. En la Figura 1 se observa la distribución de la variable a comparar (fibrinógeno); se aprecia que tiene una distribución no normal; por ello se realizó una prueba no paramétrica, Kruskal-Wallis, en función de que

Cuadro 1. Variables clínicas entre los grupos de pacientes

Variables	Sin alteración de glucosa en ayuno, n=16 (media±DE)	Con alteración de glucosa en ayuno, n=16 (media±DE)	Con diabetes, n=16 (media±DE)	p
Edad (años)	39±19.1	50.2±20.9	56.6±9.7	0.087
Peso (kg)	71.8±21	73.6±20.3	76.6±18.9	0.637
Talla (m)	1.66±0.09*	1.62±0.07	1.57±0.06*	0.035
Índice de masa corporal	25.7±5.5*	27±6.5	31.04±7.8*	0.045
Presión arterial sistólica (mmHg)	111.8±10.1	117±15.1	116.8±10.1	0.283
Presión arterial diastólica (mmHg)	63±7.09*	68.3±8.5	69.08±5.8*	0.042
Glucosa (mg/dL)	86.2±8.07*	110.6±5.8*	176.8±36.8*	<0.0001
Colesterol (mg/dL)	178±50.7	172.5±28.9	196.3±66.1	0.365
Triglicéridos (mg/dL)	109.1±41.4	128.6±84.2	162.6±86.7	0.073
HDL (mg/dL)	55.2±17	45.6±19.3	45.2±15.8	0.230

* Diferencia estadísticamente significativa.

se trató de tres grupos independientes. Se realizó la comparación de medias de la concentración de fibrinógeno entre los tres grupos de pacientes (sin alteración de glucosa en ayuno vs con alteración de glucosa en ayuno vs con diabetes) utilizando la prueba Kruskal-Wallis (Cuadro 2 y Figuras 2 y 3).

Entre los objetivos del estudio se determinó la correlación entre las concentraciones séricas de fibrinógeno y las de glucosa en el grupo de pacientes con alteración de glucosa en ayuno. Debido a que la variable glucosa tuvo distribución no normal (Figura 3) se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman para evaluar la correlación entre las variables (Cuadro 3). Se encontró correlación inversa con un valor de $r=-.225$ y valor de $p=.402$; también se calculó el coeficiente de determinación (r^2) y se realizó la gráfica de la correlación, de la que se obtuvo la línea de regresión simple (Figura 4).

DISCUSIÓN

La diabetes mellitus tiene alta prevalencia en nuestro medio, con gran repercusión en la calidad de

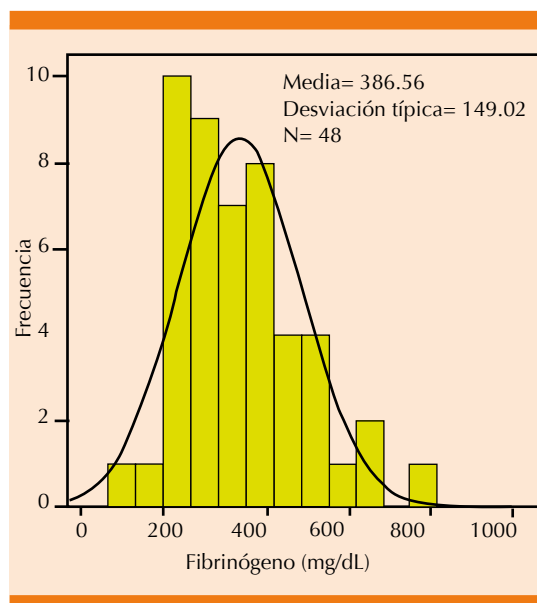


Figura 1. Distribución de la variable a comparar (fibrinógeno); se aprecia que la distribución no es normal.

vida de nuestra población, aunada a gran absorción de los gastos en salud. Los resultados de este estudio indicaron elevación en las concentraciones de fibrinógeno en población con diagnóstico de diabetes mellitus, seguido de los pacientes sanos y en

Cuadro 2. Resumen de la prueba de hipótesis

Hipótesis nula	Prueba	Significación	Decisión
La distribución de fibrinógeno en mg/dL es la misma en las categorías de los grupos de pacientes	Prueba de Kruskal-Wallis de muestras independientes	0.331	Retener la hipótesis nula

Se muestran las significaciones asintóticas. El grado de significación es de 0.05.

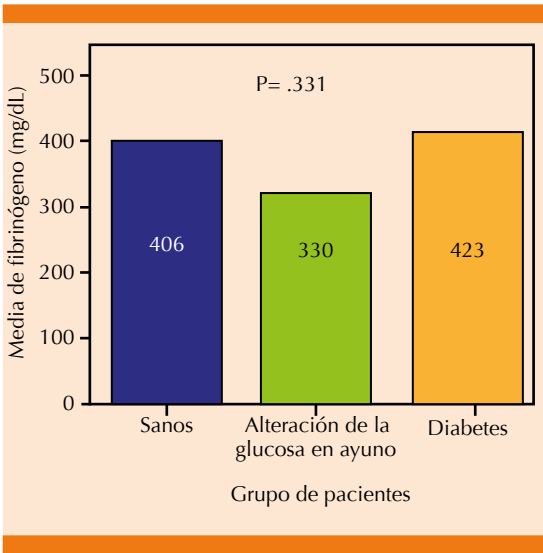


Figura 2. Comparación de medias de la concentración de fibrinógeno entre los tres grupos de pacientes (sin alteración de glucosa en ayuno vs con alteración de glucosa en ayuno vs con diabetes), utilizando la prueba Kruskal-Wallis.

tercer lugar, sujetos con disglucemia; todo esto sin alcanzar diferencia estadísticamente significativa.

Este estudio contrasta con otros trabajos, en los que se encontró diferencia entre las concentraciones de fibrinógeno, tomado como factor de riesgo cardiovascular; sin embargo, se asoció sólo con dislipidemia⁴³ y en este estudio esa relación no se pudo demostrar. Este estudio tiene las limitaciones de ser unicéntrico, tamaño de la muestra y el diseño de tipo transversal.

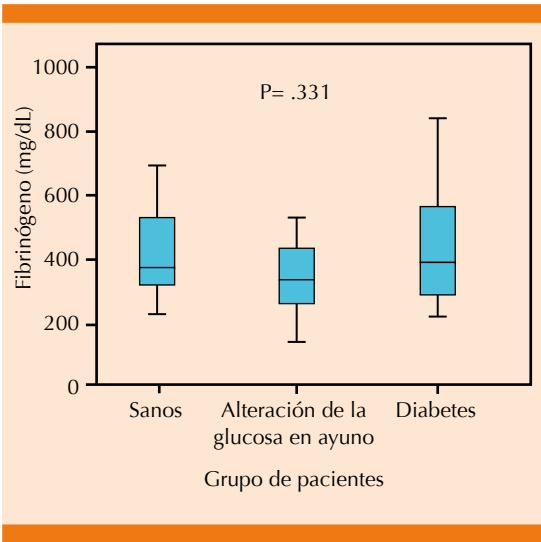


Figura 3. Correlación de las concentraciones séricas de fibrinógeno y las de glucosa en el grupo de pacientes con alteración de glucosa en ayuno. Se muestra que la variable glucosa tuvo distribución no normal.

Cuadro 3. Prueba de Spearman para evaluar la correlación entre las variables

			Fibrinógeno-disglucemia	Glucosa-disglucemia
Coeficiente de correlación de Spearman	Fibrinógeno-disglucemia	Coeficiente de correlación	1.000	-.225
		Significación (bilateral)		.402
		n	16	16
	Glucosa-disglucemia	Coeficiente de correlación	-.225	1.000
		Significación (bilateral)	.402	
		n	16	16

CONCLUSIONES

No se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p=0.331$) en la concentración sérica de fibrinógeno entre los tres grupos de pacientes (sin alteración de glucosa en ayuno, con alteración

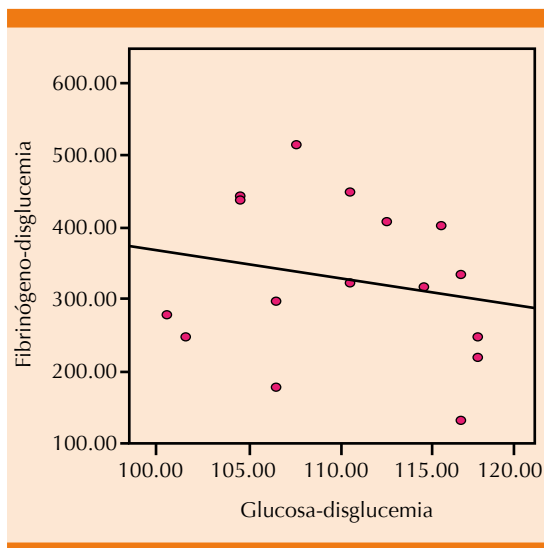


Figura 4. Gráfica de correlación entre las variables, de la que se obtuvo la línea de regresión simple.

de glucosa en ayuno y diabéticos). Cabe señalar que la concentración más alta de fibrinógeno la tuvieron los pacientes con diagnóstico de diabetes, aunque sin alcanzar significación estadística, lo que sugiere que al aumentar el tamaño de la muestra se podrá detectar esta diferencia. En el grupo de pacientes con alteración de glucosa en ayuno no se detectó correlación estadísticamente significativa entre la concentración de fibrinógeno y la de glucosa ($r=-0.225$, $p=0.402$). No parece existir, al menos en nuestros resultados, relación entre la elevación de la glucosa y la concentración sérica de fibrinógeno en el contexto del paciente sin diagnóstico de diabetes mellitus. Entre las limitaciones de nuestro estudio están el tamaño de la muestra (48 pacientes), que se realizó en una sola unidad hospitalaria, y el diseño, que fue de tipo transversal. Se deben diseñar nuevos estudios con mayor tamaño de muestra, idealmente multicéntricos y con diseño diferente, para determinar con mayor precisión la posible relación entre la resistencia a la insulina y las concentraciones de glucosa en pacientes no diabéticos con la concentración de fibrinógeno,

con el objetivo de establecer estrategias que permitan la prevención y control de la diabetes mellitus.

REFERENCIAS

1. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2013;36:67-74.
2. Federación Mexicana de Diabetes, A.C. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. [sede web]. México: Federación Mexicana de Diabetes, A.C. [acceso el 15 de febrero de 2014]. Disponible en: www.fmdiabetes.org.
3. Waitman J. Prevención del riesgo cardiovascular en las disglucemias. *Rev Soc Arg Diabet* 2008;42:262-264.
4. Perseghin G, Petersen K, Shulman GI. Cellular mechanism of insulin resistance: potential links with inflammation. *Int J Obes* 2003;27:6-11.
5. Xu H, Barnes GT, Yang Q, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest* 2003;112:1821-1830.
6. Ros Pérez M, Medina-Gómez G. Obesidad, adipogénesis y resistencia a la insulina. *Endocrinol Nutr* 2011;58:360-369.
7. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest* 2006;116:1793-1801.
8. Morales Villegas E. Síndrome X vs síndrome metabólico: entendiendo sus coincidencias y sus diferencias hacia una "nueva cardiología". *Arch Cardiol Mex* 2006;76:173-188.
9. Recomendaciones para la práctica clínica sobre diabetes. *Am Diabet Assoc* 2013;2013:1-25.
10. Comisión de Diabetes. *Rev Arg Cardiol* 2001;69:1-10.
11. Toros HX, Castellanos R, Fernández-Britto JE. Fibrinógeno y riesgo trombótico cardiovascular: algunas reflexiones. *Rev Cubana Invest Biomed* 2005;24:1-17.
12. López de Sá E. La hiperglucemia en el síndrome coronario agudo: ¿objetivo terapéutico o espectador que confiere un mayor riesgo? *Rev Clin Esp* 2011;211:298-300.
13. Kosiborod M, Rathore SS, Inzucchi SE, Masoudi FA, et al. Admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with acute myocardial infarction: implications for patients with and without recognized diabetes. *Circulation* 2005;111:3078-3086.
14. Monteiro S, Monteiro P, Gonçalves F, Freitas M, Providencia LA. Hyperglycaemia at admission in acute coronary syndrome patients: prognostic value in diabetics and non-diabetics. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010;17:155-159.
15. Cabrerizo-García JL, Gimeno-Orna J, Zalba-Etayo B, Pérez-Calvo JJ. La hiperglucemia como factor de mal pronóstico en el síndrome coronario agudo. *Rev Clin Esp* 2011;211:275-282.
16. The European Society of Cardiology. Do atherosclerosis and type 2 diabetes share a common inflammatory basis? *Eur Heart J* 2002;23:831-834.

17. González CA y col. Inflamación y resistencia a la insulina: Mecanismos para el desarrollo de la disfunción endotelial y aterosclerosis. *Rev Mex Cardiol* 2006;17:71-82.
18. Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends Immunology* 2014;25:4-7.
19. Hotamisligil GS, et al. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993;259:87-91.
20. Kern PA, et al. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. *J Clin Invest* 1995;95:2111-2119.
21. Dandona P, et al. Tumor necrosis factor- α in sera of obese patients: fall with weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2907-2910.
22. Mantzoros CS, et al. Leptin concentrations in relation to body mass index and the tumor necrosis factor- α system in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3408-3413.
23. Yudkin JS, et al. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:972-978.
24. Mohamed-Ali V, et al. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor- α , *in vivo*. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:4196-4200.
25. Lundgren CH, et al. Elaboration of type-1 plasminogen activator inhibitor from adipocytes. A potential pathogenic link between obesity and cardiovascular disease. *Circulation* 1996;93:106-110.
26. Crook MA, et al. Elevated serum sialic acid concentration in NIDDM and its relationship to blood pressure and retinopathy. *Diabetes Care* 1993;16:57-60.
27. Pickup JC, et al. NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X. *Diabetologia* 1997;40:1286-1292.
28. Schmidt MI, et al. Markers of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults (atherosclerosis risk in communities study): a cohort study. *Lancet* 1999;353:1649-1652.
29. Duncan BB, et al. Low-grade systemic inflammation and the development of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes* 2003;52:1799-1805.
30. Duncan BB, et al. Fibrinogen, other putative markers of inflammation, and weight gain in middle-aged adults—the ARIC study. *Atherosclerosis risk in communities*. *Obes Res* 2000;8:279-286.
31. Pradhan AD, et al. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001;286:327-334.
32. Barzilay JI, et al. The relation of markers of inflammation to the development of glucose disorders in the elderly: the cardiovascular health study. *Diabetes* 2001;50:2384-2389.
33. Han TS, et al. Prospective study of C-reactive protein in relation to the development of diabetes and metabolic syndrome in the Mexico City diabetes study. *Diabetes Care* 2002;25:2016-2021.
34. Pradhan AD, et al. C-reactive protein is independently associated with fasting insulin in nondiabetic women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:650-655.
35. Wang JT, Gona P, Larson MG, et al. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2006;355:2631-2639.
36. Avances Médicos. Valor pronóstico de los nuevos biomarcadores para eventos cardiovasculares. [sede web]. México: Avances Médicos 2007 [acceso el 15 de febrero de 2014]. Disponible en: www.intermedicina.com
37. Ernst E, Resch KL. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1993;118:956-963.
38. Kamath S, Lip GY. Fibrinogen: biochemistry, epidemiology and determinants. *QJM* 2003;96:711-729.
39. Maresca G, Di Blasio A, Marchioli R, Di Minno G. Measuring plasma fibrinogen to predict stroke and myocardial infarction: an update. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1368-1377.
40. Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Pennells L, et al. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med* 2012;367:1310-1320.
41. Lastra G Guido, et al. Síndrome cardiometabólico: Inflamación, tejido adiposo, resistencia a la insulina y aterogénesis—se expande el rompecabezas. *Acta Med Colomb* 2005;30:100-111.
42. Festa A, D'Agostino Jr R, Howard G, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000;102:42-47.
43. Campos G. Relación del fibrinógeno con factores de riesgo cardiovascular en hombres aparentemente sanos de Maracaibo, Venezuela. *Invest Clin* 2008;49:341-351.