

Diciembre del 2022

DR. _____

PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN.

PRESENTE.

Por este medio me permito solicitar al comité de ética e investigación que usted preside, la revisión y posterior emisión del dictamen del protocolo titulado **“DIFERENCIAS EN EL CONTROL METABÓLICO EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 QUE CONSUMEN INHIBIDORES DEL SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA ALDOSTERONA, UN ESTUDIO RETROSPECTIVO CUASIEXPERIMENTAL ANALÍTICO DE PACIENTES DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICALI”**, Sin más por el momento me despido de Usted agradeciendo su atención a la presente y poniéndome a sus órdenes para cualquier situación que se requiera.

DRA. DIANA LAURA LÓPEZ RUBIO
RESIDENTE DE TERCER AÑO DE MEDICINA INTERNA

DR. HIRAM JAVIER JARAMILLO RAMIREZ
ASESOR CLÍNICO

DR. JOSÉ GUSTAVO VÁZQUEZ JÍMENEZ
TUTOR

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN:

**“DIFERENCIAS EN EL CONTROL METABÓLICO EN PACIENTES CON DIABETES
MELLITUS TIPO 2 QUE CONSUMEN INHIBIDORES DEL SISTEMA RENINA
ANGIOTENSINA ALDOSTERONA, UN ESTUDIO RETROSPECTIVO
CUASIEXPERIMENTAL ANALÍTICO DE PACIENTES DEL HOSPITAL GENERAL DE
MEXICALI”**

DRA. DIANA LAURA LÓPEZ RUBIO

INVESTIGADOR PRINCIPAL

DR. HIRAM JAVIER JARAMILLO RAMIREZ

ASESOR CLÍNICO

DR. JOSÉ GUSTAVO VÁZQUEZ JIMÉNEZ

TUTOR

DICIEMBRE 2022

ÍNDICE

Resumen	3
Antecedentes	4-7
Planteamiento del problema	8-9
Pregunta de investigación	10
Hipótesis.....	11
Objetivos.....	12
Justificación.....	13
Metodología.....	14-15
Criterios de selección.....	16
Resultados.....	17
Discusión.....	18-19
Conclusiones.....	20
Recursos.....	21
Aspectos éticos.....	22-23
Cronograma de actividades.....	24
Anexos.....	25-32
Bibliografía.....	33-36

RESUMEN

La Diabetes tipo 2 es la protagonista de complicaciones microvasculares y macrovasculares que llevan a los pacientes a ser dependientes de cuidador y a elevar los costos en atención médica cuantificados en 463 millones de dólares por año a nivel mundial. Desde el punto de vista molecular, un paciente con resistencia a la insulina tiene disminuida la activación de la vía de la cinasa PI3K, este bloqueo en la señalización puede ser ocasionado por la activación del receptor AT1; en consecuencia, la disminución de la activación de este receptor por medio farmacológico desde el punto de vista molecular pudiese disminuir la resistencia a la insulina. **Objetivo:** Establecer si la utilización de inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona se asocia con mejor control metabólico en pacientes con diabetes mellitus en el Hospital General de Mexicali, Baja California. **Metodología:** Dado que el objetivo es analizar el efecto de inhibidores de este eje en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 se recurrió a un estudio retrospectivo, descriptivo, cuasiexperimental natural que incluyó a este tipo de pacientes para conocer a detalle la asociación de estos fármacos con la respuesta metabólica de estos pacientes. **Resultado:** Se incluyeron 60 participantes, 42 con Diabetes tipo 2 e hipertensión arterial, 18 con Diabetes tipo 2. 61.6% sexo femenino **Conclusión:** Estos resultados nos permiten determinar que la vía de señalización del receptor AT1 disminuye la actividad del receptor de insulina, por lo tanto esto podría indicar que disminuir la actividad del sistema renina angiotensina aldosterona se pudiese asociar a mejor control glicémico.

PALABRAS CLAVE: Diabetes tipo 2, Sistema renina angiotensina aldosterona, inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona.

ANTECEDENTES

El sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) se describe por Tigerstedt y Bergmann desde 1898, los cuales descubrieron que había una sustancia termolábil extraída de la corteza renal de roedores capaz de mantener incremento de la tensión arterial a lo que dieron el nombre de “renina”. Posteriormente Goldblatt publicó en 1934 que la isquemia renal inducida por la oclusión de la arterial renal inducía hipertensión. Con esto descubrieron una sustancia vasopresora, termo-estable, de vida media corta la cual nombraron como “angiotensinógeno” ¹. En 1950 Skeggs, se dio cuenta que este péptido existía en dos formas, eventualmente denominadas angiotensina I y II ².

Múltiples investigadores como Laragh, Genest, Davis y Ganong concluyeron con el descubrimiento de la angiotensina II que también generaba liberación de aldosterona por medio de estimulación de la corteza adrenal, siendo un importante regulador del balance entre sodio y potasio. Estos descubrimientos establecieron que un solo sistema estaba involucrado en la regulación de la tensión arterial y equilibrio hidroelectrolítico ³.

La cascada hormonal del SRAA inicia con la síntesis de renina por las células yuxtaglomerulares (CYG) que se encuentran en la arteriola aferente del glomérulo. La renina madura se almacena en gránulos a nivel de las CYG y se liberan mediante un proceso de exocitosis a nivel renal y circulación sistémica. La secreción de renina está dada por los siguientes factores independientes: mecanismo renal baroreceptor en la arteriola aferente que censa los cambios de presión y perfusión renal, cambios en la entrega de cloruro de sodio a las células de la mácula densa a nivel de túbulo distal, estimulación simpática por medio de receptores B1-adrenérgicos y retroalimentación negativa por acción de la angiotensina II en CYG ⁴ (figura 2)

La renina constituye el primer paso para la activación de SRAA. Esta será la que se una a la porción N-terminal de la globulina angiotensinógeno para formar angiotensina. El angiotensinógeno libre en circulación es sintetizado a nivel hepático, sin embargo, se ha detectado en otros tejidos como riñón, cerebro y corazón. La síntesis extrahepática se

ve influenciada en respuesta a glucocorticoides, estrógenos, hormonas tiroideas, citocinas inflamatorias y angiotensina II ⁴.

El conocimiento de enfermedades que tienen una desregulación del SRAA, especialmente desordenes a nivel cardiovascular, tales como ascitis por cirrosis, síndrome nefrótico e hipertensión arterial sistémica llevó al interés por estudiar los inhibidores de este eje ⁴.

Los inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona (IECAs) fueron sintetizados gracias al descubrimiento que el veneno de víbora brasileña era capaz de inhibir quinasa II, enzima que facilita la degradación de bradicinina, posteriormente se dieron cuenta que era idéntica a enzima convertidora de angiotensina (ECA). Los análogos sintéticos orales fueron los IECAs teniendo como prototipo al captopril ⁵.

Los IECAs bloquean de manera competitiva la acción de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) , por lo tanto, la conversión de angiotensina a angiotensina II y por ende disminuyen cantidad circulante de angiotensina II ⁵.

Entre otros efectos, disminuyen tensión arterial sistólica, diastólica, previenen la progresión de albuminuria a proteinuria y disminuyen la proteinuria en pacientes con enfermedad glomerular establecida. Como la ECA es idéntica a la quinasa II los IECAs también aumentan la cantidad de bradicinina lo que está asociado al aumento de óxido nítrico (ON) así como prostaglandinas vasoactivas (prostaciclina y prostaglandina E2). Estos efectos contribuyen a que tengan efectos vasodilatadores, antitrombóticos, anti-aterogénicos y anti-proliferativos ⁶.

A nivel cardiovascular inducen venodilatación, lo que aumenta la capacitancia venosa periférica, reduce las presiones en cavidades derechas, la presión pulmonar y las presiones de llenado de ventrículo izquierdo. También inducen vasodilatación renal por lo que disminuyen resistencias vasculares periféricas y aumentan gasto cardiaco. Dicho lo anterior, se habla de una mejoría en la disfunción endotelial condicionada por enfermedad arterial coronaria y Diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) ⁷.

Diversos estudios como el HOPE el cual fue un estudio controlado por placebo, se cuestionó la utilidad del uso de ramapril en pacientes con alto riesgo cardiovascular, se

incluyeron pacientes con hipertensión y sin hipertensión con DMT2 y riesgo cardiovascular definido por obesidad, tabaquismo y dislipidemia. Los resultados fueron una disminución del riesgo relativo del 22% (IC 95% 0.70-0.86, $p < 0.001$) para presentar eventos cardiovasculares en el grupo que se ofertó ramapril por 6 meses y eran evaluados clínica y laboratorialmente cada mes. En sus desenlaces secundarios y subgrupos, encontraron que los pacientes con DMT2 tenían mejores desenlaces ⁶.

Estos fármacos son bien tolerados por los pacientes y tienen pocos efectos adversos documentados. Se describe tos seca, que es atribuida a la acumulación de sustancia P (degradada por quinasa II). Entre otros efectos se ha reportado angioedema. (potenciado por la disminución del catabolismo de las quininas), exantema y sabor metálico ⁵.

Es importante mencionar que la relación entre la resistencia a la insulina y el SRAA está descrita en diversos estudios. Tal como el estudio LIFE, por sus siglas en inglés (Intervención de Losartán para la reducción final, estudio en hipertensión). Este es un estudio doble ciego, aleatorizado y de grupos paralelos publicado en 2002. Se reclutaron 9193 pacientes con hipertensión y fueron aleatorizados a losartán o atenolol, seguidos por 4 años sin DMT2. Se reportaron 242 pacientes con desarrollo de Diabetes en el grupo de losartán y 320 pacientes en el grupo de atenolol. Riesgo relativo 0.75 (95% intervalo de confianza 0.63 a 0.88, $P < 0.001$). Se concluyó que el uso de losartán disminuía el riesgo de desarrollar diabetes⁸.

Entre otros estudios, el DREAM, por sus siglas en inglés (Reducción de Diabetes con la medicación a base de rosiglitazona y ramipril) publicado en 2006, es un multicéntrico, internacional, doble ciego, aleatorizado y controlado donde administraron tratamiento con IECA (ramipril) y tiazolidinediona (rosiglitazona) o placebo a pacientes con intolerancia a la glucosa o glicemia alterada en ayuno. Fueron un total de 5269 pacientes reclutados y seguidos por 3 años. El desenlace primario consistió en el desarrollo de DMT2 y mortalidad por todas las causas. Benefició sobre todo a los pacientes con sobrepeso. En el grupo de los pacientes que consumieron ramipril, el 18% desarrollaron DMT2 vs 20% con placebo. Sin embargo, el 43% de los pacientes consumiendo el IECA tenían mejor control contra 38% de los que tenían placebo ⁹.

Y. Pan et al. Describen en el 2014 que inhibir el SRAA puede disminuir la resistencia a la insulina en pacientes con hipertensión y nefropatía diabética. Se tomaron 130 pacientes con DMT2 los cuales fueron asignados a dos grupos, 1) losartan (100 mg/día) y 2) amlodipino (10mg/día). Se midieron marcadores de estrés oxidativo como 8-hidroxi-2-deoxiguanosina y nitrotirosina. Se siguieron por 12 meses y se reportó que en los pacientes del grupo de losartán hubo una disminución significativa del índice de resistencia a la insulina y niveles de glicemia en ayuno, los niveles de estrés oxidativo disminuyeron significativamente. Estudios in-vitro reportaron que losartán puede aumentar la captura de glucosa en adipocitos y disminuir su tamaño ($P<0.01$). En conclusión, losartán tiene efecto significativo en disminución del estrés oxidativo e inflamación en pacientes con DMT2, por otro lado, sensibiliza la activación de la vía de señalización de la insulina en un modelo de adipocitos (Células 3T3-L1) ¹⁰.

En el 2015, Yue Yang et al., realizaron un meta-análisis publicado por la Federación Internacional de Diabetes de 203 pacientes para comparar los efectos de los IECAS vs los ARA2 en la sensibilidad de la insulina en pacientes con hipertensión sin Diabetes. Los resultados reportaron que los pacientes en el grupo de IECAS tuvieron mejoría en la sensibilidad a la insulina definido por apego a metas de glicemia (SME: 0.45, 95% CI 0.17-0.73) ¹¹.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La DMT2 es la protagonista de complicaciones microvasculares y macrovasculares que llevan a los pacientes a ser dependientes de cuidador y a elevar los costos en atención médica cuantificados en 463 millones de dólares por año a nivel mundial ¹³.

La Federación Internacional de Diabetes (FID) estableció que para el 2019 se encontraban aproximadamente a 463 millones de personas afectadas a nivel mundial, indicando una triplicación de la cifra respecto a lo registrado en 2007.¹³ LA FID estima en sus datos más recientes que para el 2045 existirán 700 millones de afectados. Se encuentra con prevalencia de 9.3% ¹⁴.

En el continente americano la DMT2 comprendió el 37% de las consultas médicas en el 2020. En el año en curso se encuentran 8.5 millones de afectados; se estima que para el 2027 existirán 10.96 millones ¹⁵.

A nivel nacional, el sistema único automatizado para la vigilancia epidemiológica (SUAVE) registró 318,629 casos siendo secretaria de salud el que obtuvo el segundo lugar en registro con 88,534 casos otorgándole un 27.79% en el 2020 ¹⁶.

A nivel estatal en el 2021 se registraron 274 casos nuevos por el sistema de vigilancia epidemiológica hospitalaria, sin embargo, solo 6 unidades fueron las que notificaron esta cantidad de casos, razón por la cual se considera que existe una falta de registro de los mismos ⁵. Esto es, reporta una prevalencia de 8.37 % (un poco menor respecto a nivel mundial) y mortalidad del 6.12% ¹⁷.

Se sabe que los IECAs tienen un efecto benéfico en pacientes con hipertensión, pero su efecto en pacientes que tienen DMT2 se ha descrito de manera teórica en roedores y en conjunto con otros fármacos como en el estudio DREAM y HOPE evaluado en el estudio de desenlaces secundarios ^{8,9,17}.

La insulina tiene efectos benéficos a nivel vascular, como aumento de la síntesis de óxido nítrico (ON) lo que lleva a mantener perfusión tisular. Por lo tanto, se considera una hormona que actúa a favor de la supervivencia de tejido dañado, un ejemplo, podría ser

a nivel de miocardio, donde se ha demostrado que presenta un efecto vasodilatador lo que conlleva a aumento de la perfusión ¹⁸.

En los pacientes con resistencia a la insulina y disminución de ON, el desbalance entre endotelina-1 (ET-1) y ON lleva a vasoconstricción y disminución de la perfusión tisular. El aumento de la resistencia a la insulina incrementa la síntesis de ET-1, mecanismo que tiene efecto proateroesclerótico, mismo potencia la acción de angiotensina II (ANG II) ¹⁹.

La ANG II disminuye la biodisponibilidad de ON e interfiere con el sistema de señalización de la insulina. Este efecto esta mediado vía el receptor AT1 mismo que induce la activación de la quinasa de la proteína c-Jun (JNK). La inhibición de AT1 por medio farmacológico revierte los efectos negativos de ANG II. Este mecanismo es evidencia fuerte que la sobreactividad del SRAA interfiere con la señalización de la insulina y favorece el desarrollo de resistencia a la misma ¹⁹.

Expuesto lo anterior, los efectos de ANG II en pacientes que tienen resistencia a la insulina pueden ayudar a complicar la enfermedad, ya que también generan vasoconstricción y por lo tanto daño endotelial. Por otro lado, la hiperglicemia aumenta la transcripción de ANG II. Todo esto lleva a establecer que la ANG II tiene efectos proinflamatorios y protrombóticos y que estos efectos pueden ser deletéreos en pacientes que padecen DMT2¹⁹.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿El control metabólico será mejor en los pacientes con DMT2 que reciben fármacos inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona que aquellos que no los usan?

HIPÓTESIS

HIPÓTESIS ALTERNATIVA

H1: Existe mejor control metabólico en los pacientes DMT2 que ingieren IECAS o ARA2 que aquellos pacientes que no lo utilizan.

HIPÓTESIS NULA

H0: No existe diferencia en el control metabólico en los pacientes DMT2 que ingieren IECAS o ARA 2 que aquellos pacientes que no lo utilizan.

OBJETIVO GENERAL

Establecer si la utilización de inhibidores del SRAA se asocia con mejor control metabólico en pacientes con DMT2 en el Hospital General de Mexicali, Baja California.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analizar si existe diferencia en los niveles de HbA1c en pacientes con DMT2 que consumen fármacos hipoglucemiantes e inhibidores del SRAA, y compararlos con los que solo consumen fármacos para tratamiento de DMT2.
- Establecer si los pacientes que padecen DMT2 y HTA tienen menor índice de masa corporal (IMC) que aquellos que solo padecen DMT2.
- Determinar si existe mejor control lipídico en pacientes que padecen DMT2 e HTA que aquellos que solo padecen DMT2.
- Comparar si existe diferencia de control glicémico en pacientes que padecen DMT2 y HTA que los pacientes que solo padecen DMT2.

JUSTIFICACIÓN

Conociendo que la DMT2 es una de las enfermedades crónico-degenerativas que más afecta a la población mundial condicionando estados incapacitantes por las complicaciones microvasculares y macrovasculares que ocasiona asociadas al mal control de la enfermedad, es importante establecer coadyuvantes al tratamiento estándar para mejorar respuesta al mismo.

Analizando la disminución de la resistencia a la insulina por el uso de inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona que se ha descrito de manera teórica establecerá un precedente para justificar el inicio de estos fármacos en pacientes con diabetes.

Esta investigación aportará la descripción y análisis del efecto de los inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona en pacientes que padecen DMT2 del Hospital General de Mexicali. Por lo que los principales beneficiados serán los pacientes que padezcan esta enfermedad, a su vez, el sistema de salud se beneficiará al mejorar la respuesta al tratamiento y disminuir costos por hospitalizaciones atribuidas a las complicaciones antes mencionadas.

Se espera analizar a la población que acude de manera constante a consulta de medicina interna para control de la DMT2, y compararla con la población que padece DMT2 e HTA, de esta manera determinaremos quien tiene un mejor control metabólico y así podremos tener evidencia para justificar el inicio de estos fármacos en la población que solo presenta DMT2.

METODOLOGÍA

Diseño de la investigación

Dado que el objetivo será analizar el efecto del uso de inhibidores del SRAA en pacientes con DMT2 se recurrió a un diseño cuasiexperimental natural que se aplicará de manera retrospectiva, descriptiva para conocer a detalle la asociación de estos fármacos en pacientes que padecen DMT2 y pacientes que padecen DMT2 y HTA.

Enfoque de la investigación

El presente trabajo será diseñado bajo el planteamiento metodológico del enfoque cuantitativo, pues este es el que más se adapta a características y necesidades de la investigación.

Del enfoque cuantitativo se tomará la técnica de recabar base de datos de pacientes con DMT2 y pacientes con DMT2 más HTA en el Hospital General de Mexicali.

Población

La población de estudio estará conformada por los pacientes con DMT2 y pacientes con DMT2 y HTA que son atendidos en Hospital General de Mexicali.

Muestra y muestreo

En este trabajo se utilizará el método de muestreo probabilístico ya que establecimos como población de estudio a todos los pacientes con DMT2 y pacientes con DMT2 y HTA en Hospital General de Mexicali.

Técnica de recolección de datos

Recolección obtenida de la base de datos del Hospital General de Mexicali.

Técnica de análisis de datos

Estadística descriptiva por medio de tablas, gráficos que se realizarán del análisis de subgrupos y de sensibilidad con los datos recabados. A las dos poblaciones asignadas se les realizará un análisis estadístico para ver si existen diferencias entre la edad, alteraciones en los niveles de colesterol, triglicéridos, HDL, IMC y HbA1c. Por medio de una ANOVA como análisis estadístico y posteriormente se realizará t de student para determinar si existen diferencias estadísticas.

Herramientas para el procesamiento de datos

Una vez que el protocolo sea aprobado por el comité de Investigación y el comité de ética en Investigación local

1. Se recabará la base de datos de pacientes en consulta externa con DMT2 e HTA.
2. Se tomarán los datos como sexo, IMC, glicemia en ayuno y hemoglobina glicosilada.
3. Se agregarán datos como colesterol, triglicéridos, LDL, HDL, uso de inhibidor de la SRAA e hipoglicemiantes utilizados por los pacientes.
4. Los datos se recabarán en la hoja de recolección de datos diseñada para tal fin con ayuda del programa Microsoft Excel para la tabulación de los datos y se analizarán en el programa estadístico GraphPAAd Primas 7 para Windows.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión

- Expedientes de pacientes mayores de 18 años.
- Sin distinción de sexo
- Expedientes de pacientes con diagnóstico de DMT2.
- Pacientes con síndrome metabólico.

Criterios de exclusión

- Pacientes menores de edad.
- Pacientes que padezcan algún tipo de cáncer.
- Pacientes embarazadas.

Criterios de eliminación

- Expedientes incompletos

Resultados

Se incluyeron 60 participantes, 42 con DMT2 y HTA (grupo 1) y 18 con DMT2 (grupo 2) (figura 5).

Al realizar el análisis estadístico encontramos que no había diferencia significativa entre el promedio de edad (figura 5A) se describen los valores a continuación:

Se incluyeron 37 mujeres (61.6%). La media de edad de mujeres fue de 55.1 y hombres 54.7. (SME 56.17 ± 1.3 grupo 1) (SME 52.28 ± 3.2 grupo 2)

Existe una tendencia a tener mayores niveles de colesterol, triglicéridos y colesterol HDL en las personas que padecen DMT2 y HTA.

La SME de colesterol sérico en el grupo 1 fue de 192.3 ± 10.33 y en el grupo 2 de 175.8 ± 11.34 con una diferencia entre grupos de 16.5 ± 17.48 (figura 5B). La SME de triglicéridos en el grupo 1 fue de 229.2 ± 21.2 y en el grupo 2 de 167 ± 20.31 con diferencia entre ellos de 62.2 ± 42.94 (figura 5C) En cuanto a HDL el grupo 1 presentaba SME de 46.8 ± 1.83 y el grupo 2 de 40.53 ± 3.91 con diferencia entre ellos de 6.3 ± 3.7 (figura 5D).

Las personas que padecen DMT2 y HTA presentan niveles de glucosa menores y mayor IMC que las personas que solo padecen DMT2

En el índice de masa corporal (IMC) encontramos diferencias significativas, el grupo 1 con SME 32.2 ± 1.1 y el grupo 2 con 27.26 ± 1.6 , diferencia de 4.3 con una $p < 0.01$ (figura 4A).

Por otro lado, nuestros datos también muestran que los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) tuvieron diferencias significativas entre los dos grupos, donde los pacientes del grupo 1 HbA1c de de 8.4% comparados con niveles HbA1c de 10.06% para el grupo 2 $p < 0.01$ (figura 4B).

Discusión

En los resultados del trabajo se puede apreciar como los pacientes que padecen DMT2 y HTA contra los que solo padecen DMT2 tienen diferencias metabólicas, esto se podría atribuir a que el primer grupo consume inhibidores del SRAA. Como se muestra en la figura 9, los pacientes que padecen DMT2 y HTA (grupo 1) tuvieron una menores niveles de glucosa, por ende, valores de HbA1c más cercanos a las metas terapéuticas que aquellos que solo padecen DMT2, esto se puede deber a que el grupo 1 consumía fármacos como losartán y telmisartán o captopril y enalapril; Ya sea que bloqueen el receptor AT1 o que disminuyan los niveles angiotensina II respectivamente, en cualquiera de los casos, estos fármacos disminuyen la actividad del receptor AT1. En el caso de los ARA2, se reconocen como antagonistas de alta afinidad y selectividad para dicho receptor. Al administrarse hay un aumento en la actividad de la renina plasmática ejercido por la interrupción del feed-back negativo ejercido por ATII. Es importante mencionar que estos efectos se ven a largo plazo y con dosis altas. Este aspecto convierte a los ARA2 en un campo de estudio importante²⁵.

Esta vía del ATI puede activar a la cinasa JNK la cual es una proteína que se puede activar por medio de la vía de señalización de las MAPquinasas que es regulada positivamente por insulina; JNK puede fosforilar al receptor de insulina en residuos de serinas lo que favorecería el feed-back negativo de la vía de señalización²⁶.

La activación de ATI genera la activación de JNK, por lo que la activación sostenida de ATI permitiría la activación crónica de JNK condicionando resistencia a la insulina²⁶.

JNK se considera un mediador importante de la inflamación vascular inducida por ATII que como demostraron Vázquez y colaboradores, puede bloquear la vía de señalización de la insulina. Lo que indica que inducir la disminución de la actividad del receptor AT1 podría mejorar la homeostasis de glucosa²⁷.

Por otro lado, nuestros resultados también muestran que los pacientes que padecen DMT2 e HTA (grupo 1) tuvieron un mayor IMC que los pacientes que solo padecen DMT2 (Figura 4A), esto correlaciona directamente la tendencia que presentaron al alza los

niveles de colesterol, triglicéridos y HDL de este grupo de pacientes (figura 5), y esto podría deberse a que al haber una mejor homeostasis de glucosa en este grupo de pacientes, se genera en automático una reducción de la gluconeogénesis esto disminuiría la lisis de las grasas y de músculo y por ende un mayor IMC ²⁸.

CONCLUSIONES

Según nuestro estudio, los pacientes que acuden a control de DMT2 e HTA tienen niveles de HbA1c más cercanos a metas terapéuticas que aquellos que solo padecen DMT2. Al existir una mejor homeostasis de glucosa en estos pacientes, se genera una ganancia de peso asociado a disminución de la gluconeogénesis, mismo que se ve reflejado en el incremento del IMC.

Otro punto a considerar es que usualmente la indicación de uso de IECAS y ARA2 en el contexto de pacientes con DMT2 sin HTA es justificado por la presencia de proteinuria, sin embargo, es importante considerar que estos fármacos más allá de brindar efectos antiproteinuricos tienen relación con homeostasis de glucosa. Lo cuál indica que estos pueden ser coadyuvantes para el manejo de DMT2.

Es importante recalcar que estos datos pueden ser un preámbulo para considerar el uso de estos fármacos en pacientes con DMT2 sin HTA, sin embargo, se necesitan más estudios para determinar dosis, tiempo de administración y tiempo de efecto.

RECURSOS

Recursos materiales

Los recursos materiales de papelería y administrativos serán utilizados de la propia unidad.

Recursos Humanos

- Dra. Diana Laura López Rubio, Residente de tercer año de Medicina Interna.
- Dr. Hiram Javier Jaramillo Ramírez, Asesor clínico, adscrito al servicio del Hospital General Mexicali.
- Dr. José Gustavo Vázquez Jiménez, tutor metodológico, adscrito a la Universidad Autónoma de Baja California.

Recursos Económicos

El presente trabajo se realizará con recursos propios del investigador.

ASPECTOS ÉTICOS

Este proyecto de investigación respetará y se guiará conforme a la declaración de Helsinki de 1975, también con el código Internacional de Ética Médica, así como con el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

Titulo primero: Disposiciones Generales. Capítulo único, Artículos del 1 al 12. Titulo segundo: De los Aspectos Éticos de la Investigación en seres Humanos Capítulo I de los artículos 13 al 17 y 18 al 23.

ARTICULO 13. En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberá prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar.

ARTICULO 14. La Investigación que se realice en seres humanos deberá desarrollarse conforme a las siguientes bases:

- I. Deberá adaptarse a los principios científicos y éticos que justifican la investigación médica, especialmente en lo que se refiere a su posible contribución a la solución de problemas de salud y al desarrollo de nuevos campos de la ciencia médica; Fracción reformada DOF 02-04-2014.
- II. Se fundamentará en la experimentación previa realizada en animales, en laboratorios o en otros hechos científicos
- III. Se deberá realizar sólo cuando el conocimiento que se pretenda producir no pueda obtenerse por otro medio idóneo
- IV. Deberán prevalecer siempre las probabilidades de los beneficiados esperados sobre los riesgos predecibles
- V. Contará con el consentimiento informado del sujeto en quien se realizará la investigación, o de su representante legal, en caso de incapacidad legal de aquél, en términos de lo dispuesto por este Reglamento y demás disposiciones jurídicas aplicables; Fracción reformada DOF 02-04-2014
- VI. Deberá ser realizada por profesionales de la salud a que se refiere el artículo 114 de este Reglamento, con conocimiento y experiencia para cuidar la integridad del ser humano, bajo la responsabilidad de una institución de atención a la salud que actúe bajo la supervisión de las autoridades sanitarias competentes y que cuente con los recursos

humanos y materiales necesarios, que garanticen el bienestar del sujeto de investigación

VII. Contará con el dictamen favorable de los Comités de Investigación, de Ética en Investigación y de Bioseguridad, en los casos que corresponda a cada uno de ellos, de conformidad con lo dispuesto en el presente Reglamento y demás disposiciones jurídicas aplicables; Fracción reformada DOF 02-04-2014

VIII. Se llevará a cabo cuando se tenga la autorización del titular de la institución de atención a la salud y, en su caso, de la Secretaría, de conformidad con los artículos 31, 62, 69, 71, 73, y 88 de este Reglamento

IX. Deberá ser suspendida la investigación de inmediato por el investigador principal, en el caso de sobrevenir el riesgo de lesiones graves, discapacidad o muerte del sujeto en quien se realice la investigación, así como cuando éste lo solicite, y Fracción adicionada DOF 02-04-2014

X. Será responsabilidad de la institución de atención a la salud en la que se realice la investigación proporcionar atención médica al sujeto de investigación que sufra algún daño, si estuviere relacionado directamente con la investigación, sin perjuicio de la indemnización que legalmente corresponda. Fracción adicionada DOF 02-04-2014

ARTICULO 16.- En las investigaciones en seres humanos se protegerá la privacidad del individuo sujeto de investigación, identificándolo sólo cuando los resultados lo requieran y éste lo autorice.

ARTICULO 17.- Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio.

No existe ningún tipo de riesgo a la integridad física y/o mental del paciente sometido a esta investigación, ya que se hará en el contexto de un manejo estándar del paciente con evento cerebrovascular. De acuerdo a la Ley General de Salud en materia de investigación para la Salud el estudio tiene un **RIESGO MÍNIMO**, ya que no se modificará el tratamiento según la patología que presente el paciente.

CONFIDENCIALIDAD. La confidencialidad de la información de los participantes se garantizará mediante el resguardo de la información de los pacientes.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad fecha	Abril-Jul 2021	Ago-Dic 2021	Ene-Jun 2022	Jun-Oct 2022	Nov 2022
Revisión bibliográfica					
Diseño del protocolo					
Presentación del protocolo al comité					
Recolección de datos					
Análisis de resultados					
Escritura de tesis					
Presentación y defensa de tesis					

ANEXO 1. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Número de expediente de identificación de paciente	Nacionalidad: 0. Mexicano 1. Otra		
	Estatura:		Peso:
Edad:	IMC:	Sexo: 0.Masculino1.Femenino	Uso de estatinas 0.Si 1. No
Comorbilidades 0. Hipertensión arterial sistémica 1. Hipotiroidismo 2. Dislipidemia 3. Enfermedad renal crónica 4. Nefropatía diabética 5. Retinopatía diabética 6. Neuropatía diabética 7. EPOC 8. Asma 9. Cirrosis hepatica 10. VHC 11. Insuficiencia venosa periférica 12. Depresión mayor 13.Artritis reumatoide	Tensión arterial sistólica:		Uso de inhibidor del SRAA: 0. IECA 1. ARA2 Uso de hipoglicemiantes 0. Metformina 1. Sulfonilurea 2. IDPP4 3. iSGLT-2 4. aGLP-1 5. Tiazolidinedionas 6. Inhibidores glucosidasa 7. Insulina basal 8. Insulina rápida
	Tensión arterial diastólica:		
	Glicemia en ayuno:		
	HbA1c:		
	Nivel de transaminasemia:		
Colesterol total:			
Triglicéridos:			
LDL:			
HDL:			

ANEXO 2. FIGURAS

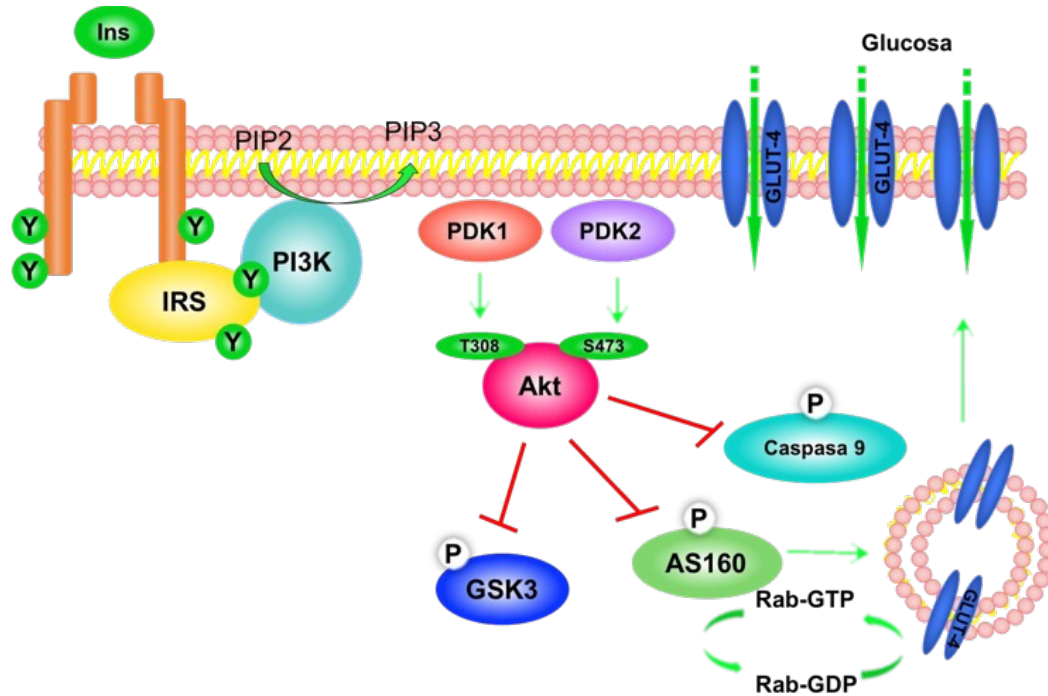


Figura 1

Vía de señalización PI3K. Insulina (Ins) une a su receptor y permite la autofosforilación de este en residuos de tirosina (Y), lo que favorece el reclutamiento de IRS que acopla a PI3K para que sea fosforilada por el receptor, de esta manera PI3K tiene acceso a los fosfoinosítidos de la membrana plasmática y los fosforila, este mecanismo induce el reclutamiento de PDK1 que junto con PDK2 fosforilan a la cinasa Akt activándola, así Akt puede fosforilar a la proteína AS160 para inactivarla y permitir así el tránsito de Glut4 hacia la membrana plasmática. *Imagen obtenida de Vázquez-Jimenez et.al.*

Regulation of aldosterone secretion by the renin–angiotensin–aldosterone (RAA) pathway.

Aldosterone helps regulate blood volume, blood pressure, and levels of Na^+ , K^+ , and H^+ in the blood.

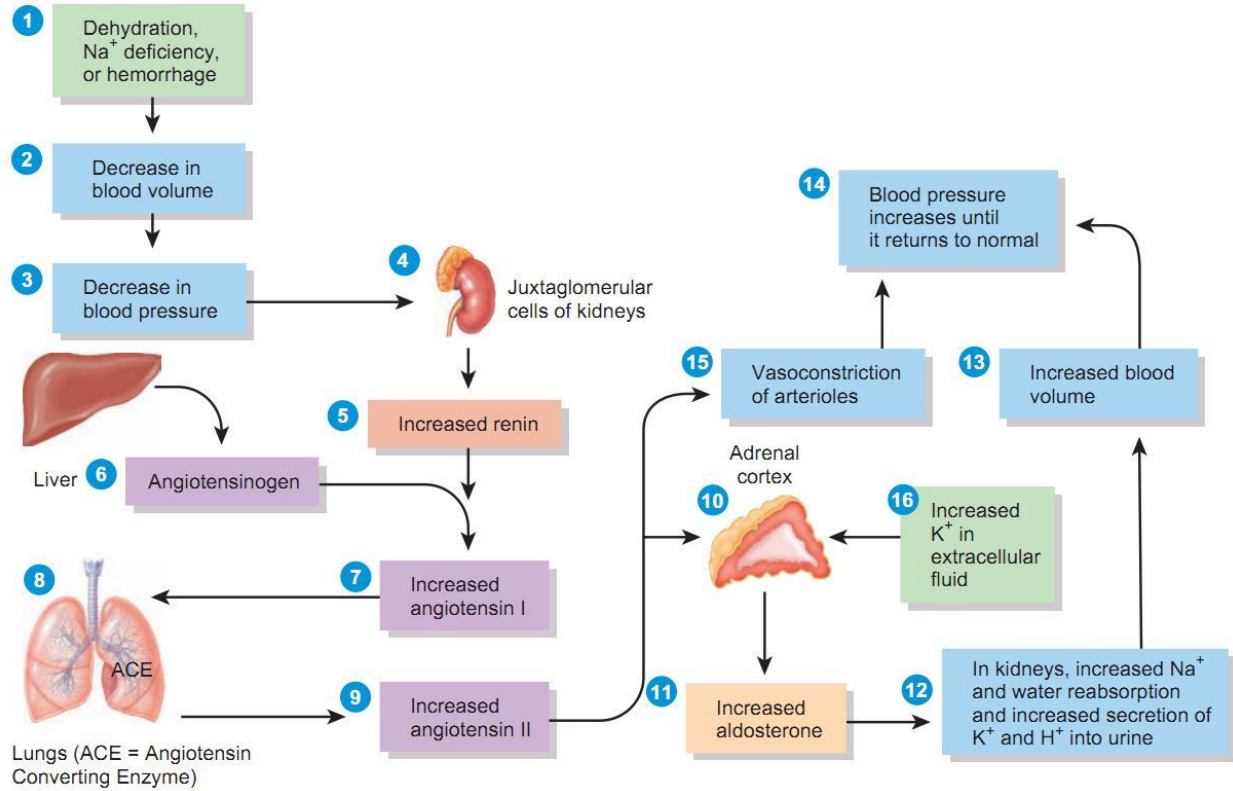


Figura 2

Eje sistema renina angiotensina aldosterona obtenido de Open Hypertens J. 2010.

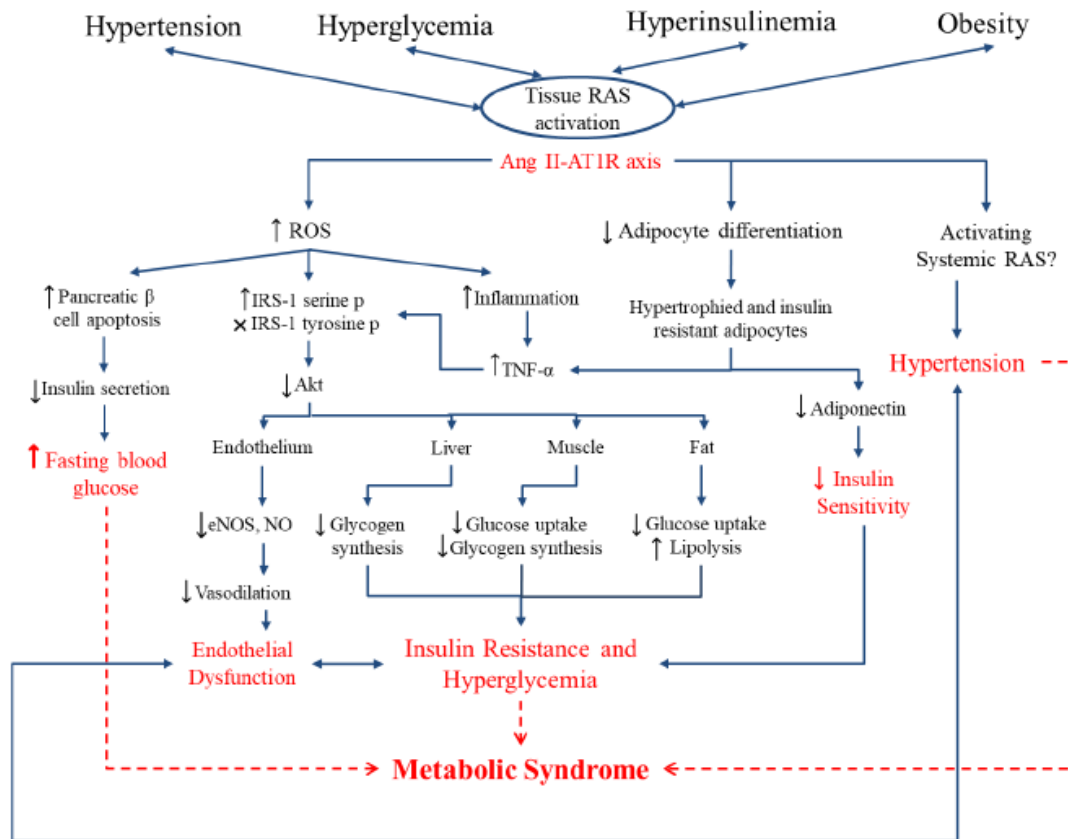


Figura 3

Esquema que demuestra la relación entre síndrome metabólico e hiperactividad de sistema renina angiotensina aldosterona. Obtenida de Posner et.al. (2017)

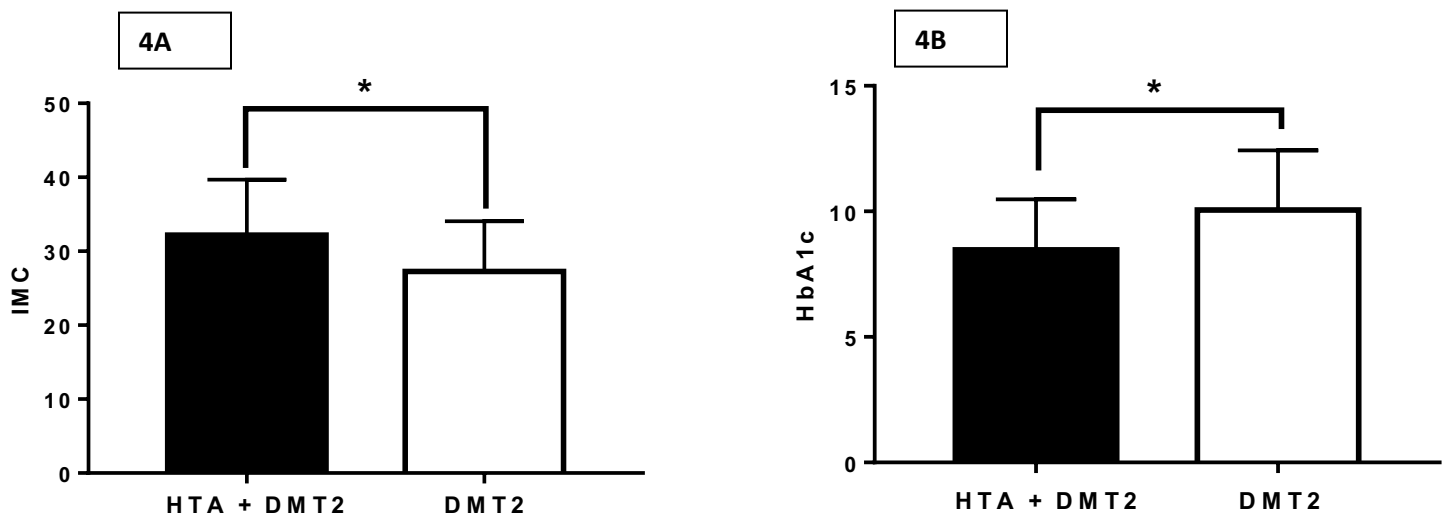


Figura 4

43 pacientes con diagnóstico de Hipertensión arterial (HTA) y diabetes mellitus tipo 2 vs 18 pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) que acudieron a la consulta externa de medicina interna para su adecuado control, mismos a los que se les determinó 4A el índice de masa corporal (IMC) y 4B la hemoglobina glicosilada (HbA1c). Las medias de los IMCs y los niveles de HbA1c se graficaron en barras $\pm$ el error estándar de la media. * $p < 0,01$.

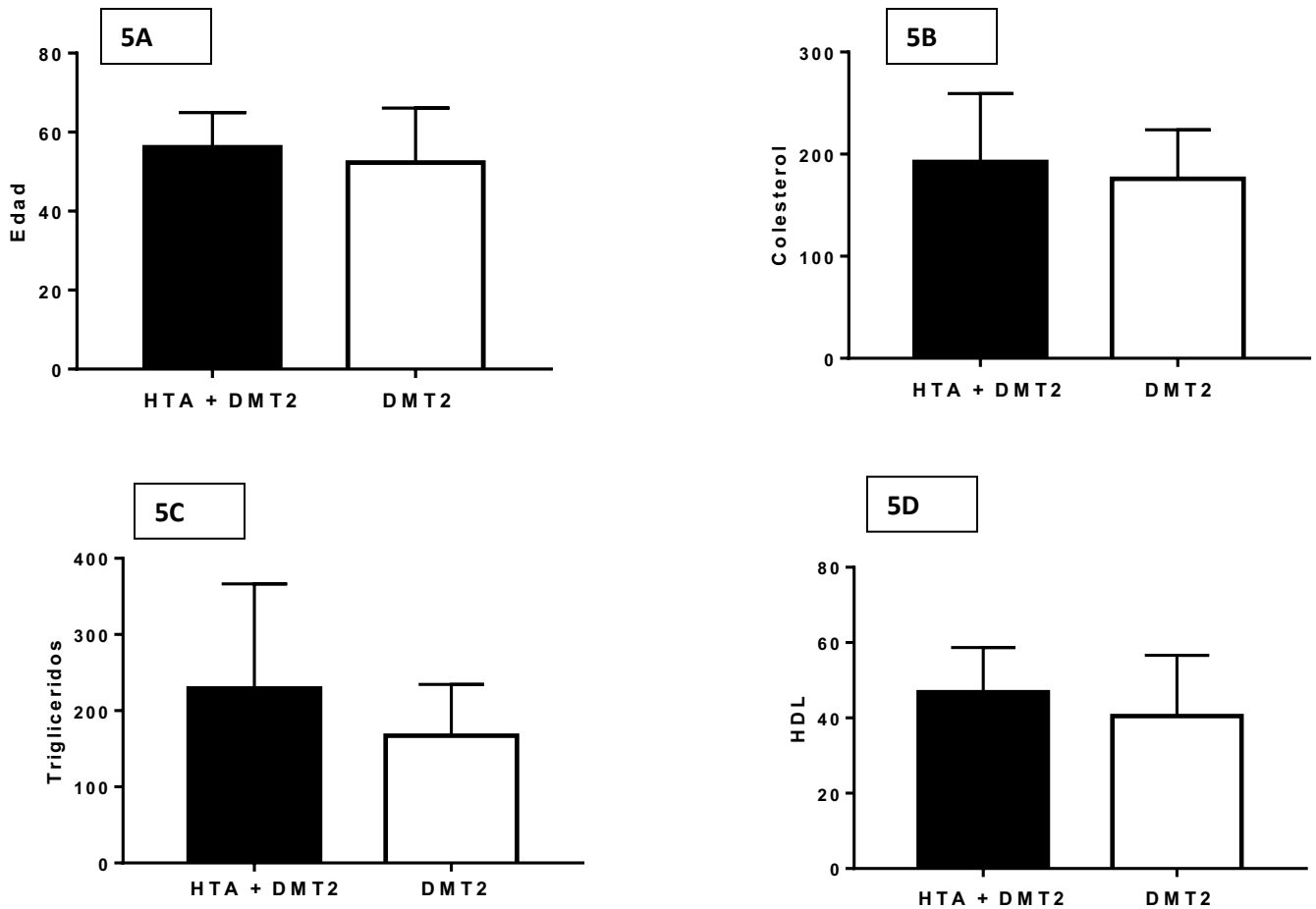


Figura 5

43 pacientes con diagnóstico de Hipertensión arterial (HTA) y diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) vs 18 pacientes con diagnóstico DMT2 que acudieron a la consulta externa de medicina interna para su adecuado control, mismos a los que se les determinó la 5A edad y se les cuantificaron los niveles de 5B colesterol, 5C triglicéridos y 5D colesterol HDL en sangre. Los valores anteriores se graficaron en barras $\pm$ el error estándar de la media.

Consentimiento Informado para participantes de Investigación en el proyecto titulado:

“Diferencias en el control metabólico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que consumen inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona en pacientes del hospital general de Mexicali”

El propósito de esta ficha de consentimiento es proveer a los participantes en este proyecto con una clara explicación de la naturaleza de este, así como de su rol en el como participantes. La presente práctica investigativa es conducida por residente de tercer año de Medicina Interna **Diana Laura López Rubio** del hospital general de Mexicali, supervisada por **Dr. Hiram Javier Jaramillo Ramírez**.

La meta de este proyecto es reconocer **el efecto de los fármacos inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona en pacientes con diagnóstico de Diabetes tipo 2**. Sí usted accede a participar en este proyecto, se le solicitará autorización de recabar información de su expediente electrónico localizado en el **Hospital General de Mexicali** con el conocimiento de que la información será tratada con confidencialidad en todo momento, generando claves numéricas para la misma, solo tendrán acceso a la misma el supervisor y el investigador principal que son los integrantes mencionados en este documento; todo será usado con fines científicos , manteniendo la información personal fuera de divulgación.

La participación de este proyecto es estrictamente voluntaria. La información que se recabe no se utilizará para ningún otro propósito fuera del proyecto ya mencionado. Sí tiene alguna duda sobre este proyecto puede hacer preguntas en cualquier momento durante su participación en el. Igualmente, puede retirar el uso de la información en cualquier momento sin que eso lo perjudique de ninguna forma.

Acepto participar voluntariamente en esta investigación, conducida por residente de tercer año de Medicina Interna **Diana Laura López Rubio**. He sido informado (a) del uso que se le dará a la información.

Reconozco que la información que se usará en este proyecto es estrictamente confidencial y no será usada para ningún otro propósito fuera de contextos académicos

sin mi consentimiento. He sido informado que puedo hacer dudas sobre el proyecto en cualquier momento y retirar mi información cuando así lo decida, sin que esto acarree perjuicio a mi persona. De tener preguntas sobre la investigación puedo contactar a **Diana Laura López Rubio con teléfono 686-316-50-83**. Entiendo que una copia de esta ficha de consentimiento se será entregada y que puedo pedir información sobre los resultados de este estudio cuando haya concluido. Para esto contactar a los datos anteriormente mencionados.

Nombre completo y firma del participante

Fecha

Edad

BIBLIOGRAFÍA

1. Piepho RW, Beal J. An overview of antihypertensive therapy in the 20th century. *J Clin Pharmacol.* 2000;40:967-77
2. Ferrario CM. Role of angiotensin II in cardiovascular disease— therapeutic implications of more than a century of research. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2006;7:3-14
3. . Sealey JE, Laragh JH. Renin-angiotensin-aldosterone system and the renal regulation of sodium, potassium, and pressure homeostasis. In: Windhager EE, ed. *Handbook of Physiology—Section 8: Renal Physiology.* Vol II. New York: Oxford University Press; 1992:1409-541.
4. Morgan L, Broughton PF, Kalsheker N. Angiotensinogen: molecular biology, biochemistry and physiology. *Int J Biochem Cell Biol.* 1996;28:1211-22
5. Wong J, Patel RA, Kowey PR. The clinical use of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Prog Cardiovasc Dis.* 2004;47:116-30.
6. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al., for The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2000;342:145-53.
7. Vermes E, Ducharme A, Bourassa MG, Lessard M, White M, Tardif J-C. Enalapril reduces the incidence of diabetes in patients with chronic heart failure: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation.* 2003;107:1291-96
8. Lindholm LH, Ibsen H, Borch-Johnsen K, et al. Risk of new-onset diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. *J Hypertens.* 2002;20(9):1879–1886
9. Gerstein HC, Yusuf S, Holman R, et al, for the DREAM Trial Investigators. Rationale, design and recruitment characteristics of a large, simple international trial of diabetes prevention: the DREAM trial. *Diabetologia.* 2004;47:1519–1527.
10. Pan Y, Qiao QY, Pan LH, Zhou DC, Hu C, Gu HF, Fu SK, Liu XL, Jin HM. Losartan reduces insulin resistance by inhibiting oxidative stress and enhancing insulin

- signaling transduction. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2015 Mar;123(3):170-7. doi: 10.1055/s-0034-1395658. Epub 2014 Dec 11. PMID: 25502581.
11. Yang Y, Wei RB, Wang ZC, Wang N, Gao YW, Li MX, Qiu Q. A meta-analysis of the effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on insulin sensitivity in hypertensive patients without diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015 Mar;107(3):415-23. doi: 10.1016/j.diabres.2014.11.007. Epub 2014 Dec 3. PMID: 25649909.
 12. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4·4 million participants. *Lancet* 2016; 387: 1513–30.
 13. International Diabetes Federation. *IDF diabetes Atlas*. 9th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2019. Available at: <https://www.diabetesatlas.org>.
 14. Federation ID. *IDF Atlas: 9th edition 2019: Demographic and geographic outline 2019*.
 15. North America Digital Diabetes Management Market Size, By End-use (Hospitals, Home Settings, Diagnostic Centers & Clinics), By Product Type (Devices {Smart Glucose Meters, CGM, Insulin Pumps & Patches, Insulin Pens}, By Device Type [Wearable, Handheld], Services {Diabetes Apps, Software}), By Patient Type (Type 1, Type 2), Research Report, Country Outlook (U.S., Canada), Price Trends, Growth Prospects, Competitive Industry Share & Forecasts, 2021 - 2027.
 16. Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Salud Pública (INSP), Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). Encuesta Nacional de Salud y Nutrición sobre COVID -19 2020 [Internet]. Ciudad de México; 2020 p. 20, 65, 66, 181, 182, y 188. Disponible en: <https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanutcontinua2020/doctos/informes/ensanutCovid19ResultadosNacionales.pdf>
 17. INEGI. Defunciones registradas en 2020. Base de datos. SNIEG. Información de Interés Nacional. Estimación de población elaborada por el INEGI con base en el Marco de Muestreo de Viviendas 2020.
 18. Carey RM: Cardiovascular and renal regulation by the angiotensin type 2 receptor: the AT2 receptor comes of age. *Hypertension* 2005, 45:840–844.

19. Andreozzi F, Laratta E, Sciacqua A, et al.: Angiotensin II impairs the insulin signaling pathway promoting production of nitric oxide by inducing phosphorylation of insulin receptor substrate-1 on Ser312 and Ser616 in human umbilical vein endothelial cells. *Circ Res* 2004, 94:1211–1218.
20. Jahandideh F, Wu J. Perspectives on the Potential Benefits of Antihypertensive Peptides towards Metabolic Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2020 Mar 22;21(6):2192. doi: 10.3390/ijms21062192. PMID: 32235782; PMCID: PMC7139547.
21. Mor A, Aizman E, George J, Kloog Y. Ras inhibition induces insulin sensitivity and glucose uptake. *PLoS One.* 2011;6(6):e21712. doi: 10.1371/journal.pone.0021712. Epub 2011 Jun 29. PMID: 21738773; PMCID: PMC3126849.
22. Goodfriend T, Egan B, Stepniakowski K, Ball D, Relationships Among Plasma Aldosterone, High-Density Lipoprotein Cholesterol, and Insulin in Humans. 1995; 25(1): 30-36 doi: <https://doi.org/10.1161/01.HYP.25.1.30>.
23. Dimitriadis, G., Mitrou, P., Lambadiari, V., Maratou, E., & Raptis, S. A. Insulin effects in muscle and adipose tissue. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2011 93:S52–S59. doi:10.1016/s0168-8227(11)70014-6
24. Wong, R. H., & Sul, H. S. Insulin signaling in fatty acid and fat synthesis: a transcriptional perspective. *Current Opinion in Pharmacology*, 2010; 10(6): 684–691. doi:10.1016/j.coph.2010.08.00
25. Sica DA, Gehr TWB, Ghosh S. Clinical Pharmacokinetics of Losartan. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44(8):797-814. doi:10.2165/00003088-200544080-00003
26. Mehta PK, Griendling KK. Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in the cardiovascular system. *American Journal of Physiology-Cell Physiology.* 2007;292(1):C82-C97. doi:10.1152/ajpcell.00287.2006
27. Vazquez-Jimenez G, Chavez-Reyes J, Romero-Garcia T, et al. Palmitic acid but not palmitoleic acid induces insulin resistance in a human endothelial cell line by decreasing SERCA pump expression. *Cell Signal.* 2016;28(1):53-59. doi:10.1016/j.cellsig.2015.10.001

28. Samuel VT, Shulman GI. The pathogenesis of insulin resistance: integrating signaling pathways and substrate flux. *Journal of Clinical Investigation*. 2016;126(1):12-22. doi:10.1172/JCI77812
29. Posner, B. I. (2017). Insulin Signalling: The Inside Story. *Canadian Journal of Diabetes*, 41(1), 108–113. doi:10.1016/j.jcjd.2016.07.002