

Autorización

Este trabajo fue realizado en el Hospital General de Zona Norte de Puebla “Bicentenario de la Independencia” bajo la dirección del Dr. Erasmo Guzmán Torres con el título “Asociación entre niveles de hemoglobina glucosilada HbA1c con microalbuminuria en pacientes diabéticos tipo 2” De la Dra. Lizeth Llamas Razón, hago constar que he revisado el contenido científico y la estructura metodológica por lo que autorizamos su impresión.

ATENTAMENTE

Dr. Erasmo Guzmán Torres
Director de tesis

Dr. José Rufino Ruiz Rendón
Asesor Metodológico

Dr. Vicente de Paul Torres Pérez
Jefe de enseñanza e investigación del Hospital General Zona Norte

Dra. Araceli Martínez López
Coordinadora de Posgrado Hospital General Zona Norte de Puebla



BUAP

Facultad de Medicina

Hospital General de Zona Norte de Puebla “Bicentenario de la Independencia”

“Asociación entre niveles de hemoglobina glucosilada HbA1c con
microalbuminuria en pacientes diabéticos tipo 2”

Tesis para obtener el Diploma de
Medicina Interna

Presenta:

Dra. Lizeth Llamas Razón

Director

Dr. Erasmo Guzmán Torres

Médico Internista y Endocrinólogo

Asesor Metodológico

Dr. José Rufino Ruiz Rendón

Médico Internista



H. Puebla de Zaragoza. Noviembre del 2018

ÍNDICE

	PÁGINA
1. Resumen.....	1
2. Antecedentes.....	3
2.1. Antecedentes generales.....	3
2.2. Antecedentes específicos.....	7
3. Justificación.....	18
4. Planteamiento del problema.....	18
5. Hipótesis.....	19
6. Objetivos.....	20
6.1. Objetivo general.....	20
6.2. Objetivos particulares.....	20
7. Material y métodos.....	21
7.1. Diseño del estudio.....	21
7.2. Ubicación espacio-temporal.....	21
7.3. Estrategia de trabajo.....	21
7.4. Conformación de la muestra en estudio.....	21
7.4.1. Definición de la unidad de población.....	21
7.4.2. Selección de la muestra.....	21
7.4.2.1. Criterios de inclusión.....	21
7.4.2.2. Criterios de exclusión.....	21
7.4.2.3. Criterios de eliminación.....	22
7.5. Diseño y tipo de muestreo.....	22
7.5.1. Tamaño de la muestra.....	22
7.6. Definición de variables y escalas de medición.....	22
7.7. Instrumento de medición.....	24
7.8. Método de recolección de datos.....	24
7.9. Técnicas y procedimientos.....	25

7.10. Análisis de datos.....	25
8. Logística.....	26
8.1. Recursos humanos.....	26
8.2. Recursos materiales.....	26
8.3. Recursos financieros.....	26
8.4. Cronología de actividades.....	26
8.4.1. Gráfica de Gantt.....	26
9. Bioética.....	27
10. Resultados.....	28
11. Discusión.....	37
12. Conclusiones.....	41
13. Perspectivas.....	42
14. Anexos.....	43
14.1 Hoja de recolección de datos.....	43
15. Bibliografía.....	44

RESUMEN

Título: Asociación entre niveles de hemoglobina glucosilada HbA1c con microalbuminuria en pacientes diabéticos tipo 2

Nombre y adscripción del investigador responsable y de los investigadores asociados: Dra. Lizeth Llamas Razon, Residente de 4to. Año del Hospital General Zona Norte de Puebla.

Antecedentes: La diabetes mellitus es la causa principal de enfermedad renal en etapa terminal en varios países. También es la causa de hemodiálisis crónica y trasplante renal. Varios estudios han sugerido que la detección de cambios tempranos en la función renal a través de pruebas de microalbuminuria previene una mayor progresión de la enfermedad. La HbA1c es un marcador de control de la glucosa en sangre en pacientes diabéticos. Varios estudios han demostrado una correlación positiva entre la microalbuminuria y la HbA1c.

Objetivo general: Describir la asociación entre la microalbuminuria con los niveles de hemoglobina glucosilada en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 atendidos en el Hospital General Zona Norte de Puebla durante el periodo del 01 de Marzo del 2018 al 10 de octubre del 2018

Material y métodos: Se realizó un estudio observacional, analítico, transversal, prospectivo, retrolectivo, homodémico y unicéntrico. Se incluyeron pacientes con edad de 18 a 65 años, con diagnóstico confirmado de Diabetes Mellitus Tipo 2, de ambos sexos, derechohabientes del Hospital General Zona Norte de Puebla, con expediente clínico completo. Se excluyeron pacientes embarazadas o lactando, con diagnóstico confirmado de enfermedad renal crónica, con talasemia, con anemia hemolítica, con anemia severa, con hiperesplenismo. Se seleccionaron los expedientes clínicos de los pacientes que cumplieron los criterios de selección. Posteriormente, la información de los

expedientes clínicos de consulta externa se registró a la hoja de recolección de variables para la obtención de las variables de estudio. Para el análisis descriptivo se utilizó media y desviación estándar para variables cuantitativas y cálculo de porcentajes para las variables cualitativas. Para el análisis estadístico se utilizó la prueba de chi cuadrada y la prueba de correlación de Pearson.

Resultados: La edad media fue de 60 ± 12 años, el género femenino representó el 57.8%, el IMC medio fue de 30.46 ± 3.76 kg/m², el tiempo de evolución medio fue de 10 ± 3 años, el apego a tratamiento médico del 80%, la presión arterial sistólica media fue de 128 ± 21 mmHg, la presión arterial diastólica media fue de 77 ± 17 mmHg, la hemoglobina glucosilada media fue de $7.4\pm 1.5\%$, la microalbuminuria estuvo presente en el 71.1%, existe una correlación positiva considerable entre HbA1c y albúmina.

Conclusiones: Existe asociación entre las cifras de hemoglobina glucosilada con el grado de microalbuminuria en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 atendidos en el Hospital General Zona Norte de Puebla durante el periodo del 01 de Marzo del 2018 al 10 de octubre del 2018.

ANTECEDENTES

A. ANTECEDENTES GENERALES

La diabetes es una enfermedad crónica de causas múltiples. En su etapa inicial no produce síntomas y cuando se detecta tardíamente y no se trata adecuadamente ocasiona complicaciones de salud graves como infarto del corazón, ceguera, falla renal, amputación de las extremidades inferiores y muerte prematura. Se ha estimado que la esperanza de vida de individuos con diabetes se reduce entre 5 y 10 años. ⁽¹⁾

La diabetes mellitus representa un alto costo institucional, social y económico. En América Latina y el Caribe, los costos por diabetes ascendieron en el año 2000 a US\$ 65.2 billones, de los cuales el 83.6% fueron costos indirectos (discapacidad y mortalidad) y el resto costos directos (medicamentos, hospitalización, consultas y complicaciones). Adicionalmente, en un estudio previo se encontró que el 2.7% del total de años de vida saludables que se perdieron en América Latina fue por diabetes mellitus; en Chile este porcentaje fue del 1.9% (en 2004) y en la zona metropolitana marginada de México fue del 5.5% (entre 2004 y 2007). Las evidencias indican que la diabetes mellitus suele ser más común en las mujeres, en personas adultas mayores y en áreas urbanas. ⁽²⁾

Dado que la diabetes tiene un periodo de latencia largo con una fase preclínica que puede pasar desapercibida, la posibilidad de que los pacientes sean detectados en forma tardía es alta. El tratamiento de la diabetes incluye el control de la glucemia, alcanzar objetivos terapéuticos sobre la presión arterial y los lípidos en sangre, así como acciones preventivas como el uso de antiagregantes plaquetarios, cuidado de pies, vacunación y detección oportuna de complicaciones crónicas. La implementación de estas acciones ha demostrado ser eficaz en la prevención de muerte o incapacidad prematura por diabetes. ⁽³⁾

Epidemiología de diabetes Mellitus

Un análisis de tendencia mundial de la prevalencia de diabetes, que incluyó 4,372,000 adultos de 200 países, mostró un aumento independiente del género de la prevalencia de diabetes estandarizada por edad entre 1980 y 2014. Actualmente, la prevalencia de diabetes estándar para adultos en el mundo es del 7.9% para mujeres y 9.0% para hombres. Teniendo en cuenta el aumento drástico del sobrepeso y la obesidad, así como el envejecimiento constante de la población y la disminución de la actividad física, es muy probable que aumente la incidencia de la diabetes. Los pacientes con diabetes son ingresados con mayor frecuencia en los hospitales y la unidad de cuidados intensivos y, por lo tanto, requieren un mayor control de la infección que las personas sin diabetes. La diabetes desconocida / no diagnosticada es un factor de riesgo adicional para el infarto de miocardio y la mortalidad, especialmente en pacientes de la unidad de cuidados intensivos. Además, los pacientes diabéticos no solo tienen un mayor riesgo de mortalidad intrahospitalaria, sino que también tienen una estancia hospitalaria más prolongada que los que no tienen diabetes. ⁽⁴⁾

México está en la lista de los 10 países con mayor número de personas que viven con diabetes. Los datos de la Encuesta Nacional de Salud 2000, así como de las Encuestas Nacionales de Salud y Nutrición 2006 y 2012, muestran que la diabetes mellitus por diagnóstico médico previo (excluyendo los casos que desconocían su condición) aumentó, de 5.8% en la Ensa 2000, a 7.0% en la Ensanut 2006 y a 9.2% en la Ensanut 2012. Esta última prevalencia representa a poco más de 6.4 millones de personas que se sabían afectadas por la enfermedad en México en 2012. El aumento en la prevalencia de diabetes puede deberse al envejecimiento de la población, al incremento en la prevalencia de la obesidad relacionada con cambios en los estilos de vida (aumento en la densidad calórica de la dieta, reducción en la actividad física), así como a cambios en otros factores relacionados con la diabetes. ⁽⁵⁾

México es un ejemplo de un gran país de ingresos medianos altos en el que la obesidad y la diabetes son muy comunes. La evidencia del Estudio Prospectivo

de la Ciudad de México, que incluyó 150,000 adultos en la Ciudad de México reclutados entre 1998 y 2004, mostró que más de uno de cada cinco había sido diagnosticado con diabetes a la edad de 60 años, y el control glucémico en aquellos diagnosticados con diabetes era pobre (un tercio tenía hemoglobina glicosilada > 10%). Además, la diabetes diagnosticada previamente no se asoció con una duplicación, sino que cuadruplicó la tasa de mortalidad por todas las causas durante los siguientes 12 años, con el principal exceso de mortalidad por enfermedad renal y vascular, infección y crisis diabéticas agudas. ⁽⁶⁾

Enfermedad renal asociada a diabetes

Es ampliamente reconocido que la enfermedad renal es un poderoso factor de riesgo para enfermedad cardiovascular desde sus etapas tempranas, a través de múltiples mecanismos fisiopatológicos. Los datos de la población general y los pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2 mostraron que la albuminuria y la tasa de filtración glomerular estimada reducida se asocian independientemente con la mortalidad por cualquier causa y enfermedad cardiovascular. Además, se demostró que la enfermedad renal crónica es un contribuyente importante a la gran mortalidad tanto en la diabetes tipo 1 como en la diabetes tipo 2, posiblemente como un mediador de la relación entre la hiperglucemia y los resultados adversos. Sin embargo, aún no está claro si la enfermedad renal explica por completo el exceso de mortalidad y cómo la enfermedad renal interactúa con los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular para determinar el riesgo de muerte en individuos diabéticos. ⁽⁷⁾

Epidemiología de microalbuminuria

En el estudio de Abougambou et al., se estudiaron 1,066 pacientes diabéticos tipo 2 y se encontró que la prevalencia general de microalbuminuria era del 25.4% entre los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Mientras que un estudio previo informó una prevalencia del 26.3% entre 650 pacientes diabéticos y en otro estudio de Varghese et al. informaron una prevalencia de 36.3% en 1,425 pacientes diabéticos tipo 2 en India. La prevalencia de microalbuminuria de los dos

estudios referidos fue mayor que las tasas de 17% a 21% informadas en estudios basados en la población occidental en pacientes con diabetes. Esto contrasta con otro estudio paquistaní que ha demostrado que la microalbuminuria es de alrededor del 34% en sujetos diabéticos. Esta variación en la prevalencia de la tasa de microalbuminuria puede atribuirse a varios factores, como las diferencias en las poblaciones, la definición de microalbuminuria, los métodos de medición de la microalbuminuria y la recolección de orina, la etapa de la enfermedad y la etnia.

(8)

B. ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

Definiciones

La diabetes es un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia como resultado de defectos en la secreción de insulina, la acción de la insulina o ambas. La hiperglucemia crónica de la diabetes se asocia con daño a largo plazo, disfunción y falla de diferentes órganos, especialmente los ojos, los riñones, los nervios, el corazón y los vasos sanguíneos. Varios procesos patogénicos están involucrados en el desarrollo de la diabetes. Estos van desde la destrucción autoinmune de las células β pancreáticas con la consecuente deficiencia de insulina hasta anomalías que resultan en resistencia a la acción de la insulina. La base de las anomalías en el metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas en la diabetes es la acción deficiente de la insulina en los tejidos diana. La acción deficiente de la insulina resulta de una secreción de insulina inadecuada y/o de respuestas tisulares disminuidas a la insulina en uno o más puntos en las rutas complejas de acción de la hormona. El deterioro de la secreción de insulina y los defectos en la acción de la insulina con frecuencia coexisten en el mismo paciente, y a menudo no está claro qué anomalía, si es solo, es la causa principal de la hiperglucemia. ⁽⁹⁾

La microalbuminuria se define como la excreción de albúmina de 30-299 mg/24 horas. La excreción de albúmina de 300 mg/24 h o superior se denomina macroalbuminuria, en una recolección de orina de 24 horas. La microalbuminuria se utiliza como prueba de detección de la presencia de enfermedad renal relacionada con la diabetes. ⁽¹⁰⁾

Fisiopatología de diabetes mellitus tipo 2

La secreción defectuosa de insulina es fundamental para la fisiopatología de la diabetes tipo 2. Para mantener los niveles normales de glucosa, la secreción de insulina varía en un amplio rango en respuesta a la sensibilidad a la insulina. La relación entre la secreción de insulina y la sensibilidad a la insulina es curvilínea y se expresa como el índice de disposición. Las personas con diabetes tipo 2 no

pueden aumentar adecuadamente la secreción de insulina para superar la resistencia a la insulina y tienen un índice de eliminación bajo. En consecuencia, mientras que los niveles de insulina absoluta pueden ser más altos en sujetos obesos con diabetes tipo 2 que son resistentes a la insulina que en sujetos de control delgados que son sensibles a la insulina, son inferiores a los apropiados para su grado de resistencia a la insulina. La secreción de insulina en la primera fase, especialmente en respuesta a la estimulación con glucosa, se deteriora o se pierde notablemente. La secreción máxima de insulina y la potenciación por hiperglucemia de las respuestas de insulina a estímulos no glucosados se reducen severamente, y la proporción de proinsulina a insulina (péptido C) es alta en diabetes tipo 2. Con el tiempo, la hiperglucemia tiende a volverse más severa y más difícil de tratar. Esta naturaleza progresiva de la diabetes tipo 2 generalmente se debe al deterioro continuo de la función de las células β .⁽¹¹⁾

Rol de las células β para la homeostasis de glucosa por regulación de retroalimentación

La importancia de la resistencia a la insulina y la disfunción de las células β para la patogénesis de la diabetes tipo 2 se debatió durante mucho tiempo; muchos pensaron que la resistencia a la insulina era la principal anomalía en la diabetes tipo 2, y que la incapacidad de secretar insulina era una manifestación tardía. Esta noción cambió con el hallazgo de que, como ocurre con la mayoría de los sistemas endocrinos en seres humanos, un ciclo de retroalimentación opera para asegurar la integración de la homeostemia de glucosa y el mantenimiento de la concentración de glucosa en un rango estrecho. Este ciclo de retroalimentación se basa en la interacción entre las células β y los tejidos sensibles a la insulina. La insulina liberada en respuesta a la estimulación de células β media la absorción de glucosa, aminoácidos y ácidos grasos por los tejidos sensibles a la insulina. A su vez, estos tejidos retroalimentan la información a las células de los islotes sobre su necesidad de insulina. El mediador de este proceso no ha sido identificado, pero probablemente incluye la integración entre el cerebro y el sistema humoral. Si la resistencia a la insulina está presente, como sucede a menudo en personas con

obesidad, las células β aumentan la producción de insulina para mantener una tolerancia a la glucosa normal. Sin embargo, si las células β son incapaces de esta tarea, las concentraciones plasmáticas de glucosa aumentan. ⁽¹²⁾

Disfunción de la célula β

La mayoría de los triglicéridos del cuerpo se encuentran en el tejido adiposo (>95%), y la lipólisis determina el suministro de ácidos grasos sistémicos; la insulina y las catecolaminas son los principales reguladores de este proceso. La insulina tiene un efecto antilipolítico, y durante la diabetes se pierde, incrementa la lipólisis e induce hipertrigliceridemia mediante la producción de lipoproteína de muy baja densidad (VLDL), proceso que contribuye a la aterogénesis. Las cadenas largas de ácidos grasos en el plasma normalmente son reguladas por la insulina, y durante la resistencia a la insulina, incrementan y producen toxicidad de células β (lipotoxicidad), que junto con la toxicidad de la glucosa dan el fenómeno diabético (glucolipotoxicidad). El tejido adiposo tiene la capacidad de liberar diversas proteínas diabetogénicas como el TNF, la IL-6, leptina, adipocitocinas, resistina y ácidos grasos libres, los cuales incrementan en la obesidad y pueden afectar a las células β , mientras que la adiponectina disminuye. Mientras tanto, en el páncreas la leptina puede inducir apoptosis en las células β porque inhibe la biosíntesis de insulina, incrementa reacciones inflamatorias y produce estrés oxidativo. Durante la diabetes autoinmune, la administración de leptina acelera el proceso diabetogénico, fenómeno que relaciona a la obesidad con la diabetes. ⁽¹³⁾

Hemoglobina glucosilada

La glucosilación hace referencia a una modificación enzimática que altera la función proteica, la vida media o las interacciones con otras proteínas. La glicación se refiere a la unión de un monosacárido (generalmente glucosa) a un grupo amino de una proteína. A pesar de que la Hb ha sido la proteína glicada más estudiada y utilizada, otras han sido evaluadas, tales como la albúmina glicada, la fructosamina y los productos de glicación avanzada. El paso inicial de la reacción entre la glucosa y la Hb es la condensación entre el carbonilo de la primera y la

amina primaria libre de la segunda, generando la formación de una base de Schiff (reacción temprana de Maillard). Esta base no es estable y puede disociarse o presentar un reordenamiento de Amadori, para formar una cetoamina estable. En el caso de la hemoglobina glicosilada (HbA1c), la unión de glucosa se produce en forma covalente con el residuo valina NH₂- terminal de la cadena β de la HbA, constituyendo aproximadamente un 5-7 % del total de Hb. La glicación puede ocurrir en sitios distintos, como el residuo valina de la cadena α, en la lisina de la cadena α o β así como con otros tipos de hexosas, tal como fructosa 1-6 difosfato o glucosa 6-fosfato. ⁽¹⁴⁾

La hemoglobina glucosilada es el resultado de los cambios posteriores a la traducción en la molécula de hemoglobina, y sus niveles se correlacionan bien con los niveles de glucemia en las últimas seis a diez semanas. La glucosilación de la hemoglobina tiene lugar en condiciones fisiológicas por una reacción entre la glucosa y la valina N-terminal de la cadena beta. Los niveles más altos de HbA 1C se asocian con un mayor riesgo de desarrollo de microangiopatía en diabéticos. Esto puede deberse al hecho de que la HbA1c tiene una afinidad especial por el oxígeno, causando la anoxia tisular y desempeña un papel en la causalidad de la microangiopatía y la macroangiopatía. ⁽¹⁵⁾

Diagnóstico

La diabetes mellitus es un estado de hiperglucemia crónica secundario a un déficit de secreción de insulina, una producción excesiva de glucosa por el hígado y una utilización insuficiente de la insulina por los tejidos sensibles: músculo y tejido adiposo. Su diagnóstico se establece a partir de uno de los tres criterios siguientes:

- glucemia venosa en ayunas superior o igual a 126 mg/dL;
- glucemia superior a 200 mg/dL en cualquier momento del día, asociada a signos cardinales;
- o glucemia superior a 200 mg/dL después de 2 horas de hiperglucemia provocada por vía oral. ⁽¹⁶⁾

HbA1c en el diagnóstico de diabetes

Aunque el diagnóstico de diabetes se basa en un umbral de HbA1C para desarrollar enfermedad microvascular, HbA1C también es un factor de riesgo cardiovascular continuo y un mejor predictor de eventos cardiovasculares que la glucosa en ayunas o glucosa plasmática posprandial. Aunque es muy específica, HbA1C es menos sensible para diagnosticar diabetes que los criterios tradicionales de glucosa, sin embargo, existen varias ventajas al usar HbA1C para el diagnóstico de diabetes. Se puede medir en cualquier momento del día y es más conveniente que las modalidades estándar de diagnóstico. La prueba también evita el problema de la variabilidad diaria de los valores de glucosa ya que refleja la glucosa plasmática promedio en los últimos 2 a 3 meses. En un contexto canadiense, la HbA1C puede identificar a más personas con diabetes que la glucosa plasmática en ayunas. Sin embargo, otros estudios sugieren que es posible que no identifique a tantas personas como personas con diabetes en comparación con glucosa plasmática en ayunas o glucosa plasmática posprandial.

(17)

HbA1c como predictor de eventos adversos

Las pautas actuales recomiendan un objetivo de HbA1c de aproximadamente 7% para prevenir o retrasar las complicaciones microvasculares, incluida la enfermedad renal diabética. Además, varios ensayos controlados aleatorios de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y función renal preservada han demostrado que un control glucémico estricto dirigido a un nivel de HbA1c <6%-6.5% redujo el desarrollo y la progresión de la albuminuria, pero el efecto sobre puntos finales específicos del riñón, incluyendo enfermedad renal terminal, no fue concluyente.

Se sabe menos sobre cómo el control glucémico afecta el pronóstico clínico en pacientes con diabetes mellitus y en etapas posteriores de la enfermedad renal, que en su mayoría fueron excluidos de los ensayos clínicos. Dos problemas principales se encuentran en estos pacientes. En primer lugar, la HbA1c podría no ser un indicador eficaz del control glucémico y, por lo tanto, no es un buen

predicador del pronóstico del paciente. En segundo lugar, el control glucémico para disminuir los objetivos de HbA1c podría estar relacionado con las ocurrencias de hipoglucemia. Un estudio de cohortes demostró que, en pacientes diabéticos con enfermedad renal en estadio 3-4, los niveles de HbA1c más altos (> 9%) e inferiores (<6.5%) parecían asociarse con peores resultados clínicos, independientemente de la tasa de filtración glomerular estimada inicial. Otro estudio mostró que, en personas con diabetes mellitus dependiente de diálisis, los pacientes con niveles más altos de HbA1c, particularmente aquellos sin anemia, exhibieron tasas de supervivencia más pobres que los pacientes en el rango de HbA1c de 5% -6%.⁽¹⁸⁾

En 2000, Stratton et al. encontraron una relación logarítmica-lineal independiente entre la HbA1c media y las complicaciones relacionadas con la diabetes, sin evidencia de un umbral, en una gran cohorte prospectiva de pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Los autores estimaron además que, por cada reducción del 1% en HbA1c, hay una reducción del riesgo estimada del 21% para la mortalidad relacionada con diabetes mellitus tipo 2, 21% para todos los criterios relacionados con diabetes mellitus tipo 2, 14% para infarto de miocardio y 37% para complicaciones microvasculares.⁽¹⁹⁾

Daño renal a consecuencia de diabetes mellitus

La diabetes mellitus y sus complicaciones microvasculares conducen a lesiones renales si no existe una intervención adecuada. En cuanto a la patogenia, la presencia de hiperglucemia produce un aumento de lactato, sorbitol y fosfato, lo que dará lugar a la aparición de edema intracelular, el cual provocará la formación de sustancias, tales como óxido nítrico, radicales libres o factor de crecimiento endotelial vascular que producirán lesiones vasculares y, por consiguiente, daño glomerular, con pérdida de proteínas, a través de la orina, que no deberían excretarse. El nivel de microalbuminuria tiene valor pronóstico y se considera el método ideal para identificar a los pacientes que desarrollarán nefropatía diabética.⁽²⁰⁾

Casi el 40% de los pacientes diabéticos (ya sea que la enfermedad haya sido diagnosticada o no) tienen enfermedad renal crónica (ERC), y sin una monitorización y tratamiento adecuados podría progresar de manera insidiosa. Algunas pruebas sugieren que el control glucémico intensivo podría disminuir la incidencia y ralentizar la progresión de la ERC en pacientes diabéticos. En el estudio ADVANCE, el riesgo de enfermedad renal terminal, que es necesidad de hemodiálisis o trasplante renal, fue un 65% menor en el brazo del estudio con control glucémico intensivo ($HbA1c \leq 6.5\%$), y estas diferencias se hicieron evidentes después del segundo año de tratamiento. ⁽²¹⁾

La microalbuminuria es a menudo el primer signo de afectación renal que predice una nefropatía manifiesta. Por esta razón, la medición de la albúmina en la orina a menudo se utiliza como un marcador sensible y predictor de nefropatía manifiesta en pacientes con diabetes. Monitorear la microalbuminuria y otros factores de riesgo asociados con esta condición es importante tomar medidas para prevenir o posponer la nefropatía manifiesta. La medición de la microalbuminuria en una recolección de orina de 24 horas es el estándar de oro, aunque una alternativa diagnóstica sería la tasa albumina/ creatinina en una muestra de orina al azar para determinar la creatininuria. Sin embargo es importante mencionar que las proteínas presentan una eliminación variable a lo largo del día ⁽²²⁾.

Fisiopatología de nefropatía diabética

La nefropatía diabética es una consecuencia común de la diabetes mellitus prolongada, que parece ser el resultado de la participación y la interacción compleja entre factores genéticos y ambientales. La base patológica de la excreción urinaria elevada de albúmina causada por glucosilación de proteínas, con productos finales glicosilados avanzados y su depósito, da como resultado hipertrofia de los sistemas glomerular y renal, que a su vez conduce a la fuga de proteínas de bajo peso molecular (albúmina). La filtración persistente y continua de estas proteínas en la orina da como resultado una nefropatía diabética

manifiesta, que da como resultado el desarrollo gradual de enfermedad renal en fase terminal y complicaciones cardiovasculares. ⁽²³⁾

Manifestaciones histopatológicas de nefropatía diabética

Las alteraciones histopatológicas aparecen en los pacientes con largo tiempo de evolución de la diabetes mellitus antes de la aparición de la albuminuria. Se describen tres cambios histológicos mayores en el glomérulo: la expansión mesangial, el engrosamiento de la membrana basal y la esclerosis glomerular. La última lesión en aparecer, que puede tener un aspecto nodular, es la lesión de Kimmelstiel-Wilson. Estos diferentes patrones histológicos parecen tener significados pronósticos distintos también. ⁽²⁴⁾

Factores de riesgo de microalbuminuria

El estudio de Mohan et al. reveló a un control glucémico deficiente, presión arterial sistólica alta, edad, HbA1C como los factores de riesgo de microalbuminuria. Muchos estudios han informado sobre la duración de la diabetes y el sexo masculino como los principales factores de riesgo. Vijay y cols. han informado que la duración de la diabetes, la presión arterial sistólica y diastólica y los niveles de creatinina sérica se asocian con proteinuria, mientras que Gupta et al. informaron que el factor de riesgo fue la HbA1C. En un estudio de John et al, el sexo masculino, la edad, la mayor duración de la diabetes, el control glucémico deficiente y la presión arterial elevada se asociaron con microalbuminuria. Sin embargo, en otro estudio de Verghese et al., se informó que la edad, la duración de la diabetes, la presión arterial diastólica, la HbA1C y la glucosa en plasma en ayunas eran factores de riesgo. Otros factores que se han informado son el consumo de alcohol, las úlceras del pie y el tabaquismo. ⁽²⁵⁾

Prevención de microalbuminuria

El primer signo detectable de daño renal es la aparición de microalbuminuria. Esto permite la intervención temprana con el objetivo de retrasar el inicio de la nefropatía diabética manifiesta. Para maximizar la prevención del

desarrollo de microalbuminuria, la presión arterial debe mantenerse a menos de 130/80 mm Hg, y la HbA1c debe mantenerse por debajo del 7%. El nivel de control glucémico también juega un papel importante en la transición de normoalbuminuria a microalbuminuria a macroalbuminuria. ⁽²⁶⁾

Asociación de HbA1C y microalbuminuria

La estabilidad glucémica a largo plazo protege contra complicaciones vasculares en diabetes mellitus tanto tipo 1 y tipo 2. Abundantes pruebas y directrices han definido los niveles adecuados de A1C, un marcador de los niveles medios de glucosa en sangre, como una prioridad terapéutica. La evidencia ha sugerido que la hiperglucemia crónica es responsable del desarrollo de complicaciones en pacientes con diabetes. En los últimos años, una serie de estudios se han centrado en si la variabilidad de la glucosa podría ser un predictor de complicaciones. Sin embargo, la variabilidad de la glucosa podría definirse de varias maneras: variabilidad dentro del día, variabilidad entre días y variabilidad a largo plazo expresada mediante cambios en A1C. Un análisis post-hoc del Ensayo de Complicaciones y Control de la Diabetes (DCCT) describió por primera vez que la variabilidad de A1C, similar a los niveles promedio de A1C, podría predecir el desarrollo de nefropatía y retinopatía en pacientes con diabetes mellitus tipo 1. ⁽²⁷⁾

Recientemente, la variabilidad de HbA1c se ha implicado como un factor de riesgo para el desarrollo de nefropatía diabética, pero la utilidad pronóstica adicional de la variabilidad de la HbA1c por encima de los factores de riesgo conocidos sigue sin establecerse. Los modelos publicados hasta la fecha no usan la variabilidad de HbA1c como un predictor de microalbuminuria, macroalbuminuria o albuminuria compuesta. Además, se desconoce si la variabilidad de la HbA1c es útil para predecir el riesgo de albuminuria de nueva aparición en un período de seguimiento más corto. La capacidad de predecir con precisión el riesgo a corto plazo de albuminuria puede ayudar en la estratificación del paciente y permitir el ajuste de la intensidad del tratamiento de acuerdo con perfiles individualizados de riesgo/beneficio. ⁽²⁸⁾

Estudios previos

Parving et al. en su estudio sugirieron que en un nivel medio de HbA1c del 7.5%, la microalbuminuria se pudo demostrar en el 39% de los pacientes y la albuminuria manifiesta en el 9.8% de los pacientes, mientras que otros permanecieron normoalbuminúricos. En el estudio realizado por Parvanova et al., la hemoglobina glucosilada y la creatinina sérica se asociaron de forma significativa e independiente con la microalbuminuria. Rossing et al. utilizaron un análisis multivariable que reveló que los valores más altos de albuminuria (581 mg / 24 h) y hemoglobina glucosilada (8.9%) junto con la tasa de filtración glomerular basal se asociaron significativamente con una mayor tasa de disminución de la función renal. Se observó en el seguimiento de este estudio que los valores de creatinina sérica basales se duplicaron en el 28% de estos y desarrollaron enfermedad renal en etapa terminal. Wu et al. en su estudio habían observado que el control glucémico evita el desarrollo de nefropatía. Forsblom et al. en su estudio mostraron que el control glucémico a largo plazo era un factor de riesgo independiente para la progresión a microalbuminuria. Naveen et al. observaron que los niveles de microalbuminuria aumentaron significativamente con un control glucémico deficiente y se correlacionaron con niveles elevados de creatinina sérica que indicaban daño renal. ⁽²⁹⁾

El estudio de Gupta et al. mostró una correlación significativa entre la HbA1c, microalbuminuria, duración de la diabetes y creatinina sérica. Kumar et al estudiaron 100 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e informaron una correlación similar. Según las observaciones de Gupta et al., el control glucémico parece ser el factor más importante para determinar la conversión de normoalbuminuria a microalbuminuria en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. ⁽³⁰⁾

Krolewski et al comunicaron un umbral de HbA1c de 87 mmol/mol (10.1%), por encima del cual el riesgo de microalbuminuria aumentó de forma abrupta. Además, entre los pacientes con diabetes tipo 2, el riesgo de microalbuminuria

también estaba estrechamente relacionado con los niveles de HbA1c en el sur de la India. Huang et al. encontró que los participantes con niveles más altos de HbA1c tenían más probabilidades de tener una combinación de microalbuminuria y macroalbuminuria en adultos chinos. ⁽³¹⁾

El estudio de Acharya et al. ha demostrado una correlación positiva de microalbuminuria con HbA1c, pero estadísticamente insignificante. En un estudio realizado por Maharjan et al en el valle de Katmandú, Nepal, la comparación del nivel de HbA1c entre microalbuminúricos y normoalbuminúricos no fue estadísticamente significativa. Shonima Venugopal y Uma M Iyer mostraron una correlación estadísticamente significativa de los niveles de microalbuminuria y HbA1c. Manjrekar et al. al ha informado un aumento gradual en la prevalencia de microalbuminuria con un aumento similar en el nivel de HbA1c. De forma similar, Gupta et al realizaron un estudio independiente e informaron una fuerte asociación del nivel de HbA1c con la excreción urinaria de microalbúmina. ⁽³²⁾

Anwarullah et al. encontró una correlación estadísticamente significativa entre la prevalencia de microalbuminuria y el nivel de HbA1c. El estudio indica explícitamente que el control diabético deficiente es la principal causa de nefropatía diabética como lo demuestra la microalbuminuria elevada. ⁽³³⁾

Penno et al. cita dos estudios prospectivos de cohorte de Japón y Taiwán, el Tsukuba Kawai Diabetes Registry 2 y el Diabetes Management a través del proyecto Integrated Delivery System, los cuales han demostrado que la variabilidad de HbA1c se asocia con microalbuminuria, incluso después del ajuste para predictores conocidos de albuminuria, en 812 y 821 pacientes con diabetes tipo 2, más de 4.3 años y un seguimiento de 6.2 años, respectivamente. ⁽³⁴⁾

JUSTIFICACION

Debido a la gran incidencia y prevalencia de Diabetes Mellitus Tipo 2 que se ha presentado en la población Mexicana y las complicaciones que de ella derivan, representando la principal causa de enfermedad renal en México, en este estudio correlacionaremos cifras de hemoglobina glucosilada con la microalbuminuria en orina de 24 horas.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Debido a que la Diabetes Mellitus es una enfermedad muy común que afecta a millones de personas en el mundo y con alta mortalidad, en el mundo millones de personas mueren cada año por esta enfermedad que no tiene cura y causa diversas complicaciones, es necesario llevar un control óptimo, vigilancia de sus complicaciones y surge la preocupación de realizar controles frecuentes a los pacientes para valorar el estado de la enfermedad, tratar de controlarla y de esta manera llevar una mejor calidad de vida. Con el fin de realizar el análisis con los niveles de hemoglobina glucosilada, que representa hasta el momento la mejor prueba de laboratorio que determina si la diabetes está en control óptimo. En tanto que la determinación de microalbuminuria en diabéticos es una prueba muy eficaz que puede alertar una disfunción renal y riesgo cardiovascular.

Por tal motivo decidimos resumir el planteamiento del problema en la siguiente pregunta:

¿Se asocia la microalbuminuria con los niveles de hemoglobina glucosilada en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 atendidos en el Hospital General Zona Norte de Puebla durante el periodo del 01 de Marzo del 2018 al 10 de octubre del 2018?

HIPÓTESIS

Hipótesis de investigación:

Existe asociación entre las cifras de hemoglobina glucosilada con el grado de microalbuminuria en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 atendidos en el Hospital General Zona Norte de Puebla en consulta externa durante el periodo del 01 de Marzo del 2018 al 10 de octubre del 2018.

Hipótesis nula:

No existe asociación entre las cifras de hemoglobina glucosilada con el grado de microalbuminuria en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 atendidos en el Hospital General Zona Norte de Puebla en consulta externa durante el periodo del 01 de Marzo del 2018 al 10 de octubre del 2018.

OBJETIVOS

Objetivo general

Describir la asociación entre la microalbuminuria con los niveles de hemoglobina glucosilada en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 atendidos en el Hospital General Zona Norte de Puebla en consulta externa durante el periodo del 01 de Marzo del 2018 al 10 de octubre del 2018

Objetivos particulares

- Registrar la edad de los pacientes en estudio
- Identificar el género de los pacientes en estudio
- Especificar el IMC de los pacientes en estudio
- Identificar el tiempo de diagnóstico de la diabetes en los pacientes en estudio
- Determinar la presión arterial sistólica de los pacientes en estudio
- Determinar la presión arterial diastólica de los pacientes en estudio
- Indicar la HbA1c de los pacientes en estudio
- Identificar la microalbuminuria en los pacientes en estudio
- Relacionar apego al tratamiento

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se realizó un estudio observacional, analítico, transversal, prospectivo, retrolectivo, homodémico y unicéntrico.

Ubicación espacio-temporal

El estudio se llevó a cabo en el Hospital General Zona Norte de Puebla en consulta externa durante el periodo del 01 de Marzo del 2018 al 10 de octubre del 2018.

Estrategia de trabajo

Se obtuvieron los expedientes clínicos de los pacientes que cumplieron los criterios de selección, las variables en estudio fueron registradas en las hojas de recolección de datos (Anexo) las cuales a su vez fueron capturadas en una hoja de cálculo electrónica y en el programa SPSS para realizar los cálculos estadísticos.

Definición del universo de población

El universo de población estuvo conformado por todos los pacientes atendidos en el Hospital General Zona Norte de Puebla en la consulta externa.

Selección de la muestra

Criterios de inclusión

- Pacientes con edad de 18 a 65 años
- Pacientes con diagnóstico confirmado de Diabetes Mellitus Tipo 2
- Pacientes de ambos sexos
- Pacientes derechohabientes del Hospital General Zona Norte de Puebla
- Pacientes con expediente clínico completo

- Pacientes con registro de HBA1C de menos de 6 meses de toma de la muestra al momento de la recolección de datos.
- Pacientes con registro de microalbuminuria en orina de 24 horas de menos de 6 meses de la muestra al momento de la recolección de datos.

Criterios de exclusión

- Pacientes embarazadas o lactando
- Pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedad renal crónica
- Pacientes con anemia severa
- Pacientes con talasemia
- Pacientes con anemia hemolítica
- Pacientes con hiperesplenismo

Criterios de eliminación

No se proponen dado que no se dio seguimiento a los pacientes.

Tamaño de la muestra

La muestra en estudio se estableció de manera no probabilística, sin ceguedad. Siendo el tamaño de la muestra de 45 pacientes que cumplieron los criterios de selección.

Definición de las variables y escalas de medición

Definiciones conceptuales

- Edad: Tiempo transcurrido entre la fecha de nacimiento y la fecha actual.

- Género: Características fenotípicas que caracterizan al hombre de la mujer.
- IMC: índice de masa corporal: Índice sobre la relación entre el peso y la altura por talla al cuadrado, generalmente utilizado para clasificar el peso.
- Tiempo de evolución de diagnóstico de la diabetes: Tiempo que transcurre desde la fecha del diagnóstico o el comienzo del tratamiento de una enfermedad hasta la fecha actual.
- Presión arterial sistólica: Corresponde al valor máximo de la presión arterial en sístole
- Presión arterial diastólica: Corresponde al valor mínimo de la presión arterial cuando el corazón está en diástole (o entre latidos cardíacos.)
- Hemoglobina glucosilada: Heteroproteína formada por la unión de moléculas de hemoglobina y glucosa. Expresada en porcentaje.
- Microalbuminuria: Aumento subclínico en la excreción urinaria de albumina en una recolección de orina de 24 horas expresada en mg/día.

Definiciones operacionales

- Edad: La establecida como tal en la ficha de identificación del expediente clínico.
- Género: El establecido como tal en el expediente clínico.
- IMC: El producto de dividir el peso entre la talla al cuadrado.
- Tiempo de evolución de la diabetes: El tiempo transcurrido entre la realización del diagnóstico de diabetes y la fecha de la consulta del expediente clínico.
- Presión arterial sistólica: El valor establecido como tal en el expediente clínico.
- Presión arterial diastólica: El valor establecido como tal en el expediente clínico.
- HbA1C: El valor establecido como tal en el expediente clínico.

- Microalbuminuria: Se considerará como tal a la excreción urinaria de albúmina de 30 a 300 mg/día.

Cuadro de variables

Variable	Tipo	Escala	Unidad de medición
Edad	Cuantitativa	Discreta	Años
Género	Cualitativa	Nominal binaria	Femenino / Masculino
IMC	Cuantitativa	Continua	Kg / m ²
Tiempo de evolución de la diabetes	Cuantitativa	Discreta	Años
Apego al tratamiento medico	Cualitativa	Nominal binaria	Si/No
Presión arterial sistólica	Cuantitativa	Discreta	Mm Hg
Presión arterial diastólica	Cuantitativa	Discreta	Mm Hg
HbA1C	Cuantitativa	Continua	%
Niveles de albúmina	Cuantitativa	Discreta	Mg / día
Microalbuminuria	Cualitativa	Nominal binaria	Si / No

Instrumento de medición

El instrumento de medición estuvo conformado por la hoja de recolección de datos diseñada para coleccionar las variables en estudio.

Método de recolección de datos

La información de las variables obtenidas del expediente clínico de pacientes de consulta externa fue concentrada en las hojas de recolección de

datos (Anexo) para posteriormente ser capturada a una hoja electrónica de cálculo y al programa estadístico SPSS.

Técnica y procedimientos

Se formó la población en estudio de acuerdo a los criterios de inclusión y de exclusión. Se localizaron los expedientes para formar la población de estudio, se llenaron las hojas de recolección de datos con las variables en estudio, posteriormente esa información fue capturada en una hoja de cálculo electrónica para la realización del apartado de estadística descriptiva; y se utilizó un programa estadístico para someter los datos a un análisis estadístico para establecer relaciones entre las variables en estudio.

Análisis de datos

Para describir las características de la población en estudio de las variables cuantitativas se calcularon sus medidas de tendencia central (media) y de dispersión (desviación estándar). A los resultados de las variables en estudio que fueron cualitativas se les calculó porcentajes.

Para el análisis estadístico se aplicó primeramente la prueba de X^2 con una precisión de cálculo del 95%, para establecer significancias estadísticas entre relaciones de variables, en caso de ser significativa (valor $P < 0.05$) se procedió a la realización del cálculo del coeficiente de correlación de Pearson, considerándose como perfecta al valor $R = 1$, excelente $R = 0.9 \leq R < 1$, buena $R = 0.8 \leq R < 0.9$, regular $R = 0.5 \leq R < 0.8$, mala $R < 0.5$.

LOGÍSTICA

Recursos humanos

Tesista, asesores experto y metodológico.

Recursos materiales

Hojas de papel bond

Fotocopiadora

Lapiceros

Computadora con el software necesario

Impresora

Recursos financieros

Los gastos derivados del presente estudio fueron costeados en su totalidad por la tesista.

Cronograma de actividades

Gráfica de Gantt

	MARZO 2018	ABRIL 2018	MAYO 2018	JUNIO 2018	JULIO 2018	AGOSTO 2018	SEPTI 2018	OCTUBRE 2018
Recopilación bibliográfica	X							
Elaboración de proyecto	X	X						
Desarrollo de la investigación		X	X	X	X			
Captura de información					X	X		
Presentación del documento final							X	X

BIOÉTICA

La investigación fue diseñada para adherirse a los lineamientos especificados en los siguientes códigos de ética:

- Reglamento de la ley General de Salud. De acuerdo a la norma de la Ley general de Salud en materia de investigación en salud vigente y basada en los artículos 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 y 24 el presente estudio no produce ningún riesgo para la salud del paciente.
- De acuerdo al reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, para la salud, Títulos del primero al sexto y noveno 1987. Norma Técnica No. 313 para la presentación de proyectos e informes técnicos de investigación en las instituciones de Atención a la Salud.
- Reglamento federal: título 45, sección 46 y que tiene consistencia con las buenas prácticas clínicas.
- Declaración de Helsinki: Principios éticos en las investigaciones médicas en seres humanos, con última revisión en Escocia, octubre 2000.

En la investigación propuesta no se realizó maniobra alguna sobre los pacientes; al tratarse de un estudio retrolectivo se utilizaron los datos del expediente clínico, por lo cual no se requirió consentimiento informado.

RESULTADOS

Cuadro 1: Descripción de estadísticos de edad

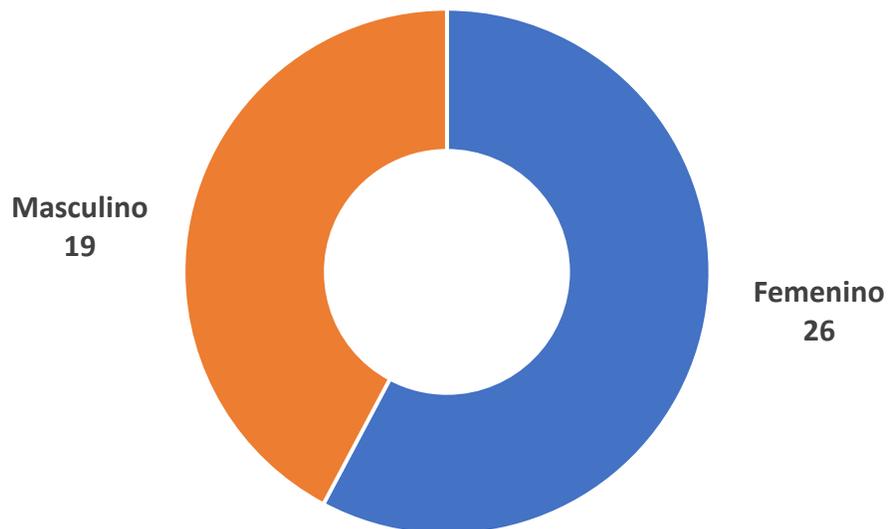
	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo	Rango
Edad	60	12	38	82	44

En el cuadro 1 se observa que la edad media fue de 60 ± 12 años.

Cuadro 2: Descripción del género

Género	Frecuencia	Porcentaje
Femenino	26	57.8%
Masculino	19	42.2%
Total	45	100.0%

Gráfica 1: Descripción del género



En el cuadro 2 y gráfica 1 se observa que predominó el género femenino con el 57.8%.

Cuadro 3: Descripción de estadísticos de IMC

	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo	Rango
IMC	30.46	3.76	23.10	38.30	15.20

En el cuadro 3 se observa que el IMC medio fue de 30.46 ± 3.76 kg/m². Observamos que la mayoría de paciente presentó obesidad.

Cuadro 4: Descripción de estadísticos de tiempo de evolución (años)

	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo	Rango
Tiempo de evolución (años)	10	3	5	15	10

En el cuadro 4 se observa que el tiempo de evolución medio fue de 10 ± 3 años.

Cuadro 5: Descripción de estadísticos de presión arterial sistólica

	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo	Rango
Presión arterial sistólica	128	21	89	171	82

En el cuadro 5 se observa que la presión arterial sistólica media fue de 128 ± 21 mmHg. Predominaron los pacientes con presión arterial sistólica normal.

Cuadro 6: Descripción de estadísticos de presión arterial diastólica

	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo	Rango
Presión arterial diastólica	77	17	41	115	74

En el cuadro 6 se observa que la presión arterial diastólica media fue de 77 ± 17 mmHg. Predominando pacientes con Presión normal.

Cuadro 7: Descripción de apego a tratamiento.

	Frecuencia	Porcentaje
Si	36	80.0%
No	9	20.0%
Total	45	100.0%

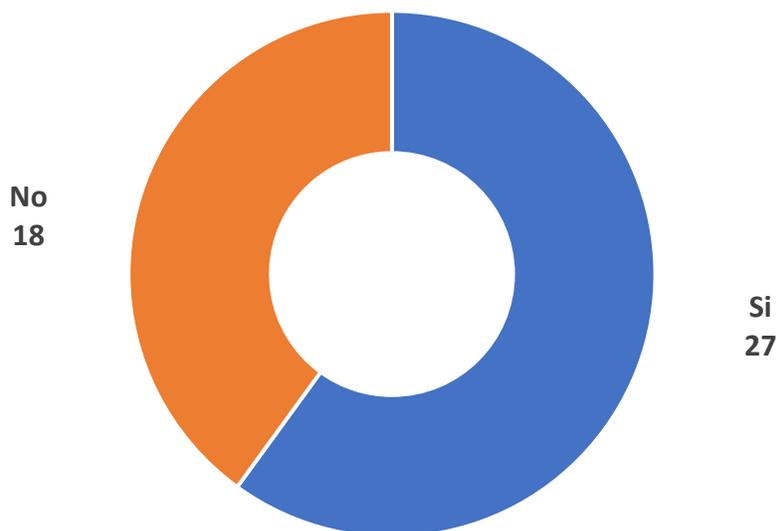
En el cuadro 7 se observa que el 80% refería adecuado apego al tratamiento. Representando la mayoría.

Cuadro 8: Descripción de estadísticos de hemoglobina glucosilada en %.

	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo	Rango
HbA1c	7.4	1.5	5.9	15.3	9.4

En el cuadro 8 se observa que la hemoglobina glucosilada media fue de 7.4 ± 1.5 %.

Gráfica 2: Descripción de hemoglobina glucosilada mayor de 7%



En el cuadro 8 y gráfica 2 se observa que predominaron los pacientes con hemoglobina glucosilada mayor de 7% con el 60.0%.

Cuadro 9: Descripción de estadísticos de Microalbuminuria mg/día.

	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo	Rango
Albúmina	42.85	24.79	2.44	103.89	96.76

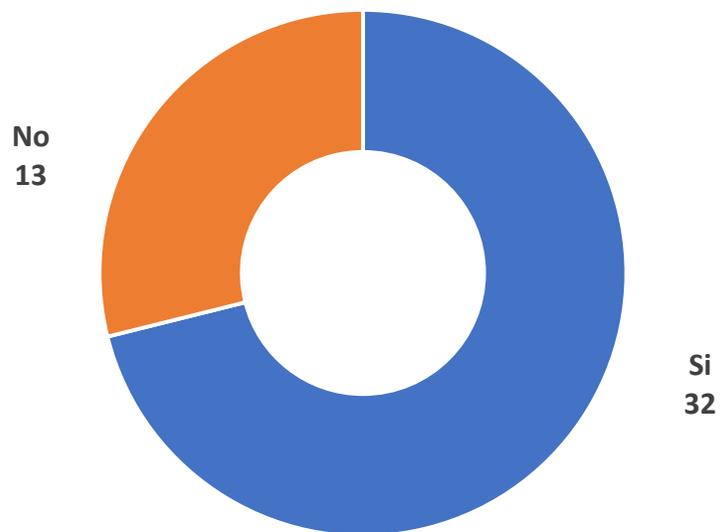
En el cuadro 9 se observa que la media de la microalbuminuria se presentó con un valor de 42.85 ± 24.7 .

Cuadro 10: Descripción de la presencia de microalbuminuria en orina de 24 horas mg/día.

Microalbuminuria	Frecuencia	Porcentaje
Si	32	71.1%
No	13	28.9%
Total	45	100.0%

En el cuadro 10 se observa que el 71% de los pacientes presento microalbuminuria.

Gráfica 3: Descripción de la presencia de microalbuminuria



En el cuadro 10 y gráfica 3 se observa que predominaron los pacientes con microalbuminuria con el 71.1%.

Cuadro 11: Tabla cruzada de microalbuminuria*HbA1c mayor de 7%

		HbA1c mayor de 7%		Total
		Si	No	
Microalbuminuria	Si	27	5	32
	No	0	13	13
Total		27	18	45

En el cuadro 11 se observa que en 27 pacientes de los 35 en la muestra, se presentaron hbA1c mayor de 7% y microalbuminuria en concordancia.

Cuadro 12: Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	27.422 ^a	1	.000		
Corrección de continuidad ^b	24.019	1	.000		
Razón de verosimilitud	32.834	1	.000		
Prueba exacta de Fisher				.000	.000
Asociación lineal por lineal	26.812	1	.000		
N de casos válidos	45				

a. 0 casillas (0.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 5.20.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

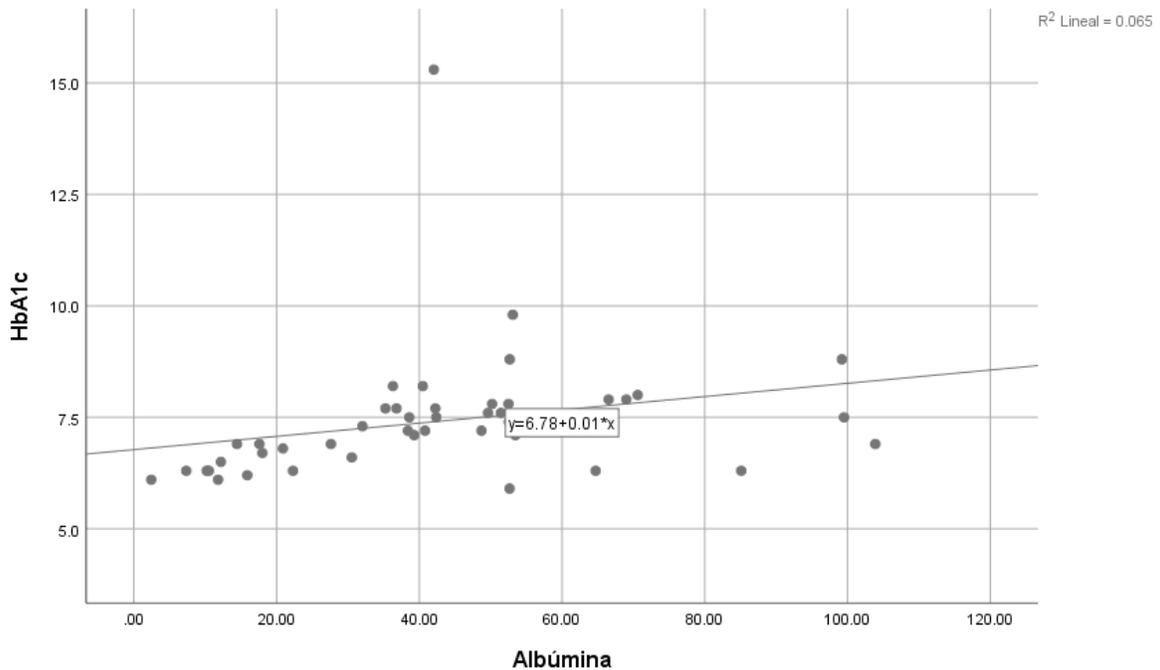
En el cuadro 12 se aprecia que la relación de HbA1c mayor de 7% y la presencia de microalbuminuria es significativa, al presentar un valor $p < 0.05$ en la prueba de chi cuadrada.

Cuadro 13: Correlaciones de microalbuminuria*HbA1c

		HbA1c	Microalbúminuria
HbA1c	Correlación de Pearson	1	.781**
	Sig. (bilateral)		.000
	N	45	45
Albúmina	Correlación de Pearson	.781**	1
	Sig. (bilateral)	.000	
	N	45	45

** . La correlación es significativa en el nivel 0.01 (bilateral).

Gráfica 4: Gráfico de dispersión de HbA1c y microalbúminuria



En el cuadro 13 y gráfica 4, se observa que existe una correlación positiva considerable entre HbA1c y albúmina, con un valor $r=0.781$; y un valor $p<0.05$ por lo cual es significativa.

Este resultado indica que a medida que se incrementa la HbA1c, también lo hace la concentración de albumina en orina; por lo cual, se puede inferir que, con el control adecuado de los niveles de glucosa en sangre, se puede disminuir la microalbuminuria.

DISCUSIÓN

Posterior al análisis de los resultados, se encontró que la edad media de los pacientes estudiados fue de 60 ± 12 años, con un mínimo de 38 años y un máximo de 82 años. La cual es mayor al reporte de AlFehaid et al. quien describió que la edad media de los pacientes fue de 52.01 años con una desviación estándar de 11.43; la mayoría tenía entre 35 y 54 años (59.5%), seguidos por 55 años o más (34.4%).⁽³⁵⁾ También fue mayor al reporte de Gupta et al. quien refirió que la edad media de la cohorte de estudio fue de 52.4 ± 15.2 años. La mayoría de los pacientes pertenecieron al grupo de edad de 40-59 años (42.67%) seguido por los pacientes que pertenecen al grupo de edad de ≥ 60 años (37.3%).⁽³⁰⁾

El género predominante en los pacientes estudiados fue el femenino con el 57.8% de la muestra en estudio. Lo cual no concuerda con Inoue et al. quien refiere que de 284 individuos estudiados, 201 (70.77%) fueron hombres y 83 (29.23%) fueron mujeres.⁽³⁶⁾

El IMC medio fue de 30.46 ± 3.76 kg/m², con un mínimo de 23.10 kg/m² y un máximo de 38.30 kg/m². El estudio DCCT/EDIC mostró un IMC medio de 23.5 ± 2.8 kg/m². Lo que implica que la población estudiada presento mas obesidad.⁽³⁷⁾

El tiempo de evolución medio fue de 10 ± 3 años, con un mínimo de 5 años y un máximo de 15 años. El cual fue mayor al reportado por Muhammad et al. quien describió que la duración promedio de la diabetes fue de 5.80 ± 3.55 años. Encontrando mayor rango de evolución del diagnostico al esperado⁽³⁸⁾

La presión arterial sistólica media fue de 128 ± 21 mmHg con un mínimo de 89 mmHg y un máximo de 171 mmHg. Mientras que la presión arterial diastólica media fue de 77 ± 17 mmHg, con un mínimo de 41 mmHg y un máximo de 115 mmHg. Las cuales son concordantes con lo reportado por Gupta et al. quien refiere que la presión arterial diastólica media fue de 132 ± 22.4 mmHg, y la

presión arterial sistólica media fue de 84 ± 12.5 mmHg. La mayoría de pacientes estudiados por Gupta et al. tenían presiones arteriales entre 91-120/70-79 mmHg (42.7%) seguidos de 121-139/80-89 mmHg (40%).⁽³⁰⁾

La hemoglobina glucosilada media fue de 7.4 ± 1.5 %; el 60% de los pacientes mostraron niveles de HbA1c mayores del 7%. La cual es menor a lo reportado por AlFehaid et al. que la HbA1c media fue de 8.28 ± 1.94 . La mayoría de estos pacientes tenían hemoglobina glucosilada alta (80.4%).⁽³⁵⁾ Los resultados de hemoglobina glucosilada de la presente investigación son inferiores a lo reportado por Gupta et al. quien describió que la media de HbA1c entre la cohorte del estudio fue de 9.03 ± 2.1 %. La mayoría de los pacientes tenían HbA1c entre 6.5-8% (42.7%) seguidos de los pacientes que tenían HbA1c > 10% (28%).⁽³⁰⁾ De una forma similar a nuestros resultados, Solak et al. describió que en un estudio previo que se llevó a cabo en Japón por Alzaid et al. donde se evaluaron los niveles de HbA1c y la presencia de microalbuminuria en 33 pacientes que fueron seguidos durante 6 años, y encontró que el nivel medio de HbA1c fue de 7.9% en pacientes con microalbuminuria y de 8.6% en pacientes con macroalbuminuria.⁽³⁹⁾

La albúmina media fue de 42.85 ± 24.79 mg, con un mínimo de 2.44 mg y un máximo de 103.89 mg. El 71.1% de pacientes mostraron microalbuminuria. Los cuales fueron inferiores a lo reportado por Naveen et al, donde se informó que los niveles de albúmina urinaria fueron de 121.0 ± 49.89 mg / 24 hrs. en el grupo de control glucémico deficiente en comparación con 47.14 ± 39.15 mg / 24 hrs. en el grupo de buen control glucémico.⁽⁴⁰⁾ De igual forma, los hallazgos de albúmina urinaria en el presente estudio fueron inferiores a los reportados por Gupta et al. donde la albuminuria media fue de 118.6 ± 86.7 mg/día. La mayoría de pacientes tenía microalbuminuria entre 30-150 mg/día (69.3%) seguido de 151-249 mg/día (20%).⁽³⁰⁾

Se encontró microalbuminuria en el 71.1% de pacientes estudiados. Lo cual es mayor a lo descrito por AlFehaid et al. donde se refiere que la prevalencia de

microalbuminuria fue del 37.4%.⁽³⁵⁾ También se hallaron frecuencias menores de microalbuminuria por Muhammad et al. quien refiere que la microalbuminuria estuvo presente en 73 (60.3%) pacientes. Lo cual podría tener relación con la evolución del tiempo de diagnóstico que fue más prolongado en nuestra población, sin embargo el 80% de los pacientes referían adecuado apego al tratamiento⁽³⁸⁾

En 27 pacientes de los 35 en la muestra, se presentaron HbA1c mayor de 7% y microalbuminuria en concordancia, hallándose un valor $p < 0.05$, mostrando que la asociación entre los niveles de Hb1c mayores de 7% y la presencia de microalbuminuria es estadísticamente significativa. La prueba de correlación de Pearson mostró una correlación positiva fuerte ($r=0.781$), lo cual indica que mientras los valores de HbA1c suben, de igual manera lo hace la presencia de microalbuminuria. Esto de acuerdo con la clasificación indicada por Martínez et al. para la interpretación del valor r de las pruebas de correlación.⁽⁴¹⁾

Del mismo modo que los presentes resultados, Muhammad et al. refiere que la microalbuminuria fue significativamente alta en pacientes con niveles más altos de HbA1c. Hubo un aumento significativo de la frecuencia de microalbuminuria en diabéticos mal controlados (83.56%) en comparación con los diabéticos con buen control glucémico (16.44%).⁽³⁸⁾ En concordancia con nuestros resultados, Kriplani et al. describió que el aumento en la hemoglobina glicosilada fue un predictor independiente de microalbuminuria. Parving et al. en su estudio sugirieron que a un nivel medio de HbA1c del 7.5%, se podía demostrar microalbuminuria en el 39% de los pacientes y albuminuria manifiesta en el 9.8% de los pacientes, mientras que otros seguían siendo normoalbuminúricos. En el estudio realizado por Parvanova et al., la hemoglobina glicosilada y la creatinina sérica se asociaron de forma significativa e independiente con la microalbuminuria. El estudio realizado por Bruno et al. utilizó un análisis de regresión logística condicional multivariable para calcular el efecto del valor medio de la hemoglobina glicosilada en la progresión de la normoalbuminuria a la microalbuminuria. Se

encontró que el riesgo relativo de progresión a nefropatía manifiesta era dos veces mayor en los pacientes con microalbuminúricos que en los normoalbuminúricos. ⁽²⁹⁾ Goyal et al. observó una correlación lineal entre los niveles de HbA1c y microalbuminuria con un valor $r = 0.381$. ⁽⁴⁰⁾ Gupta también describió que la microalbuminuria se correlacionó positivamente con la HbA1c ($r = 0.82$, $p < 0.05$). ⁽³⁰⁾

La correlación positiva se explica por el hecho que la hiperglucemia es un factor crucial en el desarrollo de nefropatía diabética debido a sus efectos sobre las células glomerulares y mesangiales aunque no son causantes por sí mismas. Las células mesangiales son cruciales para el mantenimiento de la estructura capilar glomerular y para la modulación de la filtración glomerular a través de la actividad del músculo liso. La hiperglucemia se asocia con un aumento de la proliferación de células mesangiales e hipertrofia, así como con un aumento de la producción de matriz y engrosamiento de la membrana basal. Por lo tanto, el control y control estrictos de la glucemia de forma regular debe ser el objetivo principal de cualquier paciente con diabetes. ⁽³⁵⁾

CONCLUSIONES

Posterior al análisis y discusión de los resultados, obtenemos las siguientes conclusiones:

- La edad media fue de 60 ± 12 años.
- El género femenino representó el 57.8%
- El IMC medio fue de 30.46 ± 3.76 kg/m²
- El tiempo de evolución medio fue de 10 ± 3 años.
- La presión arterial sistólica media fue de 128 ± 21 mmHg.
- La presión arterial diastólica media fue de 77 ± 17 mmHg.
- La hemoglobina glucosilada media fue de $7.4\pm 1.5\%$.
- La hemoglobina glucosilada fue mayor de 7% en el 60.0%.
- La albúmina media fue de 42.85 ± 24.79 mg
- La microalbuminuria estuvo presente en el 71.1%.
- Existe una correlación positiva considerable ($r=0.781$) entre HbA1c y albúmina, con un valor $p<0.05$; por lo cual es significativa.

Por lo cual se acepta la hipótesis de investigación: Existe asociación entre las cifras de hemoglobina glucosilada con el grado de microalbuminuria en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 atendidos en el Hospital General Zona Norte de Puebla durante el periodo del 01 de Marzo del 2018 al 10 de octubre del 2018. Sin embargo podría estar influenciado por factores como el mayor tiempo de evolución de la diabetes Mellitus, así como la obesidad.

PERSPECTIVAS

Las conclusiones derivadas del presente estudio permiten establecer que un control glucémico adecuado permitirá evitar la aparición de la microalbuminuria en los pacientes con diabetes tipo 2.

Sin embargo, una incógnita que queda fuera de los alcances de la presente investigación, es el hecho que no se estudió el comportamiento de la relación entre HbA1c y la presencia de albuminuria franca en el paciente diabético tipo 2.

Estas relaciones nos permitirán mejorar los resultados clínicos de los pacientes diabéticos, así como detectar a tiempo a pacientes en riesgo de nefropatía en etapas tempranas y de este modo, evitar costos adicionales y la redistribución de los recursos materiales y humanos que se ocupan en la atención de las complicaciones a áreas que requieran atención prioritaria.

ANEXOS

Hoja de recolección de datos

Edad: _____

Género: _____

IMC: _____

Tiempo de evolución de la diabetes: _____

Presión arterial sistólica: _____

Presión arterial diastólica: _____

HbA1C: _____

Niveles de microalbuminuria: _____

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Hernández M, Gutiérrez JP, Reynoso N. Diabetes mellitus en México. El estado de la epidemia. *Salud Publica Mex* 2013; 55(Supl 2):S129-S136
- 2.- Agudelo M, Dávila CA. Carga de la mortalidad por diabetes mellitus en América Latina 2000-2011: los casos de Argentina, Chile, Colombia y México. *Gac Sanit.* 2015; 29(3):172–177
- 3.- Jiménez A, Aguilar CA, Rojas R, et al. Diabetes mellitus tipo 2 y frecuencia de acciones para su prevención y control. *Salud Publica Mex* 2013; 55(Supl 2):S137-S143
- 4.- Kufeldt J, Kovarova M, Adolph M, et al. Prevalence and Distribution of Diabetes Mellitus in a Maximum Care Hospital: Urgent Need for HbA1c-Screening. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2018; 126(2):123-129
- 5.- Rojas R, Basto A, Aguilar CA, et al. Prevalencia de diabetes por diagnóstico médico previo en México. *Salud Publica Mex* 2018; 60:224-232
- 6.- Herrington WG, Alegre J, Wade R, et al. Effect of diabetes duration and glycaemic control on 14-year cause-specific mortality in Mexican adults: a blood-based prospective cohort study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2018; 10.1016/S2213-8587(18)30050-0
- 7.- Penno G, Solini A, et al. Defining the contribution of chronic kidney disease to all-cause mortality in patients with type 2 diabetes: the Renal Insufciency And Cardiovascular Events (RIACE) Italian Multicenter Study. *Acta Diabetol.* 2018; 55(6):603-612
- 8.- Abougambou SSI, Abougambou AS. Prevalence and risk factors of microalbuminuria in type 2 diabetes mellitus outpatients at University Sains Malaysia Hospital. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 2013; 7:64–67
- 9.- American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2014; 37(Suppl 1):S81-S90
- 10.- Aggarwal J, Kumar M. Prevalence of Microalbuminuria among Rural North Indian Population with Diabetes Mellitus and its Correlation with

Glycosylated Haemoglobin and Smoking. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 2014; 8(7):CC11-CC13

11.- Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, et al. Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. *Diabetes* 2017; 66:241–255

12.- Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet* 2014; 383:1068–1083

13.- Cervantes RD, Presno JM. Fisiopatología de la diabetes y los mecanismos de muerte de las células β pancreáticas. *Revista de Endocrinología y Nutrición* 2013; 21(3):98-106

14.- De'Marziani G, Elbert AE. HEMOGLOBINA GLICADA (HbA1c). UTILIDAD Y LIMITACIONES EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA. *Rev Nefrol Dial Traspl.* 2018; 38(1):65-83

15.- Kundu D, Roy A, Mandal T, et al. Relation of microalbuminuria to glycosylated hemoglobin and duration of type 2 diabetes. *Nigerian Journal of Clinical Practice* 2013; 16(2):216-220

16.- Rigalleau V, Cherifi B, Blanco L, et al. Tratamiento de la diabetes tipo 2. *EMC - Tratado de medicina* 2018; 22(2):1-7

17.- Punthakee Z, Goldenberg R, Katz P. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome. *Can J Diabetes* 2018; 42:S10–S15

18.- Kuo IC, Lin HYH, Niu SW, et al. Glycated Hemoglobin and Outcomes in Patients with Advanced Diabetic Chronic Kidney Disease. *Sci Rep.* 2016; 6:20028

19.- Bejan-Angoulvant T, Cornu C, Archambault P, et al. Is HbA1c a valid surrogate for macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes? *Diabetes Metab* 2015; 41(3):195-201

20.- Besse R, Martínez L, Ríos L. Aspectos clínicos y epidemiológicos relacionados con la microalbuminuria en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2. *MEDISAN* 2018; 22(1):11-18

21.- Borghi C, Ventura F. Decrease mortality in type II diabetes mellitus: glycemic and renal function control. *J Cardiovasc Med* 2018; 19(suppl 1):e13–e15

22.- Pasko N, Toti F, Zekollari E, et al. Prevalence of microalbuminuria in type 2 diabetes patients in Tirana, a preliminary multicenter study. *Journal of Diabetes Mellitus* 2013; 3:145-149

23.- Suresh BK, Kumaraswamy D, Shishir M, et al. Evaluation of Glycated Albumin and Microalbuminuria as Early Risk Markers of Nephropathy in Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2013; 7(7):1280-1283

24.- Pérez B, Llaveró M, Gargallo J, et al. Complicaciones microvasculares de la diabetes. *Medicine*. 2016; 12(17):958-970

25.- Mohan MM, Sekhar C. Prevalence and risk factors of microalbuminuria in type 2 diabetes mellitus. *Int J Adv Med* 2015; 2(4):383-386

26.- Tandon RK, Khare A, Gupta M, et al. Relationship Between Glycosylated Hemoglobin and Risk of Microalbuminuria in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *People's Journal of Scientific Research* 2015; 8(1):14-18

27.- Cheng D, Fei Y, Liu Y, et al. HbA1C Variability and the Risk of Renal Status Progression in Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2014; 9(12): e115509

28.- Dorajoo SR, Ng JSL, Goh JHF, et al. HbA1c variability in type 2 diabetes is associated with the occurrence of new-onset albuminuria within three years. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017; 128:32-39

29.- Kriplani D, Kriplani A, Gupta V, et al. Correlation of glycosylated hemoglobin with microalbuminuria to predict renal damage in diabetic patients. *Int J Res Med Sci* 2015; 3(8):2014-2019

30.- Gupta M, Singh JP. Correlation of microalbuminuria with glycosylated haemoglobin in patients of diabetes having nephropathy. *Int J Adv Med* 2017; 4(3):805-808

31.- Huang X, Zhou Y, Xu B, et al. Glycated haemoglobin A1c is associated with low-grade albuminuria in Chinese adults. *BMJ Open* 2015; 5:e007429

32.- Acharya K, Regmi S, Sapkota AS, et al. Microalbumin Status in Relation to Glycated Haemoglobin and Duration of Type 2 Diabetes Mellitus. *ACCLM* 2015; 1(1):21-24

33.- Anwarullah, Abdullah, Jamila, et al. Association of HbA1C with Microalbuminuria in Type 2 Diabetes. Ann. Pak. Inst. Med. Sci. 2014; 10(1):93-96

34.- Penno G, Solini A, Bonora E, et al. HbA1c Variability As an Independent Correlate of Nephropathy, but Not Retinopathy, in Patients With Type 2 Diabetes. Diabetes Care 2013; 36(8):2301-2310

35.- AlFehaid AA. Prevalence of microalbuminuria and its correlates among diabetic patients attending diabetic clinic at National Guard Hospital in Alhasa. J Fam Community Med 2017; 24:1-5

36.- Inoue K, Tsujimoto T, Yamamoto R, et al. A newer conversion equation for the correlation between HbA1c and glycated albumin. Endocrine Journal 2014; 61(6):553-560

37.- Nathan DM, McGee P, Steffes MW, et al. Relationship of Glycated Albumin to Blood Glucose and HbA1c Values and to Retinopathy, Nephropathy, and Cardiovascular Outcomes in the DCCT/EDIC Study. Diabetes 2014; 63:282–290

38.- Muhammad R, Afridi MAR, Ali Z, et al. Microalbuminuria and its correlation with glycemic control in type 2 diabetic patients. J Postgrad Med Inst 2018; 32(3):301-306

39.- Solak I, Bulgurlu SS, Demirtunç R. THE RELATION BETWEEN HBA1C AND URINE ALBUMIN EXCRETION IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS PATIENTS. Acta Medica Mediterranea 2017; 33:65-69

40.- Goyal B, Goyal J, Sinha M, et al. Association of glycosylated hemoglobin with microalbuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus. International Journal of Biotechnology and Biochemistry 2017; 13(4):311-323

41.- Martínez RM, Tuya LC, Martínez M, et al. EL COEFICIENTE DE CORRELACION DE LOS RANGOS DE SPEARMAN CARACTERIZACION. Revista Habanera de Ciencias Médicas 2009; 8(2)

