



**UNIVERSIDAD DE CUENCA  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
ESCUELA DE MEDICINA**

**RELACIÓN ENTRE ANEMIA DEL PACIENTE CON NEFROPATÍA  
DIABÉTICA Y HEMOGLOBINA GLICOSILADA EN EL HOSPITAL JOSÉ  
CARRASCO ARTEAGA. CUENCA – 2013**

**TESIS PREVIA A LA OBTENCIÓN  
DEL TÍTULO DE MÉDICA**

**AUTORAS: JENNIFER TATIANA JARA GÓMEZ  
MARÍA MORAIMA DEL CARMEN JIMÉNEZ BALAREZO  
MARÍA GABRIELA MARTÍNEZ ÁLVAREZ**

**DIRECTOR: DR. FRANKLIN GIOVANNI MORA BRAVO**

**ASESOR: DR. FRANKLIN GIOVANNI MORA BRAVO**

**CUENCA – ECUADOR**

**2014**



## RESUMEN

**Antecedentes:** la hemoglobina glicosilada es una prueba frecuente en el control de diabetes mellitus. Se desconoce su utilidad en pacientes con nefropatía diabética y enfermedad renal crónica (ERC) que presentan anemia.

**Objetivo:** determinar la relación entre la presencia de anemia y los valores de hemoglobina glicosilada en el paciente con nefropatía diabética y ERC en el Hospital José Carrasco Arteaga de la ciudad de Cuenca en el año 2013.

**Diseño metodológico:** el estudio es cuantitativo analítico de cohorte. Se tomó como muestra a 135 pacientes, 41 presentaban anemia (cohorte expuesta) y 94 sin anemia (cohorte no expuesta). Los datos se obtuvieron mediante entrevista a los pacientes y de su historia clínica digital en el sistema informático del hospital; se llenó un formulario y posteriormente se ingresó la información al ordenador para su análisis ulterior con los programas Microsoft Excel, SPSS, Minitab15.

**Resultados:** el valor medio de la hemoglobina glicosilada fue del 8,3 % en el total de individuos incluidos, el grupo con anemia fue del 7,4%, y el grupo sin anemia resultó 8,7%, diferencia que fue estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ), los pacientes anémicos presentan valores de Hb glicosilada menores respecto a pacientes sin anemia ( $RR > 1$ , IC 1,02-6,73,  $p < 0,05$ ). La validez de esta prueba, puede estar disminuida si un paciente presenta anemia

**Conclusión:** se determinó que los pacientes con anemia presentan valores más bajos de hemoglobina glicosilada. La utilidad de este test puede estar disminuida en el control del paciente anémico con diabetes mellitus y ERC.

**PALABRAS CLAVES:** HEMOGLOBINA A GLICOSILADA, FALLO RENAL CRÓNICO, DIABETES MELLITUS, ANEMIA, NEFROPATÍA DIABÉTICA.

## ABSTRACT

**Background:** glycosylated hemoglobin is a test often used in the evaluation of diabetes mellitus. It is not known what would be the effectiveness of the test in patients with diabetic nephropathy and chronic kidney disease (CKD) who have anemia.

**Objective:** to determinate relationship between the presence of anemia and glycosylated hemoglobin values in patients with diabetic nephropathy and CKD in José Carrasco Arteaga Hospital of Cuenca in 2013.

**Methodological design:** this is an analytical, quantitative, cohort study. The sample was composed with 135 patients, 41 had anemia (exposed cohort) and 94 without anemia (unexposed cohort) . The main variables analyzed were the presence of anemia and levels of glycosylated hemoglobin. The data was obtained through an interview with the patients and their digital clinical history, based on which, a form is filled, after the information was transferred to the computer for further analysis with Excel Microsoft , SPSS, Minitab15 programs.

**Results:** the mean value of the glycosylated hemoglobin was 8.3 % in the total number of individuals included in the study, whereas in the group with anemia was 7.4 % and in the group without anemia turned 8, 7%, a difference that was statistically significant (  $p < 0.05$  ) , in addition to also establish a cause- effect , patients with anemia have most likely lower glycosylated Hb values compared to patients without anemia (  $RR > 1$  CI 1.02 to 6.73 ,  $p < 0.05$ ). The validity of the glycosylated hemoglobin test, used to monitor the control of diabetes mellitus and CKD may be diminished if a patient develops anemia

**Conclusion:** it was determined that patients with anemia have lower glycosylated hemoglobin values. The utility of this test may be decreased in controlling the anemic patient with diabetes mellitus and CKD.

**KEY WORDS:** GLYCOSYLATED HEMOGLOBIN A, CHRONIC KIDNEY FAILURE, DIABETES MELLITUS, ANEMIA, DIABETIC NEPHROPATHY.

**INDICE DE CONTENIDO**

<b>RESUMEN</b>	<b>2</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>3</b>
<b>1. CAPITULO I</b>	<b>12</b>
1.1 Introducción	12
1.2 Planteamiento del Problema	14
1.3 Justificación y Uso de Resultados	15
<b>CAPITULO II</b>	<b>16</b>
<b>2. Fundamento Teórico</b>	<b>16</b>
2.1 Diabetes Mellitus	16
2.1.1 Definición	16
2.1.2 Epidemiología	16
2.1.3 Fisiopatogenia	18
2.1.4 Criterios diagnósticos	20
2.1.5 Tratamiento	21
2.1.6 Complicaciones	22
2.2 Hemoglobina glicosilada	25
2.2.1 Definición	25
2.2.2 Formación	27
2.2.3 Formas de medición	28
2.2.4 Valores normales	29
2.2.5 Como prueba de diagnóstico	29
2.2.6 Como prueba de seguimiento	30
2.2.7 Variaciones de los valores de hemoglobina glicosilada	30
2.3 Enfermedad renal crónica	31
2.3.1 Marcadores de daño renal	32
2.3.2 Definición	32
2.3.3 Ecuaciones para el cálculo de tasa de filtrado glomerular	33
2.3.4 Estadios de la enfermedad renal crónica	34
2.3.5 Anemia en la enfermedad renal crónica	35
2.3.6 Epidemiología de la anemia en la enfermedad renal crónica	35
2.3.7 Etiopatogenia en la anemia de la enfermedad renal crónica	35



2.3.8 Tratamiento de la anemia en la enfermedad renal crónica-----	36
<b>3. CAPITULO III-----</b>	<b>38</b>
3.1 Hipótesis-----	38
3.2 Objetivos-----	38
3.2.1 Objetivo general-----	38
3.2.2 Objetivos específicos-----	38
<b>CAPITULO IV-----</b>	<b>39</b>
<b>4. Metodología-----</b>	<b>39</b>
4.1 Tipo de estudio y diseño general-----	39
4.2 Área de estudio-----	39
4.3 Operacionalización de variables-----	39
4.4 Universo y muestra-----	39
4.5 Criterios de inclusión y exclusión-----	40
4.5.1 Inclusión grupo casos-----	40
4.5.2 Inclusión grupo controles-----	40
4.5.3 Exclusión-----	40
4.6 Proceso de recolección-----	41
4.7 Procedimientos y aspectos éticos-----	41
4.8 Plan de Análisis de Resultados-----	42
4.9 Métodos, técnicas e instrumentos-----	42
4.10 Plan de tabulación y análisis-----	42
<b>CAPITULO V-----</b>	<b>48</b>
<b>5. Resultados-----</b>	<b>48</b>
5.1 Características de la población estudiada-----	48
5.2 Distribución de las cohortespor variables-----	49
5.3 Anemia y enfermedad renal crónica-----	52
5.4 Relación entre anemia y hemoglobina glicosilada-----	53
<b>Discusión-----</b>	<b>55</b>
<b>Conclusiones-----</b>	<b>58</b>
<b>Recomendaciones-----</b>	<b>59</b>
<b>Referencias Bibliográficas-----</b>	<b>60</b>
<b>Anexos-----</b>	<b>64</b>



Universidad de Cuenca  
Clausula de derechos de autor

---

Yo, Jennifer Tatiana Jara Gómez, autora de la tesis “RELACIÓN ENTRE ANEMIA DEL PACIENTE CON NEFROPATÍA DIABÉTICA Y HEMOGLOBINA GLICOSILADA EN EL HOSPITAL JOSÉ CARRASCO ARTEAGA. CUENCA - 2013”, reconozco y acepto el derecho de la Universidad de Cuenca, en base al Art. 5 literal c) de su Reglamento de Propiedad Intelectual, de publicar este trabajo por cualquier medio conocido o por conocer, al ser este requisito para la obtención de mi título de Médica. El uso que la Universidad de Cuenca hiciere de este trabajo, no implicará afección alguna de mis derechos morales o patrimoniales como autora.

Cuenca, 06 de Agosto del 2014

---

Jennifer Tatiana Jara Gómez

C.I.: 0104228382



Universidad de Cuenca  
Clausula de derechos de autor

---

Yo, María Moraima del Carmen Jiménez Balarezo, autora de la tesis "RELACIÓN ENTRE ANEMIA DEL PACIENTE CON NEFROPATÍA DIABÉTICA Y HEMOGLOBINA GLICOSILADA EN EL HOSPITAL JOSÉ CARRASCO ARTEAGA. CUENCA - 2013", reconozco y acepto el derecho de la Universidad de Cuenca, en base al Art. 5 literal c) de su Reglamento de Propiedad Intelectual, de publicar este trabajo por cualquier medio conocido o por conocer, al ser este requisito para la obtención de mi título de Médica. El uso que la Universidad de Cuenca hiciere de este trabajo, no implicará afección alguna de mis derechos morales o patrimoniales como autora.

Cuenca, 06 de Agosto del 2014

María Moraima del Carmen Jiménez Balarezo

C.I.: 0105609879



Universidad de Cuenca  
Clausula de derechos de autor

---

Yo, María Gabriela Martínez Álvarez, autora de la tesis “RELACIÓN ENTRE ANEMIA DEL PACIENTE CON NEFROPATÍA DIABÉTICA Y HEMOGLOBINA GLICOSILADA EN EL HOSPITAL JOSÉ CARRASCO ARTEAGA. CUENCA - 2013”, reconozco y acepto el derecho de la Universidad de Cuenca, en base al Art. 5 literal c) de su Reglamento de Propiedad Intelectual, de publicar este trabajo por cualquier medio conocido o por conocer, al ser este requisito para la obtención de mi título de Médica. El uso que la Universidad de Cuenca hiciere de este trabajo, no implicará afección alguna de mis derechos morales o patrimoniales como autora.

Cuenca, 06 de Agosto del 2014

María Gabriela Martínez Álvarez

C.I.: 0104646013





Universidad de Cuenca  
Clausula de propiedad intelectual

---

Yo, Jennifer Tatiana Jara Gómez, autora de la tesis "RELACIÓN ENTRE ANEMIA DEL PACIENTE CON NEFROPATÍA DIABÉTICA Y HEMOGLOBINA GLICOSILADA EN EL HOSPITAL JOSÉ CARRASCO ARTEAGA. CUENCA - 2013", certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autora.

Cuenca, 06 de Agosto del 2014

---

Jennifer Tatiana Jara Gómez

C.I.: 0104228382



Universidad de Cuenca  
Clausula de propiedad intelectual

---

Yo, María Moraima del Carmen Jiménez Balarezo, autora de la tesis “RELACIÓN ENTRE ANEMIA DEL PACIENTE CON NEFROPATÍA DIABÉTICA Y HEMOGLOBINA GLICOSILADA EN EL HOSPITAL JOSÉ CARRASCO ARTEAGA. CUENCA - 2013”, certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autora.

Cuenca, 06 de Agosto del 2014



---

María Moraima del Carmen Jiménez Balarezo  
C.I.: 0105609879



Universidad de Cuenca  
Clausula de propiedad intelectual

---

Yo, María Gabriela Martínez Álvarez, autora de la tesis "RELACIÓN ENTRE ANEMIA DEL PACIENTE CON NEFROPATÍA DIABÉTICA Y HEMOGLOBINA GLICOSILADA EN EL HOSPITAL JOSÉ CARRASCO ARTEAGA. CUENCA - 2013", certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autora.

Cuenca, 06 de Agosto del 2014

---

María Gabriela Martínez Álvarez

C.I.: 0104646013



## 1. CAPITULO I

### 1.1 INTRODUCCIÓN

La incidencia de diabetes mellitus Tipo 2 (DMT2) aumenta cada año, debido a los cambios alimentarios, el envejecimiento de la población, la obesidad, la intolerancia a la glucosa, la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia y otros. Su incidencia es más frecuente en mujeres. (1)

Respecto a los antecedentes familiares de diabetes mellitus se ha demostrado genes implicados en la patogenia de esta enfermedad como son el DR2 y el DR4, pero también se relaciona con antecedentes patológicos familiares de intolerancia a la glucosa. De la enfermedad renal crónica (ERC) no existen estudios prospectivos que la relacionen directamente con antecedentes patológicos familiares (1)

A partir del 2000, la diabetes mellitus comenzó a encabezar la lista de las principales causas secundarias de ERC. (2). Los pacientes con ERC a menudo sufren de distintos tipos de anemia y, con frecuencia son tratados con hierro y/o tratamiento con eritropoyetina o transfusión de sangre. (3)

La hiperglicemia crónica resulta de una glicación no enzimática de las proteínas, y genera productos de Amadori, como la albúmina glicosilada (GA), hemoglobina glicosilada (HbA1c) y fructosamina. En la práctica clínica actual, a largo plazo el control glucémico se determina mediante mediciones trimestrales de HbA1c. El grado de glicosilación de hemoglobina depende no sólo del nivel de control glucémico, sino también de la duración de vida de las células rojas de la sangre, por ello los pacientes con trastornos de la hemoglobina o anemia de cualquier causa pueden tener niveles erróneos de HbA1c, y, consecuentemente un tratamiento insuficiente. (3)

La albúmina glicosilada es un índice glucémico potencialmente útil en pacientes diabéticos con ERC, no está influenciada por la anemia y



tratamientos asociados. La GA también puede reflejar el estado de la glucosa en la sangre más rápidamente (2-3 semanas) que la HbA1c (2-3 meses), lo cual es beneficioso para las personas con grandes variaciones de la glucosa en la sangre o en mayor riesgo de hipoglucemia. Sin embargo no es una práctica empleada en nuestro medio como examen de rutina para el control del paciente diabético con anemia concomitante debido la carencia de estudios que demuestren que representa una herramienta de diagnóstico y control más eficiente para este tipo de paciente que la hemoglobina glicosilada. (4)

## 1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La diabetes es una de las principales causas de mortalidad y morbilidad a nivel mundial, en el Ecuador constituye la tercera causa de muerte. (5) En Cuenca, en un estudio realizado en el 2012, se encontró que de una muestra de 122 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, 18.9 % tienen ERC. (6) Otro estudio demuestra que el 85% de los pacientes con DMT2y ERC tenían anemia. (7)

Cuando un paciente tiene anemia, es posible que la fracción glicosilada de la hemoglobina sea falsamente menor (o normal) en pacientes con diabetes descompensada. La reducción de la masa eritrocitaria podría leerse con los métodos actuales como hemoglobina glicosilada disminuida, lo que impediría el correcto diagnóstico de descompensación diabética en los pacientes anémicos. (8)

Al respecto hay estudios contradictorios: un trabajo realizado en la India con 50 pacientes que presentaron anemia por déficit de hierro, se encontró que la HbA1c (4,6%) fue significativamente menor que en el grupo control (5,5%,  $p < 0,05$ ); y se observó un aumento significativo en los pacientes en los niveles de HbA1c absolutos a los 2 meses después del tratamiento (0,29 g / dl vs 0,73 g / dl,  $P < 0,01$ ). (8) Otros estudios demuestran que con la presencia de anemia los niveles de HbA1c aumentan en lugar de disminuir, como sucede en el estudio anterior. (9)

Por lo antes expuesto, se desconoce con exactitud si la anemia influye en los valores de HbA1c, por lo tanto la comunidad científica no establece con exactitud la sensibilidad de la hemoglobina glicosilada en el control del paciente anémico con ERC en la diabetes mellitus como predictor de descompensación diabética, ni existen protocolos en nuestro medio que incluyan otras pruebas que pudiesen ser más sensibles en el manejo de estos pacientes como son la albúmina glicosilada o la fructosamina.



### 1.3 JUSTIFICACIÓN Y USO DE RESULTADOS

La investigación es factible debido a que la prevalencia de diabetes en la población es de 16% en el Azuay, correspondiente a 700.000 habitantes, se estima la prevalencia de 70.000 casos de diabetes. Así mismo la presencia de nefropatía diabética dentro de este subgrupo poblacional es del 30% con ERC en varios grados. Por otro lado hay 450 pacientes en hemodiálisis y diálisis peritoneal de los cuales el 54% son diabéticos: lo que corresponde a 225 casos en el Azuay de pacientes con nefropatía diabética y ERC estadio V (10).

Los pacientes fueron evaluados por consulta externa en el Hospital José Carrasco Arteaga (HJCA), se conversó con el médico tratante del servicio de nefrología quien participó como director del proyecto, y se realizó el seguimiento respectivo de los pacientes, por un período de seis meses.

La idea de investigación es nueva en nuestro medio, ya que anteriormente no se han reportado este tipo de estudios en pacientes diabéticos, existiendo datos contradictorios en la literatura mundial, lo que encontremos en el presente estudio nos aportará conocimientos que nos ayuden a manejar de mejor manera a los pacientes con nefropatía diabética avanzada y anemia.



## CAPITULO II

### 2. FUNDAMENTO TEÓRICO

#### 2.1 DIABETES MELLITUS

##### 2.1.1 Definición

Se define como un grupo de trastornos metabólicos que comparten el fenotipo de la hiperglucemia, existen factores que contribuyen a la misma como: la deficiencia de la secreción de insulina, la disminución del consumo de glucosa o aumento de la producción de esta. (10), (12), (13) La hiperglucemia crónica propia DMT2 se asocia con daño, disfunción o fallo de varios órganos, principalmente ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos. (13)

La DMT 2 se presenta con grados variables de resistencia a la insulina y con deficiencia en la producción de insulina que puede o no ser predominante. Ambos fenómenos deben estar presente en algún momento para que se eleve la glicemia. Aunque no existen marcadores clínicos que indiquen con precisión cuál de los dos defectos primarios predomina en cada paciente, el exceso de peso sugiere la presencia de resistencia a la insulina mientras que la pérdida de peso sugiere una reducción progresiva en la producción de la hormona. Aunque este tipo de diabetes se presenta principalmente en el adulto, su frecuencia esta aumentada en niños y adolescentes obesos. (14)

##### 2.1.2 Epidemiología

En 1985 existía 30 millones de casos con DMT2a nivel mundial, en el 2000 habían 177 millones, se estima que para el año 2030 existirán más de 360 millones de personas con diabetes. (12) En Latinoamérica que incluye 21





países con cerca de 500 millones de habitantes, 15 millones de personas tienen DM. (14)

La frecuencia aumenta con el envejecimiento, en el 2005 en EE-UU 20.8 millones de personas tenían diabetes de los cuales 1.5 millones fueron diagnosticados por primera vez en mayores de 20 años. (15) En la mayoría de países de Latinoamérica la tasa anual de crecimiento de la población mayor de 60 años es de 3-4% mientras que en EE-UU no pasa del 0.5%. La prevalencia de DM2 en menores de 30 años de edad es menor del 5% y después de los 60 años sube a más del 20%. (15) Siendo consecuencia de una serie de factores entre ellos: la mayor longevidad de la población, el incremento progresivo de la obesidad, el sedentarismo y el tabaquismo, contribuyendo a la producción de insulino-resistencia. (15) Por otro lado la altura se considera un factor protector, la prevalencia de DM2 en poblaciones ubicadas a más de 3000m sobre el nivel del mar tiene proporcionalmente una prevalencia que es casi la mitad de la encontrada en poblaciones similares desde el punto de vista étnico y socioeconómico pero ubicado en menor altura. (14)

En mujeres y varones, la incidencia y la prevalencia de la DM2 aumenta con mayor rapidez que la de tipo 1 y dependen en gran medida del índice de masa corporal, la duración en años del exceso de peso y la actividad física. (13)

Según estudios la DM2 tiene un porcentaje de 30 a 50% de pacientes no diagnosticados o que desconocen su problema por meses o años (en zonas rurales llega al 100%) e igual porcentaje de individuos que presentan disminución en la tolerancia de carbohidratos y es importante epidemiológicamente pues representan un alto riesgo de desarrollar posteriormente diabetes y enfermedades cardiovasculares. (11) (14). En los estudios de sujetos con DM2 recién diagnosticada, la prevalencia de retinopatía varía entre 16 y 21%, la de nefropatía entre 12 y 23% y la de neuropatía entre 25 y 40%. (14) Actualmente es considerada la 5° causa de



muerte a nivel mundial con cerca de 3 millones de fallecimientos cada año. (15)

Los estudios económicos han demostrado que el mayor gasto de atención a la persona con diabetes mellitus se debe a las hospitalizaciones y que ese gasto se duplica cuando el paciente tiene una complicación micro o macrovascular y es cinco veces más alta cuando tiene ambas. La prevención se encuentra en una buena educación y un adecuado programa de reconocimiento temprano de las complicaciones. (14)

La principal causa de muerte de la persona con DM2 es cardiovascular, su prevención implica el manejo integral de todos los factores de riesgo como la hiperglucemia, la dislipidemia, la hipertensión arterial, entre otros, factores que son más frecuentes en los diabéticos y su impacto sobre la enfermedad cardiovascular igualmente es mayor. (14)

### **2.1.3 Fisiopatogenia**

El desarrollo de la DM abarca procesos desde la destrucción autoinmune de las células  $\beta$  del páncreas con la consecuente deficiencia de insulina hasta las anomalías que provocan resistencia a la acción de la insulina; la acción deficiente de la insulina sobre los tejidos diana es la base de las anomalías del metabolismo de los carbohidratos, las grasas y las proteínas en la DM, deficiencia que proviene de su secreción inadecuada y/o la disminución de la respuesta de los tejidos a la insulina en uno o más puntos en la compleja vía de la acción hormonal. Los estudios indican que el defecto primario de producción de la resistencia se debe a defectos en su producción. (12)

En el componente genético de la diabetes tipo II la concordancia entre gemelos idénticos esta entre el 70 y 90%. Los factores genéticos más los factores ambientales (alteraciones nutricionales, sedentarismo, obesidad) intervienen en la modulación del fenotipo. (10)

Estudios vinculados con el genoma indican que el gen 2 similar al factor 7 de transcripción se ha encontrado en pacientes diabéticos tipo II y en pacientes con menor tolerancia a la glucosa. (13)

Otros mecanismos responsables de la diabetes tipo II:

- Las anomalías en el receptor, explica un pequeño porcentaje de los individuos con diabetes y puede ocurrir disminución en la unión de la insulina al receptor.
- El transporte de la glucosa mediado por insulina es producido por una serie de glucotransportadores de los cuales el GLUT 4, sensible a la insulina, se encuentra en el músculo y los adipocitos, aunque se han encontrado defectos en este glucotransportador, es raro y probablemente no sea el principal mecanismo responsable de la diabetes. (10)

Los mecanismos que inducen hiperglicemia varían según el tiempo: en la resistencia hepática a la insulina la hiperglicemia en ayunas es producido por el aumento en la producción hepática de glucosa mediada por una resistencia hepática a la acción de la insulina. (10)

La resistencia en los tejidos periféricos a la insulina: normalmente la glucosa ingresa en la célula muscular y puede seguir varias vías: 1) la vía no oxidativa hacia la producción de glucógeno inducida por la enzima glucógeno sintetasa, o 2) la vía oxidativa hacia la producción de ATP, CO<sub>2</sub> y agua, vía del ciclo de Krebs inducido por varias enzimas sensibles a la insulina. (10)

La alteración en el metabolismo de los lípidos influye también en la glucosa. El aumento de los ácidos grasos libres (AGL) interfiere con la oxidación de la glucosa por medio de la malonylCoA y la carnitina palmitoyltransferasa I, llevan a una disminución en la oxidación de los AGL y disminución en la glucólisis y aumento de la resistencia de la insulina. Este mecanismo se

encuentra alterado tanto en el musculo, hígado y grasa. Los AGL también tienen interacción en la producción de insulina por las células beta del páncreas disminuyendo su producción. (10)

#### 2.1.4 Criterios diagnósticos

Los nuevos criterios diagnósticos propuestos por la Asociación Americana de Diabetes (ADA) y por un comité asesor de la Organización Mundial de la Salud (OMS) han facilitado la detección temprana de los trastornos en la tolerancia a los hidratos de carbono. Se incluyó en la nueva clasificación una etapa de “normoglicemia” que para la DMT2 podría estar caracterizada por la presencia del síndrome metabólico, aunque este se puede considerar solo como un factor de riesgo. Síndrome que se caracteriza por la aparición de una serie de problemas metabólicos comunes en forma simultanea o secuencial en un mismo individuo, como manifestaciones de un estado de resistencia a la insulina cuyo origen se considera genético o adquirido en útero. La resistencia a la insulina aumenta por factores como: obesidad de predominio abdominal, el sedentarismo y el hábito de fumar. (14)

**Tabla 1. Criterios de diagnóstico de diabetes mellitus tipo II**

<b>Criterios</b>	<b>Valores</b>
<b>Síntoma de diabetes más concentración de glucosa sanguínea al azar</b>	$\geq 11.1 \text{ mmol/L}$ (200mg/100ml)
<b>Glucosa plasmática en ayunas</b>	$\geq 7.0 \text{ mmol/L}$ (126mg/100ml)
<b>Glucosa plasmática a las 2h</b>	$\geq 11.1 \text{ mmol/L}$ (200mg/100ml)
<b>Hemoglobina glicosilada HbA1c</b>	$\geq 6.5\%$

**FUENTE:** Powers, A. Diabetes Mellitus

Para el diagnóstico en la persona asintomática es esencial tener al menos un resultado adicional de glucemia igual o mayor a las cifras que se describen en la tabla anterior 2 y 3. Si el nuevo resultado no logra confirmar la presencia de DM es aconsejable tener controles periódicos. Por lo que se debe tener en cuenta factores adicionales como: la edad, obesidad, historia



familiar, comorbilidades, antes de tomar una decisión diagnóstica o terapéutica. (14)

### 2.1.5 Tratamiento

#### Tratamiento no farmacológico

Comprende tres aspectos básicos:

- Plan de alimentación: debe ser personalizado y adaptado a las condiciones de vida del paciente, debe ser fraccionado en 5 a 6 porciones diarias, el consumo de sal debe ser moderado 6 a 8 gramos y restringirse solamente cuando existan enfermedades concomitantemente.
- El ejercicio físico: todo movimiento corporal originado en contracciones musculares que genere gasto calórico.
- Hábitos saludables: se debe evitar el hábito de fumar. El riesgo de desarrollar complicaciones macrovasculares aumenta y es aún superior al de la hipoglicemia. (14)

#### Tratamiento con antidiabéticos orales (ADO)

Se debe iniciar tratamiento farmacológico con antidiabéticos en toda persona con DMT2 que no haya alcanzado las metas del buen control glucémico después de un periodo de 3 a 6 meses con los cambios terapéuticos en el estilo de vida. Es el caso de las personas con glucemias en ayunas mayores de 240mg/dl y /o HbA1c mayor de 8.5% en particular cuando han perdido peso asociado a síntomas de hiperglicemia. (14)

Para seleccionar un ADO en una persona con DMT2 deben tenerse en cuenta las siguientes características del medicamento: mecanismo de acción, efectividad, potencia, efectos secundarios, contraindicaciones y costo. (13) (14)

- La metformina es la única biguanida disponible que se considera como el ADO de primera línea en todas las personas con DMT2 y en particular en las que tienen sobrepeso clínicamente significativo.
- Las sulfonilureas son consideradas el ADO de primera elección en personas con peso normal y las que tengan contraindicación a la metformina.(13) (14)

El cambio de monoterapia a terapia combinada se debe realizar cuando no se alcanza la meta de control metabólico preestablecida con la dosis media de un solo fármaco en un plazo de 2 a 3 meses. La combinación de ADOs usualmente es más efectiva y produce menos riesgo de efectos secundarios que tratar de llegar a las dosis máximas del medicamento inicial. (13) (14)

## **Insulinoterapia**

La insulinoterapia está recomendada para toda persona con DMT2 que presente un estado de descompensación aguda severa como cetoacidosis o coma hiperosmolar hiperglucémico no cetosico, en pacientes con enfermedades intercurrente que se encuentra clínicamente inestable y por lo tanto requiere manejo intrahospitalario, efectos adversos de medicamentos hiperglucemiantes, cirugías mayores o embarazos. (13) (14)

### **2.1.6 Complicaciones**

#### **Complicaciones agudas**

Las complicaciones agudas de la diabetes son la hipoglicemia y la hiperglucemia severas:

## **A) Hipoglicemia**

La hipoglicemia severa en la persona con DMT2 es más frecuente cuando se busca un control estricto de la glucemia, sobre todo en los que reciben sulfonilureas o se aplica insulina. El aumento de la frecuencia de hipoglicemia puede indicar el comienzo o empeoramiento de una falla renal que tiende a prolongar la vida media de la insulina circulante. (13) (14)

Hay situaciones que aumentan el riesgo de hipoglicemia en DMT2 y son: a) Retrasar u omitir una comida; b) Beber alcohol en exceso o sin ingerir alimentos simultáneamente; c) Hacer ejercicio intenso sin haber ingerido una colación apropiada; d) Equivocarse en la dosis de hipoglucemiante como le puede ocurrir a personas de edad avanzada. (13) (14)

## **B) Hiperglucemia severa**

Las dos formas de presentación hiperglucémica severa son el estado hiperosmolar hiperglucémico no cetótico (EHHNC) y la cetoacidosis diabética (CAD). Las dos comparten características comunes y su manejo es muy similar. (14) (15)

## **Complicaciones crónicas**

### **A) Complicaciones oftalmológicas**

Las complicaciones oftalmológicas son de alta prevalencia y severidad en el paciente con diabetes, entre un 20 y 80% las padecen a lo largo de la evolución de la enfermedad, la diabetes es la segunda causa de ceguera en el mundo. Un 10 a 25% de los pacientes pueden tener retinopatía al momento del diagnóstico de DMT2 por ello se debe realizar un examen oftalmológico en la primera consulta. (14) (15)



## **B) Complicaciones renales**

La nefropatía puede estar presente en el 10 al 25% de los pacientes con DM2 al momento del diagnóstico. Aunque existen cambios precoces relacionados con la hiperglucemia como la hiperfiltración glomerular, el riesgo de desarrollar una insuficiencia renal solamente se hace significativo cuando se empieza a detectar en orina la presencia constante de albumina en cantidades significativas que se puedan medir mediante métodos de Inmunoensayo pero todavía no son detectables con los métodos químicos para medir proteinuria. Por este motivo a dichas cantidades de albumina en la orina se denomina microalbuminuria. Un 20 a 40% de los pacientes con microalbuminuria progresa a nefropatía clínica y de éstos un 20% llega a insuficiencia renal terminal al cabo de 20 años. (14)

## **C) Complicaciones neurológicas**

La neuropatía diabética es la complicación más frecuente y precoz de la diabetes pero la más tardíamente diagnosticada. Su presencia suele ser difícil de establecer por la ausencia de criterios diagnósticos unificados o la multiplicidad de los métodos diagnósticos y heterogeneidad de las formas clínicas. Su evolución y gravedad se correlacionan con la duración de la enfermedad y el mal control metabólico. (12) (15)

## **Comorbilidad**

Existen dos enfermedades que influyen en el diagnóstico, tratamiento y evolución de la diabetes: la hipertensión arterial y la dislipidemia.

## **A) Hipertensión arterial (HTA)**

La HTA afecta a un 20% de la población general pero compromete hasta el 50% de las personas con DM2. La HTA forma parte del síndrome metabólico y puede presentarse antes de que la diabetes mellitus sea



diagnosticada y aun en grados menores glicemia, por lo que alrededor de  $\frac{1}{4}$  de las personas con DM2 recién diagnosticada ya tienen HTA. La coexistencia de HTA y DMT2 multiplica en forma exponencial el riesgo de morbilidad y mortalidad por problemas relacionados con macroangiopatía y microangiopatía. La mayoría de guías de manejo de DMT2 proponen que toda persona con diabética debe procurar tener la presión arterial sistólica por debajo de 130mmHg Y la presión arterial diastólica por debajo de 80mmHg. (12) (15)

## **B) Dislipidemia**

La dislipidemia de la persona con DM se caracteriza por tener hipertrigliceridemia con cHDL bajo y cLDL dentro del rango considerado como normal pero con predominio de partículas de LDL pequeñas y densas que se refleja en la elevación de los niveles séricos de apoproteínas B y del colesterol no – HDL. (12) (15)

Los estudios de cohorte y los ensayos clínicos controlados han demostrado que el riesgo de enfermedad cardiovascular es directamente al grado de hipercolesterolemia y que el impacto de la hipercolesterolemia es aún mayor en personas con diabetes. La relación del riesgo con el nivel triglicéridos ha sido más difícil de establecer, aunque parece ser más evidente en personas con diabetes. (12) (15)

## **2.2 HEMOGLOBINA GLICOSILADA**

### **2.2.1 Definición**

La hemoglobina es una molécula tetramérica compuesta de cuatro cadenas poli peptídicas que forman la apoproteína llamada “globina” y de un grupo prostético, conocido como “hemo”. El hemo es un tetrapirrol cíclico y en el centro reside un átomo de hierro ferroso. (16) El grupo hemo es idéntico

pero la parte proteica difiere por lo que se conocen 3 tipos de hemoglobina normales:

- Hb A ( $\alpha_2\beta_2$ ): es la principal hemoglobina del adulto normal, sus cadenas son de dos tipos: 2 cadenas  $\alpha$  idénticas de 141 aminoácidos, y 2 cadenas  $\beta$  con 146 aminoácidos.
  - Hb A<sub>2</sub> ( $\alpha_2\delta_2$ ): constituye del 1.5 al 3.5% de la hemoglobina del adulto normal. Sus dos cadenas  $\alpha$  son iguales a las de la Hb A y sus 2 cadenas  $\delta$  difieren en 8 de sus aminoácidos de las cadenas  $\beta$ .
  - Hb F ( $\alpha_2\gamma_2$ ): en adultos solo se encuentra <1%. Sus dos cadenas  $\alpha$  son iguales a las de la Hb A pero sus cadenas  $\gamma$  difieren de las  $\beta$ .
- (17)

Aproximadamente el 5% de la Hb A, es conocida como HbA<sub>1</sub> o hemoglobina rápida (por su velocidad cromatográfica) producto de la reacción entre un hidrato de carbono y la valina N-terminal de las cadenas  $\beta$ . (17) Según el tipo de azúcar unido al extremo N-terminal se clasifican en:

**Tabla 2. Tipos de la hemoglobina glicosilada**

<b>Hb A<sub>1a1</sub></b>	•La fructosa 1,6-difosfato esta unida a la valina N-terminal de la cadena $\beta$ . (16)
<b>Hb A<sub>1a2</sub></b>	•La glucosa 6-fosfato esta unida a la valina N-terminal de la cadena $\beta$ . (16)
<b>Hb A<sub>1b</sub></b>	•Resultante de la deaminacion de la cadena $\beta$ de la Hb A <sub>1c</sub> .
<b>Hb A<sub>1c</sub></b>	•Glucosa unida a la valina N-terminal de la cadena $\beta$
<b>Hb A<sub>1d</sub></b>	•Glucosa unida a los residuos internos de lisina de las cadenas $\alpha$ y $\beta$ . (16)

**FUENTE:** Levey,A. et al: Practice guidelines for chronic kidney disease

**ELABORACIÓN:** Las autoras

La Hb A<sub>1c</sub> o hemoglobina glicosilada es la fracción más importante y representa entre el 80-90% de la Hb A<sub>1</sub>. (18)



### 2.2.2 Formación

Para conocer cómo se forma la hemoglobina glicosilada debemos entender la diferencia entre dos procesos: la glicosilación es la adición enzimática de cualquier azúcar a una proteína mientras que la glicación es la adición no enzimática. (17)

Cuando la glucosa sanguínea ingresa en el eritrocito se produce la unión espontánea, no enzimática con la hemoglobina (glicación), el grupo aldehído de la cadena abierta de la glucosa se une al extremo amino N- terminal de la valina o a un grupo  $\epsilon$ -amino libre de la lisina dando como resultado una base de Schiff (aldimina), hasta este momento el proceso es reversible. (17)

Mediante la isomerización de la aldimina a una cetimina, mediante la llamada transformación de Amadori, la glucosa se une de manera irreversible a la proteína formando la hemoglobina  $A_{1c}$ . (19)

Estos productos se conocen como productos tempranos de la glicación ya que son susceptibles a la oxidación (glicooxidación) generando productos de glicación avanzada o AGE asociados a las complicaciones patológicas de la diabetes. (19)

Una vez formada la Hb  $A_{1c}$ , esta permanecerá en esa cantidad hasta que sea eliminada de la sangre, es decir que durará el periodo de vida media de 120 días que posee la hemoglobina, reflejando la concentración de glucosa en un periodo de 4 meses. Debemos recordar que mientras la glicemia sea mayor, la proporción de Hb  $A_{1c}$  se incrementará siendo una prueba excelente para la monitorización de una persona diabética a largo plazo (19).

### 2.2.3 Formas de medición

Los tipos de métodos aceptados y certificados por el Programa Nacional de Estandarización de la Glicohemoglobina (NGSP: National Glycohemoglobin Standardization Program) son. (20):

- HPLC o Cromatografía Líquida de Alta Eficacia: este método es la técnica de referencia para la NGSP; se basa en la capacidad del ácido fenilborónico en solución alcalina de unirse con grupos cis-diol presentes en la Hb A1c, es así como la Hb A1c se une a una columna que tiene boronato en donde la fracción Hb 0 (no glicosilada) es eludida. (21) Este método no se afecta por el pH, temperatura, hemoglobinopatías o presencia de hemoglobina carbametilada. (21)
- Inmunoensayo: se hemoliza la muestra y es incubada con micro partículas cubiertas con anticuerpos específicos contra Hb A1c; en esta reacción se une un solo anticuerpo a cada sitio de glicación presente en la hemoglobina. Luego se introduce en la solución un hapteno aglutinante que posee varios sitios inmunoreactivos, que unirá las micropartículas con anticuerpos que han quedado libres; en este paso se pueden unir varios anticuerpos a una sola molécula de haptenos y darse el fenómeno de aglutinación. La determinación requiere de la cuantificación de la turbidez de la suspensión a una longitud de onda de 700nm. En este sentido a mayor aglutinación, mayor cantidad de anticuerpos libres y menor concentración de Hb A1c. (21)
- Método enzimático: se hemoliza la muestra, luego se la somete a proteólisis donde la hemoglobina libera aminoácidos y péptidos. La valina de la hemoglobina que está glicada, es el sustrato de la enzima específica fructosil-valina-oxidasa. En esta reacción se produce peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ). Empleando la enzima peroxidasa se promueve la producción de un cromógeno a partir del  $H_2O_2$ . La señal emitida por el cromógeno es cuantificada y es

proporcional a la concentración de aminoácidos de valina glicosados presentes en la muestra. (21)

- Electroforesis capilar: es un método basado en la separación de la molécula de Hb A<sub>1c</sub> con la Hb 0 (Hb no glicosada) por sus características físico-químicas relacionadas con las cargas eléctricas al atravesar la sangre por una corriente. (21)

#### 2.2.4 Valores normales

Se ha definido como valor de referencia: la media de la concentración de Hb A<sub>1c</sub> más o menos dos desviaciones estándar, siendo entre 4% y 6%. (22)

**Tabla 3. Valores normales hemoglobina glicosilada**

Glicemias medias	Porcentaje de Hb A <sub>1c</sub>	Riesgo de complicaciones
60	4	Riesgo Bajo
90	5	Riesgo Bajo
120	6	Normal hasta 6.5%
150	7	Riesgo Aceptable
180	8	Riesgo Aceptable hasta 7.5%
210	9	Riesgo Aumentado
240	10	Riesgo Muy Alto
270	11	Riesgo Critico
300	12	Riesgo Critico
330	13	Riesgo Critico
360	14	Riesgo Critico

**FUENTE:** Murray RB, et. al. Bioquímica Ilustrada

#### 2.2.5 Como prueba de diagnóstico

A partir del reconocimiento por parte del Comité Internacional de Expertos, en el 2009, de la Hb A<sub>1c</sub> como prueba apta para el diagnóstico de la diabetes (23) y su inclusión en la revisión de los “Estándares de Cuidado Médico en Diabetes”, correspondiente al año 2010, como el primer criterio de diagnóstico de la diabetes en individuos asintomáticos o con sospecha

clínica o epidemiológica (24), se han definido los siguientes puntos de corte para la Hb A<sub>1c</sub>, con sus respectivos significados:

- Nivel no diabético:  $\leq 5,6\%$ ; en la práctica descarta el diagnóstico de diabetes;
- Nivel pre diabético (riesgo aumentado de diabetes o prediabetes): entre 5,7% y 6,4%;
- Nivel diabético:  $\geq 6,5\%$ , que es compatible con el diagnóstico de diabetes. (13)

### 2.2.6 Como prueba de seguimiento

La determinación de Hb A<sub>1c</sub> es el mejor criterio para monitorear el tratamiento instalado en un paciente diabético y en este sentido, se utilizan los siguientes criterios: la meta del tratamiento, de acuerdo con la Asociación Americana de Diabetes (ADA), es llevar la Hb A<sub>1c</sub> a un porcentaje  $\leq 7\%$ , con lo cual se logra reducir significativamente las complicaciones micro vasculares y neuropatías relacionadas con la diabetes. (24)

### 2.2.7 Variaciones de los valores de hemoglobina glicosilada

El sexo, la raza, la edad o la estación del año no influyen en los resultados de la Hb A<sub>1c</sub> (21). Cualquier condición clínica que acorte la supervivencia de los eritrocitos o disminuya su vida media (hemorragia aguda, hemolisis, anemia ferropénica, transfusión sanguínea, esferocitosis) puede dar falsamente resultados más bajos de Hb A<sub>1c</sub>. (21)

Las hemoglobinopatías como la S o C pueden interferir en la glicación de la hemoglobina dando un valor inferior al que corresponde, sin embargo, mencionamos anteriormente que el método de laboratorio HPLC no tiene interferencia con las hemoglobinopatías dándonos un valor real. (25)



Las altas concentraciones de Hb acetilada en pacientes que ingieren ácido acetil salicílico en dosis mayores a 4g/día y en sujetos alcohólicos pueden presentar incrementos falsos de Hb A<sub>1c</sub> (25).

La ingestión de altas dosis de vitamina C y E, así como de otros antioxidantes, puede reducir la glicación y en consecuencia el porcentaje de Hb A<sub>1c</sub>. Además Hb A<sub>1c</sub> se puede reducir falsamente cuando se está bajo tratamiento con antirretrovirales o se padece hipertrigliceridemia. (24)

La Hb A<sub>1c</sub> puede estar falsamente elevada en los casos donde la vida media de los eritrocitos puede alargarse, como sucede cuando hay eritropoyesis disminuida; por ejemplo en la deficiencia de vitamina B12, en la deficiencia de hierro, y muy particularmente en mujeres embarazadas con deficiencia de hierro concomitante, también en pacientes esplenectomizados. (24)

En pacientes consumidores crónicos de opiáceos y otras drogas de abuso existe aumento de la Hb A<sub>1c</sub> como reflejo de los estados hiperglucémicos relacionados con estas sustancias. (24)

En pacientes hiperurémicos existe la Hb-carbamilada cuya concentración es proporcional a la concentración de urea pudiendo alcanzar valores hasta del 3% de la Hb. La Hb-carbamilada interfiere significativamente con los análisis basados en HPLC de intercambio iónico, situación que no se presenta en la HPLC affinity binding y con pruebas enzimáticas. (21)

### **2.3 ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA**

La enfermedad renal crónica (ERC) es un problema de salud pública. Su manifestación más grave, la insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) subsidiaria de tratamiento sustitutivo mediante diálisis o trasplante renal, presenta una incidencia y una prevalencia crecientes desde hace dos décadas. (17) Se estima que por cada paciente en un programa de diálisis o

trasplante puede haber 100 casos de ERC menos grave en la población general. (17)

### 2.3.1 Marcadores de daño renal

1. Albuminuria: refleja un aumento de la permeabilidad glomerular a las macromoléculas y en particular es un indicador de la disfunción endotelial generalizada observado en trastornos como la hipertensión, diabetes, hipercolesterolemia, tabaquismo, obesidad, entre otros. El umbral de medida generalmente aceptado en el Cociente Albumina Creatinina (ACR) es de 30 mg/g o 3,4 mg/mol, y por tanto una elevación sobre este valor debe ser considerada como un importante marcador de progresión de ERC con mayor riesgo de progresión a una ESRD.
2. Anomalías de sedimentos urinarios: un incremento en el número de glóbulos rojos o blancos por campo, pueden indicar la presencia de lesiones o inflamación glomerular tubular.
3. Anormalidades de imágenes: puede observarse como la poliquistosis renal, hidronefrosis, riñones atróficos y ecogénicos.
4. Anormalidades patológicas: la biopsia renal puede revelar evidencia de daño glomerular o vascular además de enfermedad tubulointersticial.
5. Disminución de la tasa de filtrado glomerular (TGF): es considerado como el mejor índice de la función renal global y valores inferiores a 60ml/min por 1,73 m<sup>2</sup> determinan ERC, mientras que aquellos inferiores a 15ml/min por 1,73 m<sup>2</sup> estiman IRC que amerita tratamiento por diálisis. (26)

### 2.3.2 Definición

Según la National Kidney Foundation y Kidney Disease Outcome Initiative, en el 2002 definen a la ERC como un grupo de trastornos heterogéneos cuya directriz es la disminución de la función renal (27), expresada por un



filtrado glomerular (FG) o por un aclaramiento de creatinina estimados  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, así como la presencia de daño renal de forma persistente durante al menos 3 meses. (17) El daño renal se diagnostica habitualmente mediante marcadores en lugar de biopsia renal. El principal marcador de daño renal es una excreción urinaria elevada de albúmina o proteínas. (18) La insuficiencia renal es la etapa final de la ERC y se define como severamente función renal reducida o tratamiento con diálisis.

El término "enfermedad renal en etapa terminal " (ESRD) en general se refiere a la insuficiencia renal crónica tratados con diálisis o trasplante. La lesión renal aguda puede complicar la ERC y acelerar su progresión (28)

### 2.3.3 Ecuaciones para el cálculo de tasa de filtrado glomerular

Los métodos más comunes empleados en la estimación de la TGF son: la medición de la depuración de la creatinina sérica, así como las siguientes ecuaciones:

1. Ecuación de Cockcroft –Gault: se desarrolló antes de la utilización de ensayos estandarizados de creatinina, y no ha sido revisado para su uso con valores de creatinina trazables a materiales de referencia normalizados. Por lo tanto, utilizando la ecuación de Cockcroft -Gault con valores de creatinina hoy en día se traducirá en una sobreestimación del 10 al 40 por ciento de la depuración de creatinina. (29)

$$ClCr = \frac{(140 - \text{edad}) \times \text{peso}}{72 \times \text{Creatinina sérica}} \times (0,85 \text{ si es mujer})$$

2. Ecuación de estudio MDRD 6: es la ecuación de estimación más utilizado a nivel del mundo, y ha sido indicada para el uso de valores de creatinina que están estandarizados. (29)

$$\begin{aligned} & \text{ClCr} \\ & = 170 \times (\text{creatinina})^{-0,999} \times (\text{edad})^{-0,176} \times (\text{urea} \times 0,467)^{-0,170} \times (\text{albúmina})^{0,318} \\ & \quad \times (0,762 \text{ si mujer}) \end{aligned}$$

3. La ecuación de CKD -EPI fue desarrollado para proporcionar una estimación más precisa de la TFG entre los individuos con FG normal o sólo ligeramente reducida (es decir , por encima de 60ml/min por 1,73 m<sup>2</sup>). Entre los pacientes con TFG superior a 60 ml / min por 1,73 m<sup>2</sup>, la ecuación CKD -EPI se asoció con una mayor precisión en la estimación del riesgo. (29)

### 2.3.4 Estadios de la enfermedad renal crónica

- Estadio 1: daño renal con FG normal o aumentado (FG 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (17), presencia de casos con micro albuminuria o proteinuria persistente con FG normal o aumentado, o el hallazgo ecográfico de una enfermedad poliquística con FG normal o aumentado. (20)
- Estadio 2: reducción ligera del FG (FG entre 60 y 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). El FG ligeramente disminuido puede ser frecuente en ancianos. (19), (20)
- Estadio 3: disminución moderada del FG (FG entre 30-59 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) (17). Existe un riesgo claramente aumentado de progresión de la ERC y de complicaciones cardiovasculares y pueden aparecen las complicaciones clásicas de la enfermedad renal como la anemia o las alteraciones del metabolismo fosfo-cálcico. (20)
- Estadio 4: disminución grave del FG (FG entre 15 y 29 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) (17). El riesgo de progresión de la enfermedad renal al estadio 5, como el riesgo de que aparezcan complicaciones cardiovasculares son muy elevados. Se evalúa posibilidad de tratamiento renal sustitutivo. (20)
- Estadio 5: disminución muy del FG (FG menor a 15 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) (17). Fase terminal del daño renal crónico. Es necesario el tratamiento renal sustitutivo. (20)



### 2.3.5 Anemia en la enfermedad renal crónica

La anemia asociada con enfermedad renal crónica (ERC) está presente en aproximadamente el 90% de pacientes cuya tasa de filtración glomerular (TFG) es inferior a 25-30mL/min, a menudo con valores de Hb <10.0g/dl. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) se establece el diagnóstico de anemia con valores de Hb <13,0 g / dl en hombres adultos o Hb <12,0 g / dl en mujeres. Actualmente se ha descubierto que la hepcidina es el factor más importante en la patogénesis de los defectos del metabolismo del hierro. Actualmente, la ERC es ampliamente considerada como una enfermedad inflamatoria. (23) La presencia de anemia en la enfermedad renal crónica se asoció con deterioro de la función cardíaca, reducción de la agudeza visual, síntomas mentales y cognitivos, alteraciones constitucionales, fatiga, letargo, anorexia y alteraciones del sueño, incluso aumentada mortalidad y morbilidad en relación a accidentes cardíacos y cerebrovasculares (ictus). (30)

### 2.3.6 Epidemiología de la anemia en la enfermedad renal crónica

Varios estudios sugieren que la incidencia de la anemia es inferior al 10% en ERC estadios 1 y 2, 20-40% en la etapa 3, 50-60% en la etapa 4 y más del 70% en la enfermedad renal en etapa terminal (etapa 5). (32), (33) Estas cifras muestran claramente que la anemia se desarrolla en las primeras etapas de la ERC.(25)

### 2.3.7 Etiopatogenia en la anemia de la enfermedad renal crónica

La anemia en la ERC suele ser normocítica normocrómica y tiene etiología multifactorial, aunque la causa predominante es la disminución de la producción de la eritropoyetina endógena (por reducción de la masa renal), restricción de hierro y la resistencia a la eritropoyetina por aumento de la hepcidina, la cual mantiene la homeostasis del hierro en el organismo. (37) Otros factores que contribuyen a la anemia son disminución de la



supervivencia de los eritrocitos en entorno urémico, la deficiencia de hierro concomitante y ácido fólico y el hiperparatiroidismo secundario en etapas más avanzadas de la enfermedad. (36)

La administración exógena de EPO puede ser considerada como una intervención para superar la "resistencia" EPO, simplemente aumentando el nivel en plasma de EPO. Los factores que han sido implicados como contribuyentes a su resistencia incluyen el incumplimiento del tratamiento, la deficiencia de hierro (funcional y verdadero), hiperparatiroidismo severo, diálisis inadecuada, vitamina B12 y folato, varios medicamentos, y la hemólisis crónica entre otros. Por otra parte, la inflamación persistente es cada vez más apreciada como la causa principal de hiporreactividad EPO. (37)

Un estudio determinó que las concentraciones séricas de eritropoyetina no dependen de la etapa de la enfermedad renal crónica y el grado de albuminuria, a pesar de la presencia de una anemia grave en enfermedad renal avanzada. Se observó que algunos pacientes mostraron una inadecuada producción de EPO sólo a principios de la disminución de la función de filtración renal. (37)

### **2.3.8 Tratamiento de la anemia en la enfermedad renal crónica**

Las transfusiones de sangre fueron la primera opción de tratamiento para el paciente renal crónico con anemia grave, sin embargo los efectos secundarios de estas transfusiones produjo infecciones y gran sensibilización inmunológica lo que condujo al empleo de terapias alternativas, como el uso de andrógenos, vitamina C y L-carnitina, sin un éxito significativo. En 1989, la FDA aprobó la eritropoyetina alfa para el tratamiento de la anemia asociada con ERC, a fin de elevar o mantener el hematocrito sin embargo con efectos nocivos (35)



Más tarde vino la darbepoyetina alfa, un análogo con una vida media 3 veces superior a la primera y activador del receptor continuo eritropoyetina (CERA). Actualmente en estudio se encuentra el hematide, un análogo receptor de eritropoyetina, el cual puede añadir beneficio para el tratamiento de pacientes con anemia renal crónica. (36)

### 3. CAPITULO III

#### 3.1 HIPÓTESIS

Los pacientes con nefropatía diabética y enfermedad renal crónica con anemia coexistente presentan cifras de hemoglobina glicosilada estadísticamente menor que los pacientes con nefropatía diabética y enfermedad renal crónica sin anemia.

#### 3.2 OBJETIVOS

##### 3.2.1 Objetivo general

- Determinar la relación entre la presencia de anemia y los valores de hemoglobina glicosilada en el paciente con nefropatía diabética y ERC en el Hospital José Carrasco Arteaga de la ciudad de Cuenca en el año 2013.

##### 3.2.2 Objetivos específicos

- Determinar la frecuencia de anemia en pacientes con nefropatía diabética y enfermedad renal crónica.
- Distribuir los pacientes con nefropatía diabética y enfermedad renal crónica de acuerdo a las variables independientes: edad, sexo, índice de masa corporal, tiempo de evolución de la diabetes, patologías concomitantes, complicaciones macro y microvasculares, tratamiento, presencia de anemia, función renal, valores de hemoglobina glicosilada.
- Medir la variable dependiente: hemoglobina glicosilada (Hb A<sub>1c</sub>).
- Medir la asociación estadística causal entre la presencia de anemia y los valores de hemoglobina glicosilada que determinaran el control y tratamiento del paciente anémico con nefropatía diabética y ERC.

## CAPITULO IV

### 4. METODOLOGÍA

#### 4.1 TIPO DE ESTUDIO Y DISEÑO GENERAL

El estudio es de tipo cuantitativo analítico, de cohortes, ambispectivo, a través del cual se determinó la relación existente entre la presencia de anemia en el paciente con nefropatía diabética y ERC con los valores de hemoglobina glicosilada en el Hospital José Carrasco Arteaga (HJCA) de la ciudad de Cuenca en el año 2013, la población estudiada estuvo constituida por todos los pacientes diagnosticados de estas patologías que realizan sus chequeos de control de las mismas en las áreas de consulta externa durante el año 2013, y se tomó como muestra a 135 pacientes, 41 con anemia (cohorte expuesta) y 94 sin anemia (cohorte no expuesta).

#### 4.2 ÁREA DE ESTUDIO

Hospital José Carrasco Arteaga (HJCA) de la ciudad de Cuenca.

#### 4.3 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

En correspondencia con los objetivos planteados, se consideraron variables como edad, sexo, índice de masa corporal, tiempo de evolución de la diabetes, patologías concomitantes, complicaciones macro y microvasculares, tratamiento, glicemia basal, presencia de anemia, función renal, valores de hemoglobina glicosilada. (ANEXO N° 1)

#### 4.4 UNIVERSO Y MUESTRA

Se tomó como universo del estudio a todos los pacientes diagnosticados de DMT2 y ERC que acuden a control en las áreas de consulta externa durante el año 2013, y se tomó como una muestra a 135 pacientes; la proporción de

expuestos y no expuestos fue de alrededor de 1:2, es decir, se contó con 41pacientes con anemia y 94sin anemia. Cada miembro del grupo de cohorte expuestacontócon alrededor 2 miembros del grupo de cohorte no expuesta con similares características de edad, sexo, IMC, patología concomitante, control glicémico y tratamiento, diferenciándoseen la presencia o ausencia de anemia al momento.

## **4.5 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN**

### **4.5.1 Inclusión grupo casos**

- Paciente mayor de 18 años.
- Paciente con diagnóstico de DMT2 y ERC que acude a consulta externa del HJCA de la ciudad de Cuenca en el año 2013.
- Pacientes con anemia confirmada por laboratorio, hemoglobina <12 g/dL en mujeres y <13g/dL en varones.

### **4.5.2 Inclusión grupo controles**

- Paciente mayor de 18 años.
- Paciente con diagnóstico de DMT2 y ERC que acude a consulta externa del HJCA en la ciudad de Cuenca en el año 2013.
- Pacientes con hemoglobina  $\geq 12$  g/dL en mujeres y  $\geq 13$ g/dL en varones

### **4.5.3 Exclusión**

- Pacientes con complicaciones agudas de la diabetes mellitus (coma hiperosmolar, coma cetoacidótico, hipoglicemia) al momento de su valoración en consulta externa.
- Pacientes en estado de gestación y con DMT 2.
- Pacientes con transfusión reciente, en los últimos 3 meses.
- Pacientes con anemia hemolítica o hemoglobinopatías.
- Pacientes con hemorragia aguda en los últimos 3 meses o hemorragia crónica a través del tracto gastrointestinal o genitourinario en los últimos 3 meses.
- Pacientes que ingieren ácido acetil salicílico en dosis mayores a 4g/día





- Pacientes alcohólicos, consumidores de opiáceos u otras drogas de abuso.

#### **4.6 PROCESO DE RECOLECCIÓN**

El proceso de recolección de datos se siguió los siguientes pasos:

- Elaboración del formulario (ANEXO N° 2) y validación del formulario.
- Identificación de las personas que van a participar en el estudio en base a los pacientes con ERC que acuden a la consulta externa y tengan el diagnóstico de DMT 2
- Información de las características del estudio, sus implicaciones, beneficios y riesgos a los pacientes.
- Aceptación de la participación en el estudio y firma del consentimiento informado (ANEXO N° 3).
- Distribución de los pacientes en 2 grupos, personas con cifras de hemoglobina que indiquen anemia o la ausencia de la misma.
- Llenado de los formularios con los datos proporcionados por los pacientes, su historia clínica digital y el seguimiento que se realiza a cada uno durante 4 meses.
- Revisión e introducción de los datos al ordenador (programa Microsoft Excel 2010, IBM SPSS 20, EpiInfo, Mini Tabv.15).

#### **4.7 PROCEDIMIENTOS Y ASPECTOS ÉTICOS**

- Antes de iniciar el proceso de recolección se solicitó mediante un oficio, la autorización respectiva para la realización del estudio al director del HJCA y al Jefe del servicio de consulta externa, para acceder sin dificultad al sistema de registro y manejo de datos.
- Durante el proceso de realización del estudio, se presentó continuamente los avances al director y asesor de tesis sobre la marcha de la investigación, con el afán de una completa y correcta supervisión.

- Según lo planteado en el estudio se diseñó un formulario (ANEXO N° 2), en el cual se recogió de forma concreta las variables a estudiarse.
- Se obtuvo el consentimiento informado de cada participante en la investigación a través de una entrevista personal, y la entrega, lectura y aceptación con su firma, de un documento previamente revisado y aprobado (ANEXO N° 3). Se les informó los objetivos del estudio, propósitos, beneficios, riesgos potenciales, la duración del estudio, los procedimientos a los que se van a someter, la probabilidad de abandonar el estudio cuando lo consideren necesario y la confidencialidad del manejo de los datos entregados.

#### **4.8 PLAN DE ANÁLISIS DE RESULTADOS**

#### **4.9 MÉTODOS, TÉCNICAS E INSTRUMENTOS**

Para la obtención de los datos se revisó y recolectó la información necesaria a partir de la entrevista con el paciente y su historia clínica digital (sistema informática de registro y manejo de datos del hospital), en base a los cuales, se llenó un formulario diseñado y validado previamente.

#### **4.10 PLAN DE TABULACIÓN Y ANÁLISIS**

Una vez recolectados los datos se procedió a la codificación de los resultados formulados de modo que las alternativas para el análisis permitan una fácil comprensión de las diferencias en las mediciones de hemoglobina glicosilada tanto para el grupo de cohorte expuesta como para el grupo de cohorte no expuesta.

Para ello se clasificó cada categoría en función del sexo, edad, índice de masa corporal, tiempo de evolución de la diabetes, patología concomitante, las complicaciones, tratamiento recibido, mediciones de hemoglobina glicosilada, indicadores de función renal y presencia o ausencia de anemia



a través de la cual se determinó la pertenencia al grupo cohorte expuesta o no expuesta.

Se presentó en tablas que posean variables cuantitativas (edad, IMC, HbA1c, creatinina, glicemia), y variables cualitativas (sexo, complicaciones, patologías concomitantes, tratamiento).

Para este propósito se utilizaron los programas IBM SPSS 20, Microsoft Excel 2010 y Mini Tab 15, en la presentación de los datos se emplearon cuadros y gráficos en correspondencia con el tipo de variable y asociaciones que se realizaron. A continuación se detalla la forma en la que se cuadró y examinó las variables:

**Tabla 4** Tabla basal de pacientes diabéticos con enfermedad renal crónica según variables de estudio. Hospital José Carrasco Arteaga. Cuenca 2013

	<b>Muestra (N=135)</b>
Edad (años)	$\bar{x}$ y DS
Sexo (masculino/femenino)	Nº/ Nº
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	$\bar{x}$ y DS
Tiempo diagnóstico (años)	$\bar{x}$ y DS
Tabaquismo	Nº y %
HTA	Nº y %
Dislipidemia	Nº y %
Obesidad	Nº y %
Otra comorbilidad	Nº y %
Nefropatía	Nº y %
Neuropatía	Nº y %
Retinopatía	Nº y %
Cardiopatía isquémica	Nº y %
Falla cardíaca	Nº y %
Enfermedad cerebrovascular	Nº y %
Enfermedad arterial periférica	Nº y %
Antidiabéticos orales	Nº y %
Insulina	Nº y %
Antihipertensivos	Nº y %
Hipolipemiantes	Nº y %
Eritropoyetina	Nº y %
Vitaminas	Nº y %
Hb (g/dl)	$\bar{x}$ y DS
Hto (%)	$\bar{x}$ y DS
Hb glicosilada (%)	$\bar{x}$ y DS
Glicemia (mg/dl)	$\bar{x}$ y DS
Albúmina (g/dl)	$\bar{x}$ y DS
Triglicéridos (mg/dl)	$\bar{x}$ y DS
Urea (mg/dl)	$\bar{x}$ y DS
Creatinina (mg/dl)	$\bar{x}$ y DS
Clearance creatinina (ml/h/1,73m <sup>2</sup> )	$\bar{x}$ y DS
Estadio de Fallo Renal (mediana)	Nº y %
Anemia	Nº y %

En dependencia del tipo de variable con el propósito de resumir la información se trabajó en el caso de las variables cuantitativas con la media



aritmética ( $\bar{x}$ ) y la desviación estándar (DS), y para variables cualitativas con frecuencias ( $N^0$ ) y porcentajes (%).

Para el cálculo del valor de p se trabajó con diferencia de proporciones, mediante la prueba de Chi cuadrado ( $\chi^2$ ) en las variables cualitativas, o mediante la prueba T en las variables cuantitativas, se consideró significativo un valor obtenido menor a 0,05.

**Tabla 5. Tabla basal de pacientes diabéticos con enfermedad renal crónica según variables de estudio y pertenencia a grupo expuesto y no expuesto. Hospital José Carrasco Arteaga. Cuenca 2013**

	<b>Expuestos</b>	<b>No expuestos</b>	<b>P Valor (&lt; 0,05)</b>
<b>Edad (años)</b>	$\bar{x}$ y DS	$\bar{x}$ y DS	
<b>Sexo (masculino/femenino)</b>	Nº/Nº	Nº/Nº	
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	$\bar{x}$ y DS	$\bar{x}$ y DS	
<b>Tiempo diagnóstico (años)</b>	$\bar{x}$ y DS	$\bar{x}$ y DS	
<b>Tabaquismo</b>	Nº y %	Nº y %	
<b>HTA</b>	Nº y %	Nº y %	
<b>Dislipidemia</b>	Nº y %	Nº y %	
<b>Obesidad</b>	Nº y %	Nº y %	
<b>Nefropatía</b>	Nº y %	Nº y %	
<b>Neuropatía</b>	Nº y %	Nº y %	
<b>Retinopatía</b>	Nº y %	Nº y %	
<b>Cardiopatía isquémica</b>	Nº y %	Nº y %	
<b>Falla cardíaca</b>	Nº y %	Nº y %	
<b>Enfermedad cerebrovascular</b>	Nº y %	Nº y %	
<b>Enfermedad arterial periférica</b>	Nº y %	Nº y %	
<b>Antidiabéticos orales</b>	Nº y %	Nº y %	
<b>Insulina</b>	Nº y %	Nº y %	
<b>Antihipertensivos</b>	Nº y %	Nº y %	
<b>Hipolipemiantes</b>	Nº y %	Nº y %	
<b>Eritropoyetina</b>	Nº y %	Nº y %	
<b>Vitaminas</b>	Nº y %	Nº y %	
<b>Hb (g/dl)</b>	$\bar{x}$ y DS	$\bar{x}$ y DS	
<b>Hto (%)</b>	$\bar{x}$ y DS	$\bar{x}$ y DS	
<b>Hb glicosilada (%)</b>	$\bar{x}$ y DS	$\bar{x}$ y DS	
<b>Glicemia (mg/dl)</b>	$\bar{x}$ y DS	$\bar{x}$ y DS	
<b>Albumina (g/dl)</b>	$\bar{x}$ y DS	$\bar{x}$ y DS	
<b>Triglicéridos (mg/dl)</b>	$\bar{x}$ y DS	$\bar{x}$ y DS	
<b>Urea (mg/dl)</b>	$\bar{x}$ y DS	$\bar{x}$ y DS	
<b>Creatinina (mg/dl)</b>	$\bar{x}$ y DS	$\bar{x}$ y DS	
<b>Clearance creatinina (ml/h/1,73m<sup>2</sup>)</b>	$\bar{x}$ y DS	$\bar{x}$ y DS	
<b>Estadio de nefropatía</b>	Mediana	Mediana	

Se cruzó las variables principales, anemia y hemoglobina glicosilada, y se procedió al análisis estadístico del RIESGO RELATIVO (RR), Intervalo del Confianza y valor de p, considerando la tabla de 2x2 así:

**Tabla 6. Tabla de resultados, comparación entre cohorte expuesta y no expuesta**

Anemia	Nivel de HbA1c	Nivel de HbA1c	Total
Si	A	B	A + B
No	C	D	C + D
Total	A + C	B + D	A + B + C + D

## CAPITULO V

## 5. RESULTADOS

## 5.1 CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA

Tabla 7. Tabla basal de pacientes diabéticos con enfermedad renal crónica según variables de estudio. Hospital José Carrasco Arteaga. Cuenca 2013

Variable	Muestra (N=135)
Edad (años)	66,9 ( $\pm 12,1$ )
Sexo (masculino/femenino)	63/72
IMC ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	28,4 ( $\pm 5,9$ )
Tiempo diagnóstico (años)	16,0 ( $\pm 11,5$ )
Tabaquismo	17 (12,6%)
HTA	127 (94,1%)
Dislipidemia	97 (71,9%)
Obesidad	53 (38,5%)
Otra comorbilidad	49 (36,3%)
Nefropatía	135 (100%)
Neuropatía	22 (16,3%)
Retinopatía	41 (30,4%)
Cardiopatía isquémica	18 (13,3%)
Falla cardiaca	3 (2,2%)
Enfermedad cerebrovascular	7 (5,2%)
Enfermedad arterial periférica	9 (6,7%)
Antidiabéticos orales	75 (55,6%)
Insulina	76 (56,3%)
Antihipertensivos	49 (36,3%)
Hipolipemiantes	22 (16,3%)
Eritropoyetina	18 (13,3%)
Vitaminas	5 (3,7%)
Hb (g/dl)	13,6 ( $\pm 2,6$ )
Hto (%)	41,2 ( $\pm 7,4$ )
Hb glicosilada (%)	8,3 ( $\pm 2,2$ )
Glicemia (mg/dl)	163,5 ( $\pm 79,1$ )
Albumina (g/dl)	4,2 ( $\pm 0,6$ )
Triglicéridos (mg/dl)	190,7 ( $\pm 100,5$ )
Urea (mg/dl)	84,0 ( $\pm 64,1$ )
Creatinina (mg/dl)	3,5 ( $\pm 10,3$ )
Clearance creatinina ( $\text{ml}/\text{h}/1,73\text{m}^2$ )	41,1 ( $\pm 24,6$ )
Estadio de Fallo Renal (mediana)	3
Anemia	41 (30,4%)

FUENTE: Base de Datos

ELABORACIÓN: Las autoras



Se incluyeron 135 pacientes con enfermedad renal crónica en el estudio, con una edad promedio de 66,9 años, el 43,3% eran hombres, una media de 28,4 Kg/m<sup>2</sup> de IMC, la principal comorbilidad fue la hipertensión arterial, con una frecuencia del 94,1%; entre las complicaciones, se observó con mayor frecuencia a la retinopatía diabética, que se presentó en el 36,3% de los individuos del estudio, (sin tomar en cuenta a la nefropatía, por las características de la población estudiada); y más de la mitad de las personas toman antidiabéticos orales y/o insulina como mediación de base. La función renal según el clearance de creatinina se mostró alrededor de los 41,1ml/Kg/1,73m<sup>2</sup>, correspondiente a un estadio III del fallo renal crónico.

El valor medio de la hemoglobina resultó en 13,6 g/dl y del hematocrito fue de 41,2%. Un 30,4% de los pacientes presentaron anemia el momento del estudio (Hb < 12g/dl en mujeres o Hb < 13 g/dl en los hombres).

Los valores de hemoglobina glicosilada en las personas incluidas en el estudio promediaron el 8.3%.

## **5.2 DISTRIBUCIÓN DE LAS COHORTESPOR VARIABLES**

Se analizaron 135 pacientes, 41 con valores de anemia (cohorte expuesta), la media de edad en los pacientes con anemia fue de 65,1 años y en pacientes sin anemia de 67,8 años.

El 43,9% de los expuestos eran varones, en tanto que en el grupo no expuesto lo eran el 24,2%, sin que existiese diferencia significativa entre los dos grupos observados; en el mismo sentido y como se expresa en la tabla basal no existió diferencia significativa entre grupo de expuesto y no expuesto en la mayoría de las variables analizadas, con respecto a edad, índice de masa corporal, comorbilidad, algunas complicaciones (retinopatía, cardiopatía isquémica, enfermedad vascular periférica), uso de insulina, antidiabéticos, y niveles de triglicéridos.



Sin embargo se aprecia diferencia estadísticamente significativa con respecto a la presencia de algunas complicaciones, como la neuropatía, el fallo cardiaco y el evento cerebro vascular isquémico, con valores más elevados en los pacientes con anemia ( $p < 0,05$ ), así también los pacientes con anemia reciben más frecuentemente eritropoyetina dentro de su manejo terapéutico ( $p = 0,013$ ).

Además en los resultados concernientes a los valores de hemoglobina y hematocrito, las diferencias observadas son estadísticamente significativas ( $p = 0,000$  en los dos casos), con una tendencia a valores más bajos en el grupo con anemia, con una media de hemoglobina de 10,6 g/dl y de hematocrito de 33,1%, en contraste con el grupo sin anemia, donde la media de hemoglobina fue de 14,8 g/dl y del hematocrito de 44,8 %.

También existió diferencia estadísticamente significativa en la variable hemoglobina glicosilada ( $p = 0,000$ ) con una media más baja en los pacientes con anemia del 7,4% respecto al grupo sin anemia, 8,7%. Variable a analizarse con mayor detalle en un posterior acápite.

Y por último, se observó diferencias significativas también en los valores de albúmina, urea y clearance de creatinina ( $p < 0,05$ ), con una tendencia a que el grupo con anemia presente valores más bajos de la proteína sérica y la función renal.

**Tabla 8. Tabla basal de pacientes diabéticos con enfermedad renal crónica según variables de estudio y pertenencia a de expuestos y no expuestos. Hospital José Carrasco Arteaga. Cuenca 2013**

	Con anemia (N =41)	Sin anemia (N=94)	Diferencia	P Valor
Edad (años)	65,1 (±15,6)	67,8 (±10,2)	2,70	0,316
Sexo (masculino/femenino)	18/23	23/49	0,04	0,671
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27,4 (±4,9)	28,9 (±6,3)	1,50	0,148
Tiempo diagnóstico (años)	18,5 (±10,6)	15,4 (±11,8)	2,90	0,134
Tabaquismo	4 (9,8%)	13(13,8%)	4	0,512
HTA	39 (95,1%)	88 (93,6%)	1,5	0,773
Dislipidemia	29 (70,7%)	68 (72,3%)	1,6	0,713
Obesidad	13 (31,7%)	39 (41,5%)	9,8	0,868
Nefropatía	41 (100%)	94 (100%)	----	----
Neuropatía	14 (34,1%)	8 (8,5%)	29,4	0,000*
Retinopatía	16 (39,0%)	25 (26,6%)	12,6	0,149
Cardiopatía isquémica	7 (17,1%)	11 (11,7%)	5,4	0,399
Falla cardiaca	3 (7,3%)	0 (0%)	7,3	0,008*
Enfermedad cerebrovascular	5 (12,2%)	2 (2,1%)	10,1	0,015*
Enfermedad arterial periférica	4 (9,8%)	5 (5,3%)	4,5	0,242
Antidiabéticos orales	20 (48,8%)	55 (58,5%)	9,7	0,295
Insulina	27 (65,9%)	49 (52,1%)	13,8	0,139
Antihipertensivos	15 (36,6%)	34 (36,2%)	0,4	0,963
Hipolipemiantes	9 (22%)	13 (13,8%)	8,2	0,240
Eritropoyetina	10 (24,4%)	8 (8,5%)	15,9	0,013*
Vitaminas	3 (7,3%)	2 (2,1%)	5,2	0,142
Hb (g/dl)	10,6 (±1,4)	14,8 (±1,9)	3,6	0,000*
Hto (%)	33,1 (±4,7)	44,8 (±5,3)	11,7	0,000*
Hb glicosilada (%)	7,4 (±1,7)	8,7 (±2,3)	1,3	0,000*
Glicemia (mg/dl)	170,1 (±112,2)	160,6 (±59,9)	9,5	0,611
Albumina (g/dl)	3,9 (±0,7)	4,4 (±0,4)	0,5	0,000*
Triglicéridos (mg/dl)	183,9 (±112,6)	193,7 (±95,3)	9,8	0,627
Urea (mg/dl)	109,3 (±62,2)	73,0 (±62,0)	46,3	0,003*
Creatinina (mg/dl)	3,4 (±2,6)	3,5 (±12,2)	0,1	0,939
Clearance creatinina (ml/h/1,73m <sup>2</sup> )	28,1 (±18,7)	46,8 (±2486)	14,7	0,003*

\* EXISTE DIFERENCIA ESTADISTICAMENTE SIGNIFICATIVA

**FUENTE:** Base de Datos

**ELABORACIÓN:** Las autoras

### 5.3 ANEMIA Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

**Tabla 9. Distribución de los pacientes diabéticos con enfermedad renal crónica según estadio de la función renal, anemia y valores de hemoglobina. Hospital José Carrasco Arteaga. Cuenca 2013**

Estadio de Función Renal	Anemia	Hemoglobina (g/dl)	P Valor
Estadio I	1 (14,3%)	14,43 ( $\pm$ 2,36)	0,000*
Estadio II	1 (4,8%)	15,25 ( $\pm$ 1,61)	
Estadio III	16 (26,7%)	13,84 ( $\pm$ 2,75)	
Estadio IV	13 (44,8%)	12,52 ( $\pm$ 1,84)	
Estadio V	10(55,6%)	12,00 ( $\pm$ 2,73)	
<b>Total</b>	<b>41(30,4%)</b>	<b>13,6 (<math>\pm</math>2,6)</b>	

\* EXISTE DIFERENCIA ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVA

**FUENTE:** Base de Datos

**ELABORACIÓN:** Las autoras

A medida que progresa el deterioro de la función renal aumenta la proporción de pacientes con anemia, de cifras cercanas a un 14% en los estadios iniciales se eleva a un 44 - 55% en los estadios finales, 4 y 5, de igual manera los valores medios de la hemoglobina descienden paulatinamente conforme progresa la enfermedad renal, desde valores de 14,42 g/dl en el estadio I hasta valores de 12,0 g/dl en estadio V. Las diferencias observadas son estadísticamente significativas (p 0,000).

#### 5.4 RELACIÓN ENTRE ANEMIA Y HEMOGLOBINA GLICOSILADA

**Tabla 10. Tabla de resultados, comparación entre grupo expuesto y no expuesto de acuerdo a valores de hemoglobina glicosilada, riesgo relativo, intervalos de confianza y valor de p**

Hb A1c	Con Anemia	Sin Anemia	TOTAL	RR	IC 95%	P Valor
<5%	3 (7,32%)	1 (1,06%)	4	6,88	0,73-64,2	0,0906
<6%	8 (19,51%)	7 (7,45%)	15	2,62	1,02-6,73	0,0459*
<7%	18 (43,90%)	25 (26,60%)	43	1,65	1,02-2,67	0,0416*
<8%	27 (65,85%)	41 (43,62%)	68	1,51	1,10-2,08	0,0112*
<9%	33 (80,49%)	54 (57,45%)	87	1,28	1,11-1,76	0,0041*
<10%	37 (90,24%)	64 (68,09%)	101	1,33	1,12-1,57	0,0013*
<11%	40 (97,56%)	73 (77,66%)	113	1,26	1,12-1,41	0,0002*
<12%	41 (100%)	84 (89,36%)	125	1,11	1,03-1,76	0,0085*
<13%	41 (100%)	90 (95,74%)	131	1,04	0,98-1,10	0,1991
<14%	41 (100%)	93 (98,94%)	134	1,003	0,96-1,05	0,8536
<15%	41 (100%)	94 (100%)	135	0,99	0,96-1,03	0,7174
<b>TOTAL</b>	<b>41</b>	<b>94</b>	<b>135</b>			

\* EXISTE DIFERENCIA ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVA

**FUENTE:** Base de Datos

**ELABORACIÓN:** Las autoras

Como se aprecia en la tabla final de resultados, el grupo de pacientes con anemia mantienen la tendencia anteriormente mencionada, de mostrar valores más bajos de hemoglobina glicosilada en comparación con los pacientes sin anemia. Ejemplo: un 90,24% de los pacientes con anemia presentan valores de hemoglobina glicosilada menores a 10% en contraparte de un 68,09% de los pacientes sin anemia que están bajo este nivel. Estas diferencias se mantienen progresivamente hasta llegar a niveles más altos donde tales desigualdades se hacen menos evidentes.



Analizando lo observado mediante el RIESGO RELATIVO, se determina que dentro de los márgenes de valores del 5% al 12% de hemoglobina glicosilada, hay una asociación causal entre la presencia de anemia y un valor de hemoglobina glicosilada más baja, el intervalo de confianza para dicho RR confirma el resultado y la diferencia entre los dos grupos es estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ).

Para valores por debajo de 5% o por encima del 12%, no hay relación estadística significativa en las diferencias observadas ( $p > 0,05$ ).

## DISCUSIÓN

En el presente estudio se observó que la prevalencia de anemia fue del 30,4% y que conforme progresa el deterioro de la función renal aumenta la proporción de pacientes con anemia, de igual manera los valores medios de la hemoglobina descienden paulatinamente mientras progresa la enfermedad renal. Las diferencias observadas fueron estadísticamente significativas ( $p < 0,000$ ). En estudios realizados en otros lugares se encuentra una relación muy similar:

- En un estudio del Reino Unido del 2008 publicado en la revista *Diabetic Medicine* constatan que la prevalencia de anemia aumenta progresivamente con el empeoramiento de la ERC. Las personas con ERC estadio 3 representaron el mayor número de personas con anemia, un 18%. La relación entre la hemoglobina y el filtrado glomerular se hizo aproximadamente lineal por debajo de una TFG de  $83 \text{ ml/min/1.73m}^2$ , en donde, por cada  $1 \text{ ml/min/1.73 m}^2$  de caída de la TFG, hubo un  $0,4$  ( $0,3$  a  $0,5$ ) g/l de caída en la hemoglobina. (39)
- En otro estudio realizado a 15625 individuos de los Estados Unidos y publicado en la revista *Internal Medicine* en el 2002 encuentran que una función renal inferior se asoció con un nivel de hemoglobina inferior, y una mayor prevalencia y severidad de la anemia cuando la TFG es menor de  $60 \text{ ml / min por } 1,73\text{m}^2$ . El nivel de hemoglobina entre los hombres (las mujeres) se redujo de  $14,9$  ( $13,5$ ) g/dl en un estadio III de fallo renal a  $13,8$  ( $12,2$ ) g/dl estadio IV, y hasta  $12,0$  ( $10,3$ ) g/dl en un estadio V. La prevalencia de anemia se incrementó de un 1% en estadio III de fallo renal, a un 9% en el estadio IV, e incluso un 33% en los hombres y al 67% en las mujeres en el estadio IV. (40)
- Otro estudio en Estados Unidos publicado en la revista *American Journal of Kidney Disease* en el año 2008, encuentra los siguientes resultados Al inicio del estudio, el 12% de los pacientes tenían anemia, y un adicional de 13% desarrolló anemia durante el seguimiento. Los niveles globales de Hb se redujo en  $-0,07 \pm 0,01 \text{ g/dl/ año}$ , lo que sugiere que la anemia es el punto final de un proceso que comienza más de 10 años antes con

la iniciación de daño vascular. Los mayores descensos de los niveles de Hb se observaron en pacientes con microalbuminuria, insuficiencia renal, o enfermedad macrovascular establecida al inicio del estudio (todos  $P < 0,01$ ). En los pacientes con la enfermedad microvascular, disminuye los niveles de Hb conforme la disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG). (41)

Cuando se comparó el grupo con anemia (expuestos) con el grupo de sin anemia (no expuestos) se evidenció diferencias estadísticamente significativas con respecto a complicaciones como: la neuropatía, el fallo cardíaco y el evento cerebro vascular isquémico, con valores más elevados de estas complicaciones en los pacientes con anemia ( $p < 0,05$ ), así también el paciente con anemia recibe más frecuentemente eritropoyetina dentro de su tratamiento, hecho ya conocido, dentro del manejo de la anemia en el paciente con fallo renal ( $p 0,013$ ). Otra diferencia observada fue que el paciente con anemia tiende a presentar valores más bajos en la albúmina sérica.

El propósito primordial del estudio era medir la relación entre la anemia y los valores de hemoglobina glicosilada, entonces en lo concerniente a los valores de hemoglobina glicosilada, las diferencias observadas entre los dos grupos fueron estadísticamente significativas ( $p 0,000$ ), con valores más bajos en el grupo con anemia, con una media de HbA1c de 7,4 % en contraste con el grupo sin anemia, en donde la media de HbA1c fue de 8,7%, se evidencia claramente una tendencia que cuando la hemoglobina en sangre desciende tiende a descender también los valores de hemoglobina glicosilada.

Analizando estos resultados en la tabla tetracórica y cruzando las variables anemia con valores la hemoglobina glicosilada se encontró que a más de la relación estadística significativa ya establecida, existe también una relación de causa efecto, los pacientes con anemia presentan más frecuentemente valores de Hb glicosilada menores respecto a los pacientes que no tienen anemia ( $RR > 1$ , IC 1,02-6,73,  $p < 0,05$ ), para resultados que estén entre el 5% y 12% de la hemoglobina glicosilada. Por lo tanto en los pacientes con



anemia la validez de la prueba de la hemoglobina glicosilada, utilizada para vigilar el control de la diabetes mellitus, podría estar disminuida.

Estos resultados indirectamente se correlacionan con otras investigaciones en donde se analiza la relación entre los valores de hemoglobina glicosilada y la presencia de anemia:

- En un estudio de realizado a 8296 individuos en Estados Unidos y publicado en la revista médica Journal of Diabetes en el año 2011 se encontró que la prevalencia de Hb baja (anemia) fue del 5,5%. Hubo una correlación positiva significativa entre la concentración de hemoglobina y concentraciones de HbA1c después de ajustar por edad, sexo y raza o etnia, con HbA1c pasando de una media de 5,28% entre los participantes con Hb < 10 g/dl a 5,72% entre los participantes con Hb  $\geq$  17 g/dl. Igual que en nuestro estudio, mientras más bajo los valores de hemoglobina hay una tendencia a bajar también los de la hemoglobina glicosilada. (9)
- Otra investigación realizada en pacientes de Korea del Sur y publicado en la revista Annals of Laboratory Medicine en el años 2012 encuentran que el nivel basal medio de la HbA1c en los pacientes anémicos (4,6%) fue significativamente menor que en el grupo control (5,5%,  $p < 0,05$ ). Un aumento significativo se observó en los niveles de HbA1c absolutos de los pacientes a los 2 meses después del tratamiento (0,29 g/dl vs 0,73 g/dl,  $p < 0,01$ ).Hubo una diferencia significativa entre los valores basales de los pacientes y los controles (0,29 g / dl vs 0,74 g / dl,  $p < 0,01$ ). Claramente hay una relación entre valores bajos de hemoglobina y resultados más bajos en la prueba de hemoglobina glicosilada. (8)
- Y por último, en otro estudio realizado pacientes del Hospital Kyung HeeUniversity Medical Center de Korea y publicado en la revista Diabetes and Metabolism Journal en el año 2013, entre otros resultados, encontraron que la especificidad de la HbA1c para el diagnóstico de la diabetes mellitus fue significativamente menor en el subgrupo con anemia respecto al grupo sin anemia. ( $p < 0,05$ ). Limitando por ende también la utilidad de la prueba cuando un paciente tiene anemia. (42)

## CONCLUSIONES

- La frecuencia de anemia en los pacientes con diabetes mellitus y enfermedad renal crónica fue del 30,4%. Mientras más progresó la gravedad del fallo renal, mayor fue la proporción de la anemia, de un 14,3% de frecuencia en el estadio I a un 55,6% de frecuencia en el estadio V.
- El valor medio de la hemoglobina glicosilada fue del 8,3 % en el total de individuos incluidos en el estudio, en tanto que en el grupo con anemia fue del 7,4%, y en el grupo sin anemia resulto del 8,7%, diferencia que resultó estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ), además de establecerse también una relación de causa efecto, los pacientes con anemia presentan con mayor probabilidad valores de Hb glicosilada menores respecto a los pacientes sin anemia ( $RR > 1$ , IC 1,02-6,73,  $p < 0,05$ ). La validez de la prueba de la hemoglobina glicosilada, utilizada para vigilar el control de la diabetes mellitus y con nefropatía diabética, puede estar disminuida si un paciente presenta anemia.
- Las complicaciones relacionadas con la diabetes mellitus como la neuropatía, el fallo cardiaco y el evento cerebro vascular isquémico se observaron con más frecuencia en los pacientes con anemia.
- La eritropoyetina se administra con más frecuencia en los pacientes que tienen anemia de base.
- Los valores medios de albúmina son estadísticamente menores en los pacientes con anemia respecto a los pacientes sin anemia.



## RECOMENDACIONES

- Ante la evidencia demostrada con el presente estudio, se sugiere que la prueba de hemoglobina glicosilada no se debería emplear como criterio control en el paciente con enfermedad renal crónica, diabetes mellitus tipo 2 y anemia.
- El hospital debería gestionar el uso de pruebas cuyos resultados no se afecten con anemia como la albúmina glicosilada o la prueba de la fructosamina.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Rodríguez A, Rodríguez R. Insuficiencia renal crónica en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 en un área de salud. MEDISAN 2009; 13 (6). Disponible en [http://www.bvs.sld.cu/revistas/san/vol13\\_6\\_09/san08609.htm](http://www.bvs.sld.cu/revistas/san/vol13_6_09/san08609.htm). [Acceso en septiembre 2012].
- 2) George FC. Enfermedades del metabolismo de los hidratos de carbono. Diabetes mellitus. En: Cecil. Tratado de medicina interna. 20 ed. México, DF: Mc Graw Hill Interamericana, 2009; t 2: 2365 -88.
- 3) Ilker M, Solak Y, Covic A, Goldsmith D, Kanbay M. Renal Anemia of Inflammation: The name is Self Explanatory. BloodPurif 2011; 32 (3). [Acceso en octubre 2012].
- 4) Zheng CM, Ma WY, Wu CC, Lu KC. Glycatedalbumin in diabetic patients with chronic kidney disease. ClinChimActa 2012; 413 (19): 1555-1561.
- 5) Instituto Nacional de Estadísticas y Censos – INEC (página oficial de internet). Quito: INEC. Año 2012 [Acceso 30 de diciembre del 2012]. Estadísticas anuales de Defunciones. Disponible en <http://www.inec.gob.ec/estadisticas>
- 6) Guzman K. Prevalencia y Factores Asociados a Enfermedad Renal Crónica: Hospital José Carrasco Arteaga [tesis previa a la obtención del título de especialista en Medicina Interna]. Cuenca: 2012
- 7) Al-Khoury S, Afzali B, Shah N, Covic A, Thomas S, Goldsmith D. Anaemia in diabetic patients with chronic kidney disease--prevalence and predictors. Diabetologia [revista en Internet] 2006 [acceso 30 de diciembre de 2012]; 49: [6]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-006-0254-z>
- 8) Sinha N, Mishra T, Singh T, Gupta N. Effect of Iron Deficiency Anemia on Hemoglobin A1C Levels. Annals of Laboratory Medicine [revista en Internet] 2012 [acceso 30 de diciembre de 2012]; 32: [17-22]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3343/alm.2012.32.1.17>
- 9) Ford ES, Cowie C, Li C, Handelsman Y, Bloomgarden Z. Iron-deficiency anemia, non-iron-deficiency anemia and HbA1c among adults in the US. J Diabetes [revista en Internet] 2011 [acceso 17 de enero de 2012]; 3(1): [67-73]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1753-0407.2010.00100.x>

- 10) Mora F, Herrera J. Prevalencia de la Enfermedad Renal Crónica Estadio 5 en el Azuay. Informe 2011. Cuenca : Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social, 2011.
- 11) Buse John, Kenneth S, Polonsky, Burant C. Diabetes Mellitus tipo 2. En: Reverter J, editor. Williams Tratado de Endocrinología. 10ª ed. Madrid: Elsevier; 2004. p. 1537- 1540
- 12) Longo D, Kasper J, Dennis L, Jameson L, Fauci A, Hauster S et al. Diabetes Mellitus. En: Jameson J, editor. Harrison. Principios de Medicina Interna. 17ª ed. México DF: McGraw-Hill; 2009. p. 2275-2280
- 13) ADA, American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes [revista en Internet] 2012 [acceso 19 de enero de 2012]; 35 [S11]. Disponible en:  
[http://care.diabetesjournals.org/content/35/Supplement\\_1/S11.full.pdf+html](http://care.diabetesjournals.org/content/35/Supplement_1/S11.full.pdf+html)
- 14) ALAD, Asociación Latinoamericana de Diabetes. Guías ALAD de diagnóstico, control y tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con Medicina Basada en la Evidencia. [publicación en internet]. Bogota; ALAD; 2013. [acceso 05 de Enero del 2014]. Disponible en: [http://issuu.com/alad-diabetes/docs/guias\\_alad\\_2013?e=3438350/5608514](http://issuu.com/alad-diabetes/docs/guias_alad_2013?e=3438350/5608514)
- 15) Rozman C, Cardellach F. Diabetes Mellitus. En, Rozman C, director. Farreras – Rozman. Medicina Interna. 16ª ed. Barcelona: Elsevier; 2008. p. 1955-1963
- 16) K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. Am J Kidney Dis 39 (suppl 1): S1-266, 2002.
- 17) Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al: National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Ann InternMed 139: 137-147, 2003.
- 18) Keane WF, Eknoyan G: Proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, elimination (PARADE): a position paper of the National Kidney Foundation. Am J Kidney Dis 33: 1004-1010, 1999.
- 19) Fernandez-Fresnedo G, De Francisco ALM, Rodrigo E, Piñera C, Herraes I, Ruiz JC, et al. Insuficiencia renal "oculta" por valoración de la función renal mediante la creatinina sérica. Nefrología. 2002; 22: 144-51.



- 20) Molina A, Simal F, Martín JC, Bellido J, Ardúa D, Mena FJ et al. Prevalencia de la enfermedad renal crónica leve y moderada en la población general. Estudio Hortegea. *Nefrología* 2004; 4: 329-337.
- 21) Murray RB, Granner DK; Rodwell VW. Harper. *Bioquímica Ilustrada*. 17ª. Edición. México. Manual Moderno. 2007.
- 22) Henry JB. *El laboratorio en el diagnóstico clínico*. 20ª. Edición. México. Editorial Marban. 2005.
- 23) Vasudevan DM, Sreekumari S, Valdyanathan K. *Texto de Bioquímica*. 6ª. Edición. Barcelona. JaypeHighlights Medical Publishers. 2011
- 24) Müller-Esterl W. *Bioquímica, Fundamentos para Medicina y Ciencias de la Vida*. 1ª. Edición. Barcelona. Editorial Reverte. 2008.
- 25) National Glycohemoglobin Standardization Program. List of NGSP Certified Methods. [Sitio en Internet]. Disponible en: <http://www.ngsp.org/docs/methods.pdf>. Acceso en Noviembre del 2012.
- 26) Miller WG, Bruns DE, Hortin GL, et al. Current issues in measurement and reporting of urinary albumin excretion. *ClinChem* 2009; 55:24
- 27) National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:S1.
- 28) Hsu CY, Ordoñez JD, Chertow GM, et al. The risk of acute renal failure in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008; 74:101.
- 29) Matsushita K, Selvin E, Bash LD, et al. Risk implications of the new CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation compared with the MDRD Study equation for estimated GFR: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Kidney Dis* 2010; 55:648.
- 30) Campuzano-Maya G, Latorre-Sierra G. La Hb A<sub>1c</sub> en el diagnóstico y en el manejo de la diabetes. *Medicina y Laboratorio* 2010, 16 (5):211-241.
- 31) Álvarez E, González T, Cabrera E, Conesa A, Parlá J, González E. Algunos aspectos de actualidad sobre la hemoglobina glicosilada y sus aplicaciones. *Rev Cubana Endocrinol* 2009, 20 (3): 141-151.
- 32) No Autor Listed. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of the diabetes *Care* 2009. 32: 1327-1334.



- 33) Standards of Medical Care in Diabetes-2010. *Diabetes care* 2010. 33 Suppl 1 : S11-61
- 34) Pérez I, Rodríguez FL, Díaz EJ, Cabrera R. Mitos y realidades de la hemoglobina glicosilada. *Med Int Mex.* 2009. 25(3):202-209
- 35) Fishbane S. Nissenson AR. Anemia management in Chronic Kidney Disease. *Kidney IntSuppl* 2010; 10 (117): S3-9.
- 36) Rodríguez, R. Anemia NaDoença Renal Crónica. *Acta Med Port* 2011; 24 (3): 869-874.
- 37) Stepánkova S. Anemia and chronic kidney failure. *Vnitr Lek* 2011; 57 (7-8): 631-634
- 38) Phrommintikul A, Haas S, Elsik M. Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 369(4): 381-388. Available in [http://www.bvs.sld.cu/revistas/san/vol13\\_6\\_09/](http://www.bvs.sld.cu/revistas/san/vol13_6_09/).
- 39) New, JP, Aung T, Baker P, Yongsheng G, Pylypczuk R, Houghton J et al. The high prevalence of unrecognized anaemia in patients with diabetes and chronic kidney disease: a population-based study. (Publicación en internet). Gran Bretaña: *Diabetic Medicine*; 2008. (acceso 04 de febrero del 2014). Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1464-5491.2008.02424.x/abstract>
- 40) Brad CA, Muntner P, Levin A, Eustace J, Coresh J. Association of Kidney Function With Anemia. The Third National Health and Nutrition Examination Survey (publicación en internet). Estados Unidos: *Internal Medicine*; 2002. [acceso 04 de febrero del 2014]. Disponible en: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=211681>
- 41) Merlin CT. The Epidemiology of Hemoglobin Levels in Patients With Type 2 Diabetes (publicación en internet). Estados Unidos; *American Journal of Kidney Diseases*; 2008. [acceso 04 de febrero del 2014]. Disponible en: [http://www.ajkd.org/article/S0272-6386\(06\)01082-1/abstract](http://www.ajkd.org/article/S0272-6386(06)01082-1/abstract)
- 42) Jung S, Sang Youl R, Hwang J, Sang O, Suk C, Young S, et al. Hemoglobin A1c May Be an Inadequate Diagnostic Tool for Diabetes Mellitus in Anemic Subjects (publicación en internet). Korea; *Diabetes and Metabolism Journal*; 2013. [acceso 04 de febrero del 2014]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3816135/>

## ANEXOS

## ANEXO N° 1 (OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES)

Tabla 11. Operacionalización de las variables

Variable	Definición	Dimensión	Indicador	Escala
<b>Edad</b>	Tiempo desde el nacimiento	-	Nº de años cumplidos	Nº años en valor absoluto
<b>Sexo</b>	Situación orgánica que distingue al macho de la hembra.	-	Condición de ser hombre o mujer	Hombre Mujer
<b>Índice de masa corporal</b>	Medida de asociación entre el peso y la talla	Peso Talla	Masa corporal en Kg  Longitud corporal en m.	< 18,5 Kg/m <sup>2</sup> 18,5 – 24,9 Kg/m <sup>2</sup> 25 – 29,9 Kg/m <sup>2</sup> 30 – 34,9 Kg/m <sup>2</sup> 35 – 39,9 Kg/m <sup>2</sup> > 40 Kg/m <sup>2</sup>
<b>Tiempo de evolución de la diabetes</b>	Tiempo desde el diagnóstico de la enfermedad hasta la actualidad	--	Nº años	Nº años en valor absoluto
<b>Patología concomitante</b>	Diagnósticos previos de alguna enfermedad	Tabaquismo  Hipertensión arterial  Dislipidemia  Obesidad	La dependencia al tabaco provocada, por uno de sus componentes activos, la nicotina.  Elevación sostenida de la presión arterial por encima de 140/90 mm Hg.  HDL < 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres	Con patología concomitante Sin patología concomitante





		Abdominal		
		Otros	Circunferencia abdominal > 102 cm en hombres y >88 cm en mujeres	
			Patología diagnosticada que no se incluye en los anteriores	
<b>Complicaciones micro y macro-vasculares</b>	La afectación aterosclerótica de las arterias, tanto las de grueso calibre, como las pequeñas arteriolas y capilares	Neuropatía diabética	Signos y síntomas producidos por la afectación de los nervios periféricos como consecuencia de la diabetes	Con complicaciones Sin complicaciones
		Retinopatía diabética	Afección ocular secundaria a daño de los vasos sanguíneos de la retina	
		Cardiopatía isquémica	Síntomas y signos asociados al desbalance entre la oferta y la demanda del consumo de oxígeno ventricular.	
		Fallo cardíaco	Signos y síntomas asociados a una perfusión sistémica inadecuada como resultado de la alteración de la función de bombeo cardíaco.	
		Enfermedad vascular cerebral	Síntomas y signos secundarios a la pérdida de funciones	
		Enfermedad		



arterial  
periférica

cerebrales  
producto de la  
interrupción o  
disminución del  
flujo sanguíneo a  
un área del  
cerebro

Síntomas y signos  
asociados a la  
reducción de la  
perfusión de  
tejidos secundario  
al estrechamiento  
de la luz de una  
arteria por una  
placa de ateroma

<b>Tratamiento</b>	Fármaco administrado para modificar la fisiología del cuerpo humano.	Antidiabético oral  Insulina  Antihipertensivo  Hipolipemiantes  Vitaminas  Eritropoyetina  Otros	Fármaco administrado vía oral que disminuye los niveles de glicemia.  Hormona que permite disponer a las células de glucosa  Fármaco que disminuye la tensión arterial  Fármaco con la propiedad de disminuir los lípidos de la sangre  Nutrientes esenciales no sintetizados por el organismo que actúan como catalizadores de los procesos fisiológicos.  Hormona	Antidiabético oral Insulina Antihipertensivos Hipolipemiantes Vitaminas Eritropoyetina Otros
--------------------	--	---	---	--



			glicoproteína que estimula la formación de eritrocitos.  Cualquier otro fármaco que consuma el paciente regularmente y no este descrito anteriormente	
<b>Glicemia basal</b>	Examen de laboratorio que mide la cantidad de glucosa sanguínea del paciente en un ayuno de 8 horas.	-	Nº de mg/dL de glucosa en la sangre	Nº de mg/dL de glucosa en la sangre
<b>Anemia</b>	Concentración baja de hemoglobina en la sangre	--	Reducción de la hemoglobina por debajo de 12g/dl en mujeres y 13g/dl y hombres	Con anemia  Sin anemia
<b>Función renal</b>	Capacidad del riñón para eliminar residuos, concentrar orina y conservar electrolitos en la sangre.	Edad Peso Sexo Creatinina plasmática	Velocidad de Filtrado Glomerular (VFG) por fórmula de Cockcroft-Gault	ERC estadio 1 ERC estadio 2 ERC estadio 3 ERC estadio 4 ERC estadio 5
<b>Hemoglobina glicosilada (HbA1)</b>	Proteína resultado de la unión de la hemoglobina con la glucosa plasmática	--	Porcentaje de la hemoglobina unida a la glucosa	Porcentaje



## ANEXO Nº 2 (FORMULARIO DE RECOLECCIÓN DE DATOS)

UNIVERSIDAD DE CUENCA  
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS  
ESCUELA DE MEDICINA

“Relación entre anemia del paciente con Nefropatía Diabética y la Hemoglobina Glicosilada en el Hospital José Carrasco Arteaga. Cuenca - 2013”

## FORMULARIO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nº: \_\_\_\_\_  
Fecha de recolección: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

<p><b>1) Identificación:</b></p> <p>Nombre Completo: _____</p> <p>Dirección Domicilio: _____</p> <p>Teléfono Domicilio: _____</p> <p>Teléfono Celular: _____</p>	
<p><b>2) Edad:</b></p>	<p><b>3) Sexo:</b> Femenino: _____</p> <p>Masculino: _____</p>
<p><b>4) IMC:</b> ____ Kg/m<sup>2</sup></p> <p>Talla: ____ m</p>	<p><b>5) Años de diagnóstico de DM II:</b></p>
<p><b>6) Patologías concomitantes:</b></p> <p>Sí : _____</p> <p>No: _____</p> <p>Nombre de la(s) patología(s)</p> <p>Tabaquismo</p> <p>Hipertensión Arterial</p> <p>Dislipidemia</p> <p>Obesidad Abdominal</p> <p>Otras:</p> <p>¿Cuál(es)? _____</p> <p>_____</p>	

**7) Complicaciones macro y microvasculares:**

Sí: \_\_\_\_\_

No: \_\_\_\_\_

Nombre de la(s) complicación(es)

Nefropatía

Neuropatía

Retinopatía

Cardiopatía isquémica

Fallo cardíaco

Enfermedad cerebro vascular

Enfermedad arterial periférica

Otras: \_\_\_\_\_ ¿Cuál(es)? \_\_\_\_\_

**8) Tratamiento para la diabetes:**

Antidiabéticos orales (ADO): \_\_\_\_\_ Otros fármaco(s) : \_\_\_\_\_

Insulina: \_\_\_\_\_

Antihipertensivo: \_\_\_\_\_

Eritropoyetina: \_\_\_\_\_

Hipolipemiente: \_\_\_\_\_

Vitaminas: \_\_\_\_\_

**9) Glicemia basal:****Glicemia en ayunas** Valor: \_\_\_\_\_ mg/dl**10) Hemoglobina:**

Nivel: \_\_\_\_\_ mg/dl Anemia: Sí: \_\_\_\_\_ No: \_\_\_\_\_

**12) Creatinina plasmática:**

\_\_\_\_\_ mg/d VFG: \_\_\_\_\_ Estadío ERC: \_\_\_\_\_

**13) Hemoglobina glicosilada:**

Nivel \_\_\_\_\_ %

---

Nombre y Firma del responsable del llenado del Formulario

**ANEXO Nº 3 (CONSENTIMIENTO INFORMADO)****UNIVERSIDAD DE CUENCA  
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS  
ESCUELA DE MEDICINA****“Relación entre anemia del paciente con nefropatía diabética y la hemoglobina glicosilada en el Hospital José Carrasco Arteaga. Cuenca - 2013”****CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Fecha de obtención: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

**INSTRUCCIONES:** Este consentimiento informado luego de ser leído por los pacientes, será firmado antes del desarrollo de las actividades contempladas en el proyecto de investigación.

**Nosotras:** Tatiana Jara Gómez, Moraima Jiménez Balarezo y Gabriela Martínez Álvarez, estudiantes de décimo ciclo de la carrera de Medicina de la Universidad de Cuenca, previo a la obtención de Título de Médicas nos encontramos elaborando una tesis de pregrado que lleva como título **“RELACIÓN ENTRE ANEMIA DEL PACIENTE CON NEFROPATÍA DIABÉTICA Y HEMOGLOBINA GLICOSILADA EN EL HOSPITAL JOSÉ CARRASCO ARTEAGA. CUENCA - 2013”**, cuyo objetivo es determinar la validez de la hemoglobina glicosilada en el control del paciente anémico con nefropatía diabética en el Hospital José Carrasco Arteaga de la ciudad de Cuenca en el año 2013.

El estudio tiene una duración aproximada de 4 meses desde su aceptación. Su participación consiste en responder en primer lugar a una entrevista para llenar un formulario, el cual consta de trece secciones, en las cuales obtendremos información personal referente a su edad, sexo, IMC, año de diagnóstico, tratamiento actual de su enfermedad, complicaciones que se presentaron y otros problemas de salud que le aquejen. En segundo lugar solicitamos su permiso para revisar los datos de laboratorio desde su historia clínica digital de los exámenes de sangre requeridos por el Dr. Franklin Mora Bravo: hemograma, glucosa en ayunas y hemoglobina glicosilada.

La participación de cada una de las personas que intervengan es voluntaria, por lo que tienen el derecho de decidir su colaboración o no en el estudio. Por favor, tómese su tiempo al leer el presente escrito y pida al personal del estudio explicaciones sobre cualquier duda. La información proporcionada será mantenida en secreto, y va a ser utilizado únicamente para el estudio antes mencionado, en caso de que usted desee retirarse de la investigación tiene toda la libertad de hacerlo.

Para obtener mayor información comuníquese con los números de los/las responsables de la investigación que se encuentran a continuación: Srta.

Jennifer Tatiana Jara Gómez

María Moraima Del Carmen Jiménez Balarezo

María Gabriela Martínez Álvarez



Tatiana Jara – Celular: 0992798818, Srta. Moraima Jiménez – Celular: 0992597593 y Srta. Gabriela Martínez – Celular: 0998087545. Anticipamos nuestro agradecimiento a su participación.

Yo,

Sr(a)

\_\_\_\_\_ acepto brindar la información necesaria y realizarme los exámenes que me soliciten para la realización del proyecto de investigación **“RELACIÓN ENTRE ANEMIA DEL PACIENTE CON NEFROPATÍA DIABÉTICA Y HEMOGLOBINA GLICOSILADA EN EL HOSPITAL JOSÉ CARRASCO ARTEAGA. CUENCA - 2013”**.

\_\_\_\_\_  
Firma.