

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SEGUNDA ESPECIALIDAD EN MEDICINA HUMANA



**PROYECTO DE INVESTIGACION PARA OBTENER EL TITULO DE
SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL DE MEDICO ESPECIALISTA EN
PATOLOGÍA CLÍNICA**

**Hemoglobina glucosilada como factor de riesgo para depuración de
creatinina disminuida en pacientes diabéticos del Hospital de Alta
Complejidad Virgen de la Puerta**

**Área de Investigación:
Medicina Humana**

Autor:
M.C. ANA MARÍA FUENTES USQUIANO

Asesor :
Silva Chávez, Amalia Celina

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-6524-3180>

TRUJILLO – PERÚ

2023

I. DATOS GENERALIDADES

1. TITULO Y NOMBRE DEL PROYECTO

Hemoglobina glucosilada como factor de riesgo para depuración de creatinina disminuida en pacientes diabéticos del Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta.

2. LINEA DE LA INVESTIGACIÓN

Padecimientos crónicos del adulto.

3. TIPO DE INVESTIGACIÓN

3.1. De acuerdo a la orientación o finalidad: Aplicada.

3.2. De acuerdo a la técnica de contrastación: Observacional.

4. ESCUELA PROFESIONAL Y DEPARTAMENTO ACADEMICO

Unidad de Segunda Especialidad de la Facultad de Medicina Humana.

5. EQUIPO INVESTIGADOR

5.1. Autor: M.C. Ana María Fuentes Usquiano.

5.2. Asesor: Dra. Amalia Celina Silva Chávez.

6. INSTITUCIÓN Y/O LUGAR DONDE SE EJECUTA EL PROYECTO

Departamento de Patología Clínica y Banco de Sangre del Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta.

7. DURACIÓN: 6 meses

7.1. Inicio: 01 Julio 2019.

7.2. Término: 31 de diciembre 2019.

II. PLAN DE INVESTIGACIÓN

1. RESUMEN EJECUTIVO DEL PROYECTO DE TESIS

Se realizará un estudio para determinar la hemoglobina glicosilada es un factor de riesgo para el aclaramiento de creatinina reducido en pacientes con diabetes del Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta. Entre los años 2018 y 2021 se considerará la población de pacientes que al consultorio externo de Medicina Interna del hospital mencionado y quienes cumplan con los criterios seleccionados; utilizará un diseño longitudinal, observacional, retrospectivo de casos y controles y obtendrá un cociente de probabilidades (OR) basado en la asociación del aumento de HbA1c con la disminución del aclaramiento de creatinina. El estudio se realizará a nivel muestral con un tamaño de 73 pacientes en casos y 73 en controles, Se calculará el intervalo de confianza del 95% de la estadística apropiada. Se detuvo un modelo de regresión logística multivariado mediante regresión logística.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Una epidemia de diabetes es un problema de salud importante, con aproximadamente 422 millones de personas que actualmente viven con la enfermedad y se espera que llegue a 629 millones para 2045.¹

En América del Norte, la diabetes es un mayor problema de salud pública en el mundo. Su creciente prevalencia da lugar a diversas complicaciones, como la retinopatía diabética, la nefropatía diabética, las cardiopatías o los trastornos cerebrovasculares, por lo que es obligatorio el tratamiento regular de la diabetes².

La prevalencia de prediabetes está entre 5,7 y 6,4%. La pre-diabetes es un factor de riesgo para el desarrollo de DM2. Las personas con pre-diabetes pueden necesitar una nueva evaluación anual³.

Entre enero y diciembre de 2019 se registró en el área de medicina interna del hospital en mención un total aproximado 378 pacientes diabéticos diagnosticados de aclaramiento de creatinina reducido, de los cuales el 46% presentaba HbA1c elevada.

Problema:

¿La HbA1c elevada es un factor de riesgo para a disminución del aclaramiento de creatinina en pacientes con diabetes del Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta 2018-2021?

3. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA:

Kuo I, et al (China, 2016); se incluyeron 2401 pacientes con estadio 3.4. y diabetes en estadio 5 con elevación del aclaramiento de creatinina que se dividió en 4 grupos según los valores basales de HbA1c (<6%, 6%-7%, 7%-9% y >9%). En el análisis de regresión lineal, una HbA1c más alta se asocia a un aclaramiento de creatinina bajo en pacientes con ERC en estadio 5. En el análisis de regresión Cox, existía una tendencia hacia peores resultados clínicos cuando el nivel de HbA1c excedía del 6% en la etapa 3-4 de la enfermedad renal crónica ($p < 0.05$)⁴.

Lee M, et al (China, 2018); investigar si la variabilidad de HbA1c está asociada con la progresión a enfermedad renal terminal en pacientes con estadio 3-5. Trescientos ochenta y ocho pacientes con diabetes y depuración renal de creatinina disminuida. El análisis ajustado de Cox mostró una asociación entre el tercil más alto de HbA1C SD (tercil 3 frente al tercil 1) y un menor riesgo del criterio de valoración renal (razón de riesgo = 0.175; intervalo de confianza del 95% = 0.059–0.518; $p = 0.002$) en el paciente con un nivel de HbA1C $\geq 7\%$ y depuración de creatinina disminuida ($p < 0.05$)⁵.

Selvin E et al (USA, 2011); se examina asociaciones entre los puntos de corte de diagnóstico de la Asociación Estadounidense de la Diabetes de 2010 para la HbA1c y los resultados microvasculares por medio de un análisis prospectivo de cohorte y transversal de 11,357 participantes; las categorías clínicas de hemoglobina glucosilada se asociaron con el riesgo de depuración de creatinina disminuida con cocientes de riesgo ajustados (HR) de 1.12 (0.94–1.34) y 1.39 (1.04–1.85) para la hemoglobina glucosilada 5.7–6.4% y $\geq 6.5\%$, respectivamente, en comparación con $< 5.7\%$ (tendencia $P = 0.002$)⁶.

Kang S, et al (China, 2015); refiere a la asociación entre HbA1c alta y el riesgo de disminución de la depuración de creatinina; el número total de participantes en este estudio fue de 24.594. Los participantes se dividieron en tres grupos de acuerdo con sus niveles de HbA1c: un grupo bajo (<5.7%), un grupo medio (5.7–6.0%) y un grupo alto (>6.0% o >42 mmol/mol); la depuración de creatinina se asoció inversamente con el nivel de HbA1c, donde la depuración de creatinina disminuyó a medida que aumentaron valor de HbA1 (P <0.001)⁷.

4. JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO

Considerando que la diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad relacionada con la aparición de complicaciones microvasculares con deterioro de la calidad de vida siendo una de los principales desenlaces adversos la nefropatía; resulta indispensable valorar el desenlace de la hemoglobina glucosilada en la enfermedad de pacientes; específicamente en relación con los valores de creatinina. Los beneficiarios inmediatos de este estudio serán los médicos de nefrología, endocrinología y medicina interna que tratan a pacientes con diabetes, ya que podrán confiar en un criterio más para evaluar el riesgo de enfermedad renal en estos pacientes para que puedan prosperar y poder desarrollar estrategia de prevención oportuna y eficaz.

5. OBJETIVOS

Objetivos generales:

Determinar que la HbA1c elevada es factor de riesgo para depuración de creatinina disminuida en pacientes diabéticos de Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta periodo 2018 -2021.

Objetivos específicos:

- ✓ Determinar con que frecuencia el aclaramiento de creatinina reduce la HbA1c en pacientes.
- ✓ Determinar con que frecuencia de HbA1c en pacientes con aclaramiento de creatinina normal.
- ✓ Comparar con que frecuencia de HbA1c entre pacientes con aclaramiento de creatinina reducida vs normal.

6. MARCO TEÓRICO:

La nefropatía diabética ocurre en pacientes con diabetes mellitus (DM) y función renal alterada y se refiere a patologías estructurales y funcionales específicas^{8,9}. La prevalencia de la nefropatía varía en función de características sociodemográficas específicas¹⁰. Así mismo se ha descrito que los familiares con depuración de creatinina disminuida tienen un riesgo de desarrollar esta alteración¹¹.

Se intenta identificar factores genéticos específicos asociados con el desarrollo de la disminución de depuración de creatinina. A pesar de que varios genes candidatos, incluidos el transportador de glucosa, factor de crecimiento transformador β , y óxido nítrico sintetasa endotelial, aun no se ha determinado un factor causal definitivo en este contexto¹².

En décadas, los criterios de diagnóstico de DM2 ha basado en los estándares de azúcar en la sangre; actualmente, la HbA1c $\geq 6,6\%$ se ha utilizado para diagnosticar y controlar la DM2¹³. Sin embargo, el punto de corte específico varió en los estudios^{14,15}. En estos años se evaluó criterios diagnósticos y se planteó los más precisos puntos de corte¹⁶.

Niveles altos de colesterol total (TC), triglicéridos (TG), proporción de TG a lipoproteína de alta densidad-colesterol (HDL-C) (TG/HDL-C), o colesterol de baja densidad el (LDL-C) y/o un bajo nivel de HDL-C se ha informado que son factores de riesgo para la disfunción renal en los hombres o mujeres, la razón de los resultados discrepantes de estudios anteriores no se ha explicado claramente, una posible explicación de los hallazgos discrepantes con respecto a los lípidos séricos y el riesgo de ERC en estudios anteriores son las diferentes proporciones de pacientes con comorbilidades que aumentan el riesgo de ERC¹⁶. El vínculo entre la hipertensión arterial y la enfermedad renal ha sido el tema de más de 100.000 artículos desde mediados del siglo XIX, la ERC definitivamente es causa de hipertensión y la hipertensión maligna una causa de ERC, la hipertensión es clasificada por los nefrólogos como la etiología de la

enfermedad renal terminal (ESRD) en aproximadamente el 30% de la población incidental de diálisis en todo el mundo¹⁷.

7. HIPÓTESIS

Hipótesis nula:

La HbA1c elevada no es factor de riesgo para depuración de creatinina disminuida en pacientes diabéticos del HACVP.

Hipótesis alterna:

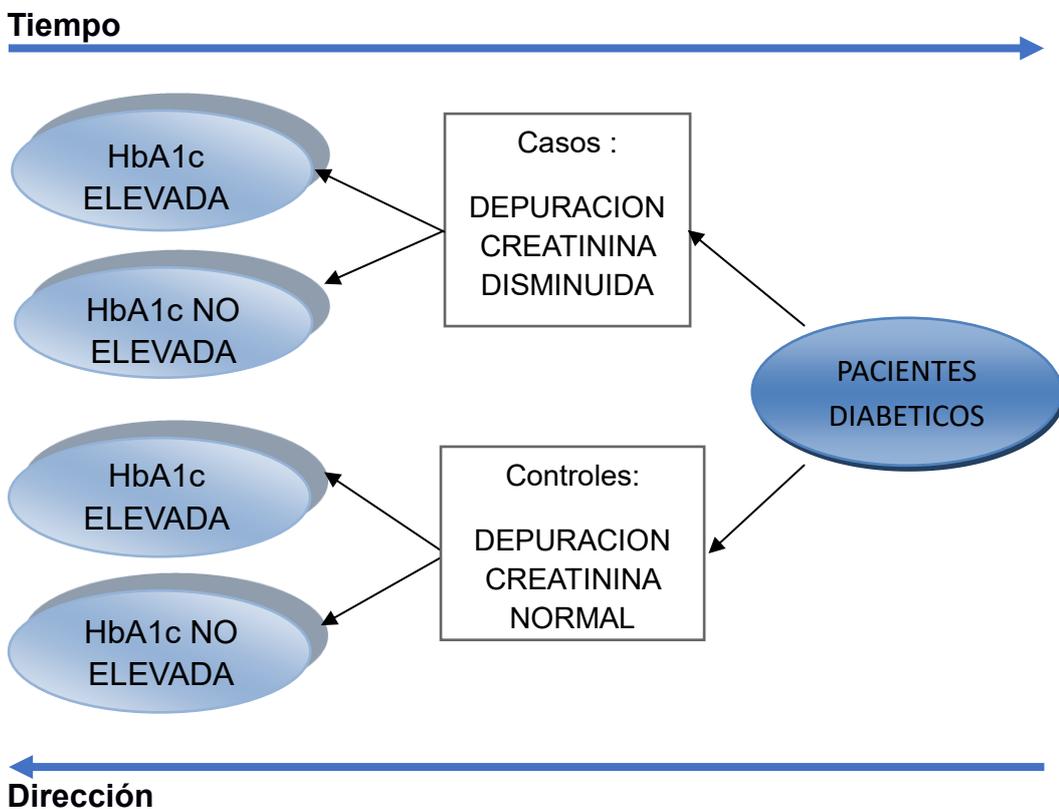
La HbA1c elevada es factor de riesgo para depuración de creatinina disminuida en pacientes diabéticos del HACVP.

8. MATERIAL Y METODOLOGÍA

a. Diseño de estudio:

Longitudinales, observacional, analítico, con diseño de casos y controles, retrospectivo.

ESQUEMA DEL DISEÑO



b. Población, muestra y muestreo:

Población en estudio: Pacientes evaluados en HACVP periodo Julio – diciembre 2019.

Casos: Depuración de creatinina disminuida

Controles: Depuración de creatinina normal

Criterios de Inclusión

- Enfermos a partir de 15 años
- Enfermos sexo femenino y masculino.

Criterios de Exclusión:

- Pacientes que padecen síndrome nefrótico
- Pacientes que padecen de lupus

Muestra:

Unidad de Análisis: Paciente evaluado en Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta.

Unidad de Muestreo: La misma que la unidad de análisis.

Tamaño muestral:

Ecuación para casos y controles¹⁸

$$n = \frac{\left(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta}\right)^2 P(1 - P)(r + 1)}{d^2 r}$$

Donde:

$$P = \frac{p_2 + r p_1}{1 + r} = \text{Promedio ponderado de } p_1 \text{ y } p_2$$

$Z_{\alpha/2} = 1,96$ para $\alpha = 0.05$

$Z_{\beta} = 0,84$ para $\beta = 0.20$

$P1 = 0.46^{16}$

$P2 = 0.24^{16}$

R: 1 = C

Reemplazando, obtiene:

$n = 73$

CASOS: (Pacientes con depuración creatinina disminuida) = 73 enfermos

CONTROLES: (Pacientes con depuración creatinina normal) = 73 enfermos.

c. Definición operacional de variables:

VARIABLES	TIPO	ESCALA	INDICADORES	INDICES
Dependiente: Depuración de creatinina disminuida	Cualitativa	Nominal	<90 ml/min	Si – No
Independiente: HbA1c elevada	Cualitativa	Nominal	>7%	Si - No
Intervinientes: Edad adulta mayor	Cualitativa	Nominal	>60 años	Si – No

Sexo	Cualitativa	Nominal	Masculino– femenino	Si – No
HTA	Cualitativa	Nominal	PAS>140 y/o PAD> 90	Si – No
Hipercolesterolemia	Cualitativa	Nominal	Colesterol> 200 mg/dl	Si – No

Depuración de creatinina: Para el diagnóstico de depuración de creatinina disminuida se tomará en cuenta el punto de corte de menos de 90 ml/min calculado en el examen de muestra de orina del paciente¹⁵.

Hemoglobina glucosilada elevada: Se considerará a cifras mayores al 7%¹⁶.

d. Técnicas y Procedimientos:

Pacientes ingresados en consultorios externos de medicina interna ingresarán al periodo de estudio de julio a diciembre de 2019

1. Solicitaremos unidad de registro y estadísticas el permiso para acceder a las HC de los pacientes.
2. Realizaremos la elección en el grupo casos o controles; para ello se verificará el examen de depuración de creatinina.
3. Se valorará la hemoglobina glucosilada elevada y de otras variables propuestas; luego la información quedará registrada en protocolo (Anexo 1).

e. Plan de análisis de datos:

Procesamiento datos:

Se elaborará datos en EXCEL para transferir al programa SPSS V.26.

Estadístico Descriptiva:

Los resultados se presentan una tabla compuesta como números absolutos y porcentajes. Para las variables cuantitativas obtendremos la desviación estándar y media.

Estadística Analítica:

Usando una prueba chi-cuadrado y una unión significativa en $P < 0.05$ para medir el nivel de asociación o se calculará una regresión multivariable con regresión logística.

f. Temática Ética:

Se solicitará el permiso del comité de investigación y se manejará de acuerdo con los principios de confidencialidad definidos en la Declaración de Helsinki II19 y la Ley General de Salud²⁰.

9. CRONOGRAMA DEL PROYECTO

N	Actividades	Tiempo					
		JUL – DIC 2019					
		1m	2m	3m	4m	5m	6m
1	Elaboración & Planificación proyecto.	X					
2	Aprobación & presentación proyecto		X				
3	Recolección de Datos			X	X		
4	Análisis y Procesamiento					X	
5	Realización de Informe						X

10. PRESUPUESTO DETALLADO

Descripción de Valores	Descripción	Cantidad	Valor Unitario	Valor Final
Bienes				Soles
1.4.4.002	Papel A4	01 millar	0.01	100.00
1.4.4.002	Lapicero	5	2.00	10.00
Servicios				
1.5.6.030	Línea inalámbrica	100	2.00	200.00
1.5.3.003	Transporte	200	1.00	200.00
			TOTAL	510.00

11. BIBLIOGRAFIA

- 1.-NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet* 2016;387:1513–30.
- 2.-Huang H. Deletion of placental growth factor prevents diabetic retinopathy and is associated with Akt activation and HIF1alpha-VEGF pathway inhibition. *Diabetes* 2015; 64: 200–212.
- 3.-Fried L, Emanuele N, Zhang J, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med.* 2013;369:1892-1903.
- 4.-Kuo I, Lin H, Niu S, Hwang D, Lee J, Tsai J, Chen H. Glycated hemoglobin and outcomes in patients with advanced diabetic chronic kidney disease. *Scientific reports* 2016; 6, 20028.
- 5.-Lee M, Huang J, Chen S, Chiou H, Wu P. Association of HbA1C Variability and Renal Progression in Patients with Type 2 Diabetes with Chronic Kidney Disease Stages 3–4. *International journal of molecular sciences* 2018; 19(12): 4116.
- 6.-Selvin E, Ning Y, Steffes M, Bash L. Glycated hemoglobin and the risk of kidney disease and retinopathy in adults with and without diabetes. *Diabetes* 2011; 60(1): 298-305.
- 7.-Kang S, Choi E, Cho K, Park J, Do J. HbA1c levels are associated with chronic kidney disease in a non-diabetic adult population: a Nationwide survey (KNHANES 2011–2013). *PLoS One* 2015; 10(12): e0145827.
- 8.-Parving H, Brenner B, McMurray J, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2012;367:2204-2213.
- 9.-Wanner C, Inzucchi S, Lachin JM, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:323-334.

10.-Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117-2128.

11.-Bakris G, Agarwal R, Chan J, et al. Effect of finerenone on albuminuria in patients with diabetic nephropathy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;314:884-894.

12.-Heerspink H, Perkins B, Fitchett D, Husain M, Cherney Z. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus: cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms, and clinical applications. *Circulation*. 2016;134:752-772.

13.-Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;17;377:644-657.

14.-Hong L, Li X, Guo Y, Luo S, Zhu C, Qing P, et al. Glycosylated hemoglobin A1c as a marker predicting the severity of coronary artery disease and early outcome in patients with stable angina. *Lipids Health Disease*. 2014;13:89.

15.-Bots SH, Graaf YV, Nathoe HMW, Borst GJ, Kappelle JL, Visseren FLJ, et al. The influence of baseline risk on the relation between HbA1c and risk for new cardiovascular events and mortality in patients with type 2 diabetes and symptomatic cardiovascular disease. *Cardiovascular Diabetol*. 2016;15:101

16.-Kuma A, Uchino B, Ochiai Y et al. Impact of low-density lipoprotein cholesterol on decline in estimated glomerular filtration rate in apparently healthy young to middle-aged working men. *Clin Exp Nephrol* 2018; 22: 15–27.

17.-Carrero JJ, Hecking M, Chesnaye NC et al. Sex and gender disparities in the epidemiology and outcomes of chronic kidney disease. *Nat Rev. Nephrol* 2018; 14: 151–164.

18.- Gómez M. Case control studies. Design, analysis and interpretation in clinical research. *Revista Mexicana de Pediatría* 2003; 70(5): 257-263.

19.-Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Adoptada por la 18 Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio de 1964 y enmendada por la 29 Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre de 1975, la 35 Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre de 1983 y la 41 Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre de 2011.

20.-Ley general de salud. N.º 26842. Concordancias: D. S. N.º 007-98-SA. Perú :20 de julio de 2012.

12. ANEXOS

ANEXO N.º 01

Hemoglobina glucosilada como factor de riesgo para depuración de creatinina disminuida en pacientes diabéticos del Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta.

PROTOCOLO DE RECOLECCION DE DATOS

Fecha..... N.º.....

I. DATOS GENERALES:

1.1. Número de historia clínica: _____

1.2. Edad avanzada: _____

1.3. Sexo: _____

1.4. Hipertensión arterial: _____

1.5 Hipercolesterolemia. _____

II. VARIABLE DEPENDIENTE:

Depuración de creatinina: _____

Depuración de creatinina: Disminuida () Normal ()

III. VARIABLE INDEPENDIENTE:

Hb glucosilada elevada: Si () No ()

Hb glucosilada: _____