

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



MODALIDAD: RESIDENTADO MEDICO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD
PROFESIONAL DE MÉDICO ESPECIALISTA EN PATOLOGÍA
CLÍNICA

Hemoglobina glicosilada como factor de riesgo para
microalbuminuria en pacientes diabéticos del Hospital Víctor
Lazarte Echegaray

Área de Investigación:

Medicina Humana

Autor:

M.C. MANUEL JESUS ANGEL QUINTANILLA LORA

Asesor:

Esquerre Aguirre, Carlos Eduardo

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-5263-8418>

TRUJILLO - PERU

2021

I.- GENERALIDADES:

1. Título:

HEMOGLOBINA GLICOSILADA COMO FACTOR DE RIESGO PARA MICROALBUMINURIA EN PACIENTES DIABÉTICOS DEL HOSPITAL VICTOR LAZARTE ECHEGARAY

2. Línea de la investigación:

Enfermedades crónicas del adulto

3. Unidad Académica:

Escuela de Postgrado de la Universidad Privada Antenor Orrego.

4. Equipo investigador:

4.1. Autor:

M. C. Manuel Jesús Angel Quintanilla Lora, residente de Patología Clínica HVLE.

4.2. Asesor:

Dr. Carlos Esquerre Aguirre

5. Tipo de investigación:

5.1. De acuerdo con el fin que se persigue: Aplicada.

5.2. De acuerdo con el diseño de investigación: Retrospectivo, de casos y controles.

6. Institución y localidad donde se desarrollará el Proyecto:

Localidad: Distrito de Trujillo, provincia de Trujillo, departamento de La Libertad.

Institución: Hospital Victor Lazarte Echeagaray

7. Duración total del proyecto:

7.1. Fecha de Inicio : 1 de abril del 2019

7.2. Fecha de Terminación : 30 de setiembre del 2019

II . PLAN DE INVESTIGACION

RESUMEN EJECUTIVO

Estudios previos sobre las asociaciones entre las medidas glucémicas y del control glucémico valorado a través de hemoglobina glicosilada y la enfermedad renal en pacientes diabéticos han realizado importantes contribuciones al establecimiento de los criterios actuales para diagnosticar la diabetes. Sin embargo, los puntos de corte específicos variaron considerablemente entre estos estudios, y los primeros estudios tenían la limitación común de la evaluación imprecisa de nefropatía diabética. Se llevará a cabo un estudio para demostrar que la hemoglobina glicosilada es factor de riesgo para microalbuminuria en pacientes diabéticos por medio de un diseño observacional, analítico, longitudinales, retrospectivo, de casos y controles. En la parte analítica del análisis usaremos la prueba Chi cuadrado, para así poder verificar si las asociaciones encontradas son estadísticamente significativas; la significancia estadística será significativa si hay una probabilidad de equivocarse menor del 5% es decir que el valor de $p < 0.05$. Se realizará el cálculo del OR (Odds Ratio). Se calculará también el intervalo de confianza correspondiente al 95%.

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La diabetes mellitus es un trastorno endocrino importante que se caracteriza por grados variables de insulina resistencia, alteración de la secreción de insulina y aumento de la producción de glucosa. Una de las principales causas de morbilidad y mortalidad, la diabetes tipo 2 se está convirtiendo en una entidad rampante en cuanto a prevalencia en todo el mundo y ahora se sabe que es un riesgo importante para eventos cardiovasculares¹.

A nivel mundial, la carga de los pacientes en diálisis se duplicó de 12.7 millones a 23.6 millones en una década y sigue aumentando, aunque tanto la diabetes mellitus tipo 1 como la diabetes tipo 2 (DM) pueden progresar a ESRD pero el tipo 2 es más comúnmente visto

debido a una mayor prevalencia. Como la OMS ha pronosticado un aumento en la prevalencia de diabetes en todo el mundo con especial importancia de la obesidad creciente, esperamos un aumento excepcional en nefropatía diabética en todo el mundo².

Desde principios de los 80, se estableció que la microalbuminuria es un buen marcador de posterior proteinuria e insuficiencia renal crónica tanto en insulinodependientes como en pacientes con DM no insulinodependientes, pero en el paciente con DM tipo 2 tiene una tasa de mortalidad aumentada principalmente por enfermedades cardiovasculares. Los estudios han demostrado que la microalbuminuria no es solo un riesgo independiente de enfermedades cardiovasculares en hipertensos y pacientes diabéticos, pero también para en población general; y también es una herramienta importante para predecir la mortalidad y la morbilidad en pacientes con enfermedades vasculares cardiovasculares y periféricas³.

1.1 Enunciado del Problema

¿Es la hemoglobina glicosilada factor de riesgo para microalbuminuria en pacientes diabéticos del Hospital Victor Lazarte Echegaray?

2. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA:

Kriplani D, et al (Norteamérica, 2015); evaluaron y compararon los niveles de hemoglobina glicosilada, microalbuminuria y creatinina sérica en pacientes con diabetes tipo 2 divididos en grupos en 200 pacientes diabéticos mayores de 40 años y 200 sujetos de control pareados con niveles de hemoglobina glicosilada <6.5%; el nivel de hemoglobina glicosilada y microalbuminuria se midió mediante el método inmunoturbidimétrico encontrando una fuerte correlación entre el aumento en los niveles de hemoglobina glicosilada con el aumento correspondiente en los niveles de microalbuminuria ($p < 0.054$)⁴.

Memon M, et al (Reino Unido, 2017); evaluaron la asociación entre microalbuminuria con hemoglobina glicosilada, se incluyeron un total de ciento veinticinco sujetos en el estudio, de los cuales cien pacientes diabéticos no dependientes de insulina eran seleccionados de la clínica para diabéticos; se dividieron en grupos sobre la base de la duración de la diabetes y grupos en función del nivel de microalbuminuria encontrando que los niveles de hemoglobina glicosilada de los grupos I, II y III fueron significativamente altos ($P < 0.001$) en contraste al control; el promedio de hemoglobina glicosilada fue de 11.29 % en el grupo con microalbuminuria mientras que fue de 9.32% en el grupo sin albuminuria ($p < 0.05$)⁵.

Goyal B, et al (Norteamérica, 2017); evaluaron la asociación de microalbuminuria con hemoglobina glicosilada en pacientes en 100 pacientes diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2 con edad 40-60 años; los pacientes se agruparon como buen control glucémico ($HbA1C < 8.0\%$) $n = 40$ y control glucémico deficiente ($HbA1C > 8.0\%$) $n = 60$; se observaron niveles de microalbúmina urinaria elevados en pacientes con control de glucemia deficiente; el promedio de microalbuminuria en pacientes con hemoglobina glicosilada elevada fue de 120.9 y en pacientes con hemoglobina glicosilada no elevada fue de 40.9 mg/dl ($p < 0.05$)⁶.

Pinto P, et al (Perú, 2013); determinaron el comportamiento de los factores epidemiológicos, clínicos y bioquímicos en el desarrollo de microalbuminuria en pacientes con diabetes mellitus en un estudio de casos y controles en 22 pacientes con microalbuminuria y 42 sin esta manifestación; encontrando que la frecuencia de hemoglobina glicosilada elevada fue de 95% en el grupo con microalbuminuria y de 47% en el grupo sin microalbuminuria ($p < 0,0001$)⁷.

3. JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA:

Dado que la diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad metabólica de prevalencia creciente a nivel mundial y que la microalbuminuria es una de sus principales y más comprometedoras complicaciones responsables de un deterioro considerable en la calidad de vida así como en el incremento en el riesgo de morbilidad y mortalidad en la población diabética; consideramos que la identificación de los factores de riesgo relacionados con el desenlace microalbuminuria, hará posible el reconocimiento precoz y oportuno de esta complicación en el paciente diabético; y tomando en cuenta que la valoración de la hemoglobina glicosilada es una valoración que actualmente se realiza de manera rutinaria, consideramos indispensable un estudio que confronte estas variables para verificar su asociación en nuestra realidad poblacional.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo general:

Demostrar que la hemoglobina glicosilada es factor de riesgo para microalbuminuria en pacientes diabéticos del Hospital Victor Lazarte Echegaray (HVLE)

4.2 Objetivos específicos:

- Determinar la frecuencia de hemoglobina glicosilada elevada en pacientes con microalbuminuria
- Determinar la frecuencia de hemoglobina glicosilada elevada en pacientes sin microalbuminuria
- Comparar la frecuencia de hemoglobina glicosilada entre pacientes con o sin microalbuminuria

5. MARCO TEÓRICO:

La microalbuminuria, que surge muy temprano en la enfermedad y es uno de los primeros marcadores de nefropatía diabética, es un factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular. Es definido como la excreción de 30-300 mg de albúmina por 24 horas (o 20-200 mcg / min o 30-300 mcg / mg de creatinina) en 2 de 3

colecciones de orina⁸. Excreción por debajo de estos niveles se clasifica como albuminuria normal o normoalbuminuria.

El aumento de los niveles de secreción de albúmina urinaria puede representar un daño vascular más generalizado que el renal incluye la lesión microvascular sola. Se informa que, durante la década pasada, debido al aumento en la incidencia de diabéticos; la enfermedad renal en etapa terminal ha aumentado dramáticamente. Se produce hiperperfusión glomerular e hipertrofia renal en la fase inicial después del inicio de la diabetes mellitus y se reflejan en un aumento de la tasa de filtración glomerular⁹.

La microalbuminuria es un hallazgo clínico importante porque no solo está asociado con un mayor riesgo de progresión a proteinuria manifiesta (microalbuminuria) e insuficiencia renal, pero también eventos cardiovasculares. En pacientes quienes progresan a nefropatía manifiesta, microalbuminuria generalmente precede a la macroalbuminuria en un intervalo de 5 a 10 años^{10,11}.

La hemoglobina glicosilada (HbA1c) se usa como un indicador clínico del nivel de azúcar en la sangre de un individuo durante los últimos tres meses, y la Organización Mundial de la Salud lo propone como la única herramienta de diagnóstico para determinar un diagnóstico de diabetes¹².

La glucosa en sangre es el factor principal que afecta la HbA1c¹³. Sin embargo, las mediciones de HbA1c están influenciadas por otras afecciones, como la anemia hemolítica, las hemoglobinopatías, el embarazo, y están alteradas por la deficiencia de factores nutricionales, como la vitamina B12, el folato y el hierro, llevando a resultados falsos negativos o falsos positivos. Además, glóbulos rojos la vida también puede alterar los resultados de HbA1c¹⁴.

Recientemente, una revisión describió las controversias sobre la relación entre HbA1c y anemia por deficiencia de hierro (IDA). Otros trabajos informaron que, en individuos sin diabetes y con deficiencia de hierro, HbA1c Las mediciones no tuvieron cambios significativos¹⁵.

HbA1c es una prueba clínica conveniente con alta reproducibilidad, y refleja el nivel promedio de glucosa en sangre de los sujetos durante los 3 meses anteriores. Varios factores, como la edad, el origen étnico, la genética y muchas otras enfermedades pueden influir en las mediciones de HbA1c. La anemia es una de las enfermedades que con mayor frecuencia afecta los niveles de HbA1c, y muchos estudios han investigado su relación^{16,17}.

6. HIPÓTESIS

- Hipótesis alterna: La hemoglobina glicosilada es factor de riesgo para microalbuminuria en pacientes diabéticos del HVLE
- Hipótesis nula: La hemoglobina glicosilada no es factor de riesgo para microalbuminuria en pacientes diabéticos del HVLE

7. METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION

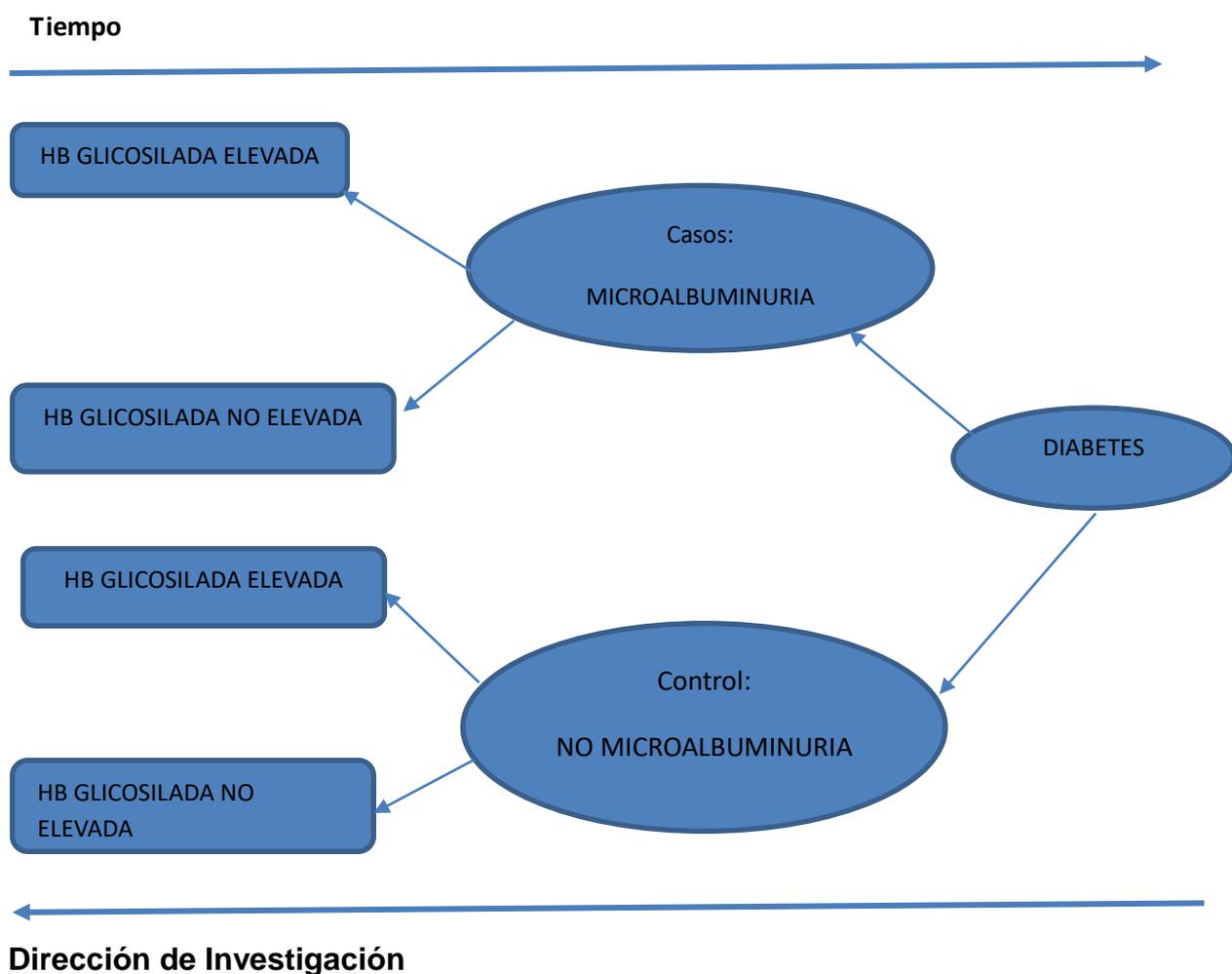
7.1 Diseño de Estudio:

CASOS: (Pacientes diabéticos con microalbuminuria) = 45
pacientes

CONTROLES: (Pacientes diabéticos sin microalbuminuria) = 45
pacientes.

Diseño específico:

Observacional, analítico, longitudinales, retrospectivo, de casos y controles.



7.2 Población, muestra y muestreo

Población de estudio: Estará constituida por los pacientes atendidos por Consultorios Externos de Medicina Interna del HVLE entre el 1 de abril del 2018 hasta el 30 de marzo del 2019 y que cumplan los siguientes criterios de selección.

Casos: Microalbuminuria

Controles: No microalbuminuria

Criterios de Inclusión

- Pacientes mayores de 15 años
- Pacientes diabetes mellitus tipo 2
- Pacientes de ambos sexos.

- Pacientes en cuyas historias clínicas se encuentren los estudios necesarios para precisar las variables en estudio.

Criterios de Exclusión:

- Pacientes con síndrome nefrótico
- Pacientes con lupus
- Pacientes con cirrosis hepática
- Pacientes con anemia
- Pacientes con policitemia

7.3 Muestra:

Unidad de Análisis:

Cada paciente atendido por Consultorios Externos de Medicina Interna del HVLE durante el periodo 1 abril 2018 y el 30 de marzo del 2019 y **que cumplan los criterios de selección.**

Unidad de Muestreo:

La misma que la unidad de análisis.

Tamaño muestral:

Se aplicará la siguiente formula par calcular el tamaño muestral:

Formula¹⁸:

$$n_0 = \frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 P (1-P) (r + 1)}{d^2 \times r}$$

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 $\beta = 0.20$

$P_1 = 0.95^{17}$

$P_2 = 0.47^{17}$

R: 1

Reemplazando los valores, se tiene el tamaño de muestra (n):

$$n = 45$$

Definición operacional:

VARIABLES	TIPO	ESCALA	INDICADORES	INDICE
Dependiente			>300	Normal
Microalbuminuria	Cualitativa	Nominal	< 300	Patológico
Hemoglobina glicosilada elevada	Cualitativa	Nominal	>7 <7	Normal Patológico

Definiciones operacionales:

Microalbuminuria: Corresponde a valores de recuento de proteínas de orina en 24 horas por encima de los 300 miligramos en este periodo de tiempo¹⁵.

Hemoglobina glicosilada elevada: Se considerará cuando los valores de hemoglobina glicosilada de los últimos 3 meses desde la evaluación del paciente y registrado en la historia clínica alcanza cifras mayores al 7%¹⁶.

7.3 Procedimientos de Recolección de Muestras

Captación de la información:

Ingresarán al estudio los pacientes atendidos por Consultorios Externos de Medicina Interna del HVLE durante el periodo de 1 abril 2018 y el 30 de marzo del 2019. Los pacientes a estudiar deberán cumplir con serie de criterios de selección mencionados anteriormente

- Se solicitará el permiso correspondiente para poder ejecutar el proyecto en el hospital de interés del estudio.
- Se realizará la selección de las historias de pacientes que cumplirán los criterios de selección y definición de variables. Y según su pertenencia al grupo de casos o de controles, realizaremos un muestreo de tipo aleatorio simple; para ello se verificará la presencia o ausencia de microalbuminuria registrada en el expediente clínico correspondiente para reconocer a los pacientes con depuración disminuida o normal.
- Se revisará la historia clínica del paciente para identificar la presencia o ausencia de hemoglobina glicosilada elevada; luego esta información se registrará en el protocolo de recolección de datos (Anexo 1).

7.4 Análisis Estadístico y Presentación de Resultados:

Se analizarán los datos a través del programa estadísticos SPSS V 25.

Estadística descriptiva:

Se realizará la presentación de los resultados en cuadros estadísticos y gráficos relevantes.

Estadística analítica:

En la parte analítica del análisis usaremos la prueba Chi cuadrado, para así poder verificar si las asociaciones encontradas son estadísticamente significativas; la significancia estadística será significativa si hay una probabilidad de equivocarse menor del 5% es decir que el valor de $p < 0.05$

Se realizará el cálculo del OR (Odds Ratio). Se calculará también el intervalo de confianza correspondiente al 95%. Se realizará el análisis multivariado a través de regresión logística.

Aspectos éticos:

La investigación médica se lleva a cabo para evaluar nuevos tratamientos o para contribuir al desarrollo de nuevas estrategias diagnósticas. Para la protección de los participantes de la investigación y sacar conclusiones confiables, es de suma importancia que la investigación se lleve a cabo manteniendo altos estándares éticos y clínicos. La Asociación Médica Mundial (WMA) se estableció el 17 de septiembre de 1947 en París, Francia, que tenía como objetivo servir a la humanidad haciendo esfuerzos por lograr los más altos estándares internacionales en atención médica,

ciencia, ética, educación y derechos humanos relacionados con la salud para todas las personas del mundo. Para coordinar y desarrollar políticas sobre la ética médica, la unidad fue establecida en 2003, que se enlaza con otras unidades internacionales a través de conferencias y sitios web y desarrolla un robusto documento de ética; en este sentido se tomara en cuenta la declaración de Helsinki II (Numerales: 11,12,14,15,22 y 23)¹⁹ y la ley general de salud (D.S. 017-2006-SA y D.S. 006-2007-SA)²⁰.

Cronograma del Proyecto

N	Actividades	Personas responsables	Tiempo (meses)					
			Abril – setiembre 2019					
			4	5	6	7	8	9
1	Planificación y elaboración del proyecto.	INVESTIGADOR ASESOR	X					
2	Presentación y aprobación del proyecto	INVESTIGADOR		X				
3	Recolección de Datos	INVESTIGADOR - ASESOR			X	X		
4	Procesamiento y análisis	INVESTIGADOR ESTADÍSTICO					X	
5	Elaboración del Informe Final	INVESTIGADOR						X
DURACIÓN DEL PROYECTO			4	5	6	7	8	9
			PERÍODO DE ACTIVIDADES PROGRAMADAS POR MES					

Presupuesto

Naturaleza del Gasto	Descripción	Cantidad	Precio Unitario	Precio Total
2.3.1 Bienes				
5.12	Papel Bond A4	01 millar	0.01	100.00
5.12	Lapiceros	5	2.00	10.00
5.12	Resaltadores	02	10.00	20.00
5.12	Correctores	01	7.00	7.00
2.3.2 Servicios				
1.11	INTERNET	100	2.00	200.00
2.44	Movilidad	200	1.00	200.00
2.44	Empastados	10	12	120.00
2.44	Fotocopias	300	0.10	30.00
	Asesoría por Estadístico	2	250	500.00
			TOTAL	1187.00

FINANCIACION:

El presente estudio sera financiado en su totalidad por el autor del Proyecto.

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. Kriplani D. Correlation of glycosylated hemoglobin with microalbuminuria to predict renal damage in diabetic patients. *Int J Res Med Sci.*2015;3(8):2014-2019
5. Memon M, Mughal M, Memon S. Correlation of Microalbuminuria with Glycated Hemoglobin, Blood Pressure and Duration of Diabetes. *J Diabetes Res Endocrinol.* 2017, 1:1.
6. Goyal B. Association of glycosylated hemoglobin with microalbuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus. *International Journal of biotechnology and biochemistry* 2017; 13(4): 311-23.
7. Pinto P. Factores predictivos de la microalbuminuria en pacientes pediátricos con diabetes mellitus tipo 1 (DMt1). In *Anales de la Facultad de Medicina* 2013; 73 (4): 293-298). UNMSM.
8. Anyanwagu U, Donnelly R, Idris I: Albuminuria regression and all-cause mortality among insulin-treated patients with type 2 diabetes: analysis of a large UK primary care cohort. *Am J Nephrol* 2019;49:146–155.
9. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al: SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and metaanalysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2018;pii:S0140-6736(18)32590-X.
10. Wanner C, Heerspink HJ, Zinman B, et al: Empagliflozin and kidney function decline in patients with type 2 diabetes: a slope analysis from the EMPA-REG outcome trial. *J Am Soc Nephrol* 2018;29:2755–2769.
11. Ruggenenti P, Inzucchi SE, Zinman B, et al: Empagliflozin and progression of chronic kidney disease in type 2 diabetes complicated by nephrotic-range proteinuria: insights from the empa-reg outcome® trial. *Nephrol Dial Transplant* 2018;33(suppl 1):i487.

12. Madhu SV, Raj A, Gupta S, Giri S, Rusia U. Effect of iron deficiency anemia and iron supplementation on HbA1c levels: implications for diagnosis of prediabetes and diabetes mellitus in Asian Indians. *Clin Chim Acta* 2017;468:225
13. Diabetes advocacy. *Diabetes Care* 2017;40(Suppl 1):S128-9.
14. Grossman A, Gafter-Gvili A, Schmilovitz-Weiss H, KorenMorag N, Beloosesky Y, Weiss A. Association of glycated hemoglobin with hemoglobin levels in elderly nondiabetic subjects. *Eur J Intern Med* 2016;36:32-5.
15. Zaka-Ur-Rab Z, Adnan M, Ahmad SM, Islam N. Effect of oral iron on markers of oxidative stress and antioxidant status in children with iron deficiency anemia. *J Clin Diagn Res* 2016; 10:SC13-9.
16. Silva JF, Pimentel AL, Camargo JL. Effect of iron deficiency anemia on HbA1c levels is dependent on the degree of anemia. *Clin Biochem* 2016;49:117-20.
17. Khera PK, Smith EP, Lindsell CJ, Rogge MC, Haggerty S, Wagner DA, Palascak MB, Mehta S, Hibbert JM, Joiner CH, Franco RS, Cohen RM. Use of an oral stable isotope label to confirm variation in red blood cell mean age that influences HbA1c interpretation. *Am J Hematol* 2015;90:50-5.
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° 26842. Concordancias: D.S.N° 007-98-SA. Perú :20 de julio de 2012.

ANEXO N° 01

Hemoglobina glicosilada como factor de riesgo para microalbuminuria en pacientes diabéticos del Hospital

PROTOCOLO DE RECOLECCION DE DATOS

Fecha..... N°.....

I. DATOS GENERALES:

1.1. Número de historia clínica: _____

1.2. Edad: _____ años

1.3. Sexo:

1.4. Procedencia:

II: VARIABLE DEPENDIENTE:

Proteínas en orina de 24 horas: _____

Microalbuminuria: Si () No ()

III.-VARIABLE INDEPENDIENTE:

Hb glicosilada elevada: Si () No ()

Hb glicosilada: _____