



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARIA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL

DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN

SUBDIRECCIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA

**“CONCENTRACIONES SÉRICAS DE FERRITINA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS
TIPO 2, ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA Y ANEMIA”**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

PRESENTA

DRA. DALILA HUERTA VARGAS

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA.

DIRECTOR DE TESIS

DR. JUAN AGUSTÍN PARRA ROJAS

DR. GERMÁN VARGAS AYALA

2012



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**“CONCENTRACIONES SÉRICAS DE FERRITINA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS
TIPO 2, ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA Y ANEMIA”**

Dra. Dalila Huerta Vargas

Vo. Bo.

Dr. José Juan Lozano Nuevo.

Profesor titular del curso de especialización en Medicina Interna.

Vo. Bo.

Dr. Antonio Fraga Mouret

Director de Educación e Investigación.

**“CONCENTRACIONES SÉRICAS DE FERRITINA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS
TIPO 2, ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA Y ANEMIA”**

Dra. Dalila Huerta Vargas

Vo. Bo.

Dr. Juan Agustín Parra Rojas.

Director de tesis.

Vo. Bo.

Dr. Germán Vargas Ayala

Dedicatoria

A Elías, por su apoyo incondicional.

INDICE

1. Resumen y palabras clave.....	1
2. Marco teórico.....	3
3. Planteamiento del problema.....	9
3.1 Pregunta de investigación.....	9
4. Justificación.....	10
5. Hipótesis de trabajo.....	10
6. Objetivos.....	11
7. Material y Métodos.....	12
7.1 Diseño del estudio.....	12
7.2 Calculo de la muestra.....	14
7.3 Análisis estadístico.....	15
8 Resultados.....	16
9 Discusión.....	18
10 Conclusiones.....	19
11 Bibliografía.....	20
12 Anexos.....	22

RESUMEN

Introducción. La diabetes mellitus tipo 2 es una de las principales causas de enfermedad renal crónica en nuestro país. Existe una prevalencia a nivel nacional de diabetes mellitus tipo 2 de 7% y de ellos alrededor de 40% presenta enfermedad renal crónica. La anemia es una consecuencia de la enfermedad renal crónica por deficiencia de eritropoyetina, encontrando una anemia normocítica normocromica predominando a partir del estadio 3 de la función renal. Otra causa de anemia en nuestro país es por deficiencia de hierro encontrando una prevalencia mayor al 30% en adultos mayores de 50%. Muchos estudios han demostrado que la anemia incrementa el riesgo cardiovascular y el tratamiento en los pacientes con enfermedad renal crónica es con eritropoyetina para alcanzar concentraciones de Hb entre 11 a 12 g/dl, sin embargo antes de este tratamiento se recomienda dar tratamiento con hierro a pacientes con ferritina sérica menor a 100 pg/ml, por lo que se diseñó este estudio.

Objetivo. Cuantificar los niveles de ferritina en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica en cada uno de los estadios de la función renal y establecer si existen deficiencia.

Hipótesis. Los niveles de ferritina en los pacientes con anemia secundaria a enfermedad renal crónica y diabetes se encuentran alterados de acuerdo a estadio de la función renal.

Diseño del estudio: Transversal analítico.

Material y métodos. Se determinó una muestra de 50 pacientes con diabetes y enfermedad renal crónica analizando 10 pacientes en cada estadio de la función renal de acuerdo a KDOQI. Una vez que aceptaron participar en el estudio se tomaron muestras para medición de hb, Hto, VCM, HCM, glucosa, urea, Cr y ferritina. Se realizó peso y talla a todos los pacientes y se estimó la tasa de filtrado glomerular con la fórmula de Cocroft-Gault.

Análisis estadístico. Se utilizó estadística descriptiva porcentajes y promedios, las variables se analizaron con prueba de t o chi cuadrada de acuerdo al tipo de variables. Se realizó prueba de correlación y coeficiente de determinación con una significancia estadística de 0,05.

Resultados. De los pacientes incluidos 27 fueron mujeres y 23 hombres con una media de edad se 55.18 años. En estadio 1, el promedio de Hb fue de 14.6 g/dl; en el estadio 2, el promedio de Hb fue de 11.3 g/dl; en estadio 3 el promedio de Hb fue de 11.11 g/dl, en estadio 4 el promedio de Hb fue de 10.29 g/dl y en estadio 5 de 8.26 g/dl, con una p de 0.05. El coeficiente de correlación con nivel de significancia de 0.01. Los niveles de ferritina se encontraron de con un promedio de 155 con un valor mínimo de 6 y un máximo de 1563, 30 (60%) pacientes con deficiencia de ferritina con valores menores a 100 pg/ml con una correlación significativa de 0.01.

Conclusiones. Se concluye que en los pacientes con diabetes mellitus 2 y enfermedad renal crónica se encuentra disminución de los niveles de ferritina lo que puede contribuir al grado de anemia.

Palabras clave: diabetes mellitus, ferritina, anemia, enfermedad renal crónica.

SUMMARY

Introduction. Diabetes mellitus type 2 is a major cause of chronic kidney disease in our country. A national prevalence of type 2 diabetes mellitus 7%, and of these about 40% have chronic kidney disease. Anemia is a consequence of chronic kidney disease Erythropoietin deficiency, finding a predominantly normochromicnormocytic anemia from stage 3 renal function. Another cause of anemia in our country is iron deficiency finding a prevalence greater than 30% in adults 50%. Many studies have shown that anemia increases cardiovascular risk and treatment in patients with chronic kidney disease with erythropoietin to achieve Hb levels between 11 to 12 g / dl, however, before this treatment is recommended to treatment with iron patients with serum ferritin below 100 pg /ml, so we designed this study.

Objective. Quantify ferritin levels in patients diagnosed with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease in each of the stages of renal function and whether there are deficiencies.

Hypothesis. Ferritin levels in patients with anemia secondary to chronic kidney disease and diabetes are altered according to stage of renal function.

Study design: Transversal analytic.

Material and methods. We determined a sample of 50 patients with diabetes and chronic kidney disease patients by analyzing 10 at each stage of renal function according to KDOQI. Once accepted to participate in the study samples were taken for measurement of Hb, Hct, MCV, MCH, glucose, urea, Cr and ferritin. Weight and height was performed in all patients and estimated glomerular filtration rate with Cocroft-Gault formula.

Statistical analysis. Descriptive statistics were used percentages and averages, the variables were analyzed with chi square test according to the type of variables. Test was performed and correlation coefficient of determination with a statistical significance of 0.05.

Results. Of the patients 27 were women and 23 men, average age of 55.18 years. In stage 1, the average Hb was 14.6 g / dl in stage 2, the average Hb was 11.3 g / dl, stage 3 the average Hb was 11.11 g / dl, the average stage 4 Hb was 10.29 g / dl in stage 5, 8.26 g / dl, p 0.05. The correlation coefficient with significance level of 0.01. Ferritin levels were found in an average of 155 with a minimum of 6 and a maximum of 1563, 30 (60%) patients with ferritin deficiency with values below 100 pg / ml with a significant correlation of 0.01.

Conclusions. We conclude that in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease is decreased ferritin levels which may contribute to the degree of anemia.

Keywords: diabetes mellitus, ferritin, anemia, chronic kidney disease.

MARCO TEORICO.

La diabetes mellitus tipo 2 es un desorden metabólico caracterizado por hiperglucemia crónica con trastornos en el metabolismo de los hidratos de carbono, lípidos y proteínas resultado de los defectos de secreción, acción de la insulina o de una combinación de ambos.^{1,2} Es un padecimiento crónico, progresivo e incurable, con una frecuencia en aumento, relacionado con complicaciones agudas y crónicas que pueden llevar al paciente a la muerte. Se relaciona con factores genéticos que pueden predisponer el desarrollo de la enfermedad, y también con factores ambientales como obesidad, hábitos de alimentación inadecuados y sedentarismo.³ Las células beta del páncreas son las encargadas de producir insulina; en la diabetes mellitus 2 dichas células se ven alteradas, lo que resulta en dos características importantes de la enfermedad: resistencia a la insulina e intolerancia a la glucosa, causantes de las principales manifestaciones clínicas: poliuria, polidipsia y pérdida de peso, además de relacionarse con las implicaciones a largo plazo, donde se presentan complicaciones tanto microvasculares como macrovasculares, lo que explica porque la diabetes mellitus 2 se considera como una de las principales causas de amputación de miembros inferiores, cardiopatía isquémica, insuficiencia renal y ceguera.

La nefropatía diabética es la causa principal de insuficiencia renal crónica e los pacientes que inician terapia renal de reemplazo y afecta a 40% de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y 2. Se ha asociado con un incremento en el riesgo de muerte debido a causas cardiovasculares y es definida por la excreción urinaria aumentada de albumina en ausencia de otras enfermedades renales. Puede fluctuar a través de diversas etapas desde la microalbuminuria a proteinuria franca, e insuficiencia renal, muerte o invalidez.⁴ La microalbuminuria se define como 20 a 200 ug/min/1.73m², o 30 a 300 mg en 24 horas. En los pacientes en los que la microalbuminuria progresa a macroalbuminuria tienen una elevada probabilidad de progresar hacia enfermedad renal terminal. Dentro de la historia natural de la nefropatía diabética se han descrito cinco etapas: 1) hipertrofia e hiperfunción renal, aumento del volumen renal, incremento en la velocidad de filtración glomerular que puede ser reversible con el control de la glucemia; 2) de transición con control y normoalbuminuria, puede durar varios años o permanecer durante toda la vida; 3) nefropatía diabética incipiente hay presencia de microalbuminuria constante y creciente, los inhibidores de enzima convertidora de angiotensina y los bloqueadores del receptor de angiotensina previene y retarda su aparición; 4) proteinuria y nefropatía diabética franca se inicia aproximadamente 5 años después de aparecer la microalbuminuria y se caracteriza por proteinuria, hipertensión arterial, descenso de la filtración glomerular y aumento de creatinina sérica; 5) insuficiencia renal avanzada ocurre alrededor de 5 años después de la etapa 4, se observa síndrome urémico, con filtrado glomerular menor a 10 ml/min o mayor con síntomas de uremia, en esta etapa el daño es irreversible y es necesario recurrir a tratamiento sustitutivo de la función renal.⁵

La enfermedad renal crónica constituye una de las principales causas de muerte en el mundo industrializado y cada vez se incrementan las cifras de pacientes que ameritan tratamiento sustitutivo de la función renal debido al envejecimiento progresivo de la población y al aumento en la prevalencia de enfermedades crónicas como la diabetes mellitus que de acuerdo a ENSANUT 2006, la prevalencia en nuestro país es de 7%, 7.3% en mujeres y 6.5% en hombres^{6,7} Por lo tanto se incrementa la prevalencia de enfermedad renal crónica ya que al momento del diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 hasta 13% de la población ya tiene enfermedad renal crónica.

La enfermedad renal crónica se define como la disfunción por al menos tres meses, y puede ser definida con base a la tasa de filtrado glomerular (TFG) menor a 60ml/min/1.73m² o marcadores de daño renal. De acuerdo a las Guías KDOQI los estadios de la función renal se definen de la siguiente manera: 1) TFG mayor a 90 ml/min con anormalidades en examen general de orina como proteinuria o daño renal estructural o histológico; 2) TFG 60-90ml/min con anormalidades en el examen general de orina o daño renal estructural o histológico; 3) TFG 30-59ml/min; 4) TFG 15-29 ml/min, 5) menor a 15ml/min o pacientes en diálisis. En los pacientes diabéticos los productos finales de glicación afectan de forma adversa la función endotelial además de que activan de forma anormal en sistema renina angiotensina aldosterona que resulta en hipertensión glomerular con hiperfiltración.⁸

La anemia es común en diabetes y enfermedad renal crónica y contribuye grandemente al pronóstico del paciente. Estudios observacionales indican que niveles bajos de hb (hemoglobina) pueden incrementar el riesgo de progresión de enfermedad renal y morbilidad y mortalidad cardiovascular. Ensayos clínicos controlados de tratamiento de anemia con eritropoyetina demostraron mejoría en la calidad de vida pero no en el pronóstico. En algunos estudios el tratamiento con agentes estimulantes de eritropoyetina, el aumento de los niveles de hb mayor de 12 se asocio con empeoramiento del pronóstico así como incremento del riesgo de trombosis^{9,10,11}. Como consecuencia la FDA, y la NKF modificaron las recomendaciones para el tratamiento de la anemia en pacientes con enfermedad renal crónica. En una revisión publicada en 2009 hace hincapié en la prevalencia clínica, causas y consecuencia de la anemia; comentan los riesgos y beneficios de tratamiento; y establecen el tratamiento de la anemia basado en estudios clínicos en paciente con diabetes y enfermedad renal crónica que no requieren diálisis. La NKF define anemia en enfermedad renal crónica como un nivel de Hb <13.5 g/dl en hombres y 12g/dl en mujeres. Esta definición está basada en el hecho de que estos niveles se encuentran en el 95% de los Intervalos de confianza de acuerdo a la media para hombres y mujeres. Se estima que uno de cada cinco pacientes con diabetes y enfermedad renal crónica estadio 3 tiene anemia y esta empeora severamente conforme avanza los estadios de enfermedad renal crónica y en aquellos con proteinuria. Por ejemplo en un estudio observacional prospectivo a 5 años en una clínica de diabetes en Australia la anemia se encontró en enfermedad renal temprana y la declinación de los

niveles de hb fue más común en aquellos con niveles altos de albuminuria ^{12, 13}. Esta distribución de hb en pacientes con diabetes y enfermedad renal crónica es similar a aquellos sin diabetes, pero en promedio, los niveles de hb son bajos. Por esta razón se recomienda medir creatinina sérica, albumina urinaria y estimar la tasa de filtración glomerular e identificar y cuantificar la tasa de excreción de albumina en pacientes con diabetes y anemia. La anemia en pacientes con diabetes y ERC es el resultado de uno o varios mecanismos; deficiencia de vitaminas como son folato y B12 son relativamente infrecuentes y las guías de práctica clínica no recomiendan medir de forma rutinaria estos niveles séricos; la principal causa de anemia en enfermedad renal crónica es deficiencia de hierro y eritropoyetina y la baja respuesta de la acción de eritropoyetina. La deficiencia de hierro en la población general es una causa común de anemia y es prevalente en pacientes con diabetes y enfermedad renal crónica. En estos mismos pacientes la deficiencia en la alimentación, la baja absorción intestinal y hemorragia gastrointestinal puede dar como resultado anemia por deficiencia absoluta de hierro. Análisis reciente de la NHANES IV sugiere que más del 50% con estadios de la ERC 2 a 5 tienen deficiencia de hierro absoluta o relativa. En enfermedad Renal Crónica ambas deficiencias absoluta y relativa son comunes ^{14, 15}. La deficiencia absoluta de hierro se define como una depleción de hierro en los tejidos por niveles de ferritina sérica <100 ng/ml o una saturación de transferrina <20%. La anemia por deficiencia funcional de hierro es definida como hierro tisular adecuado con niveles de ferritina >100 ng/ml y una reducción en la saturación de hierro. Además es más común y está fuertemente asociado con alta regulación de citocinas inflamatorias y alteraciones en la respuesta tisular de eritropoyetina, los cuales pueden inhibir el transporte de hierro desde los tejidos a los eritroblastos. Otros mecanismos implicados son incremento en los niveles de citocinas inflamatorias como son IL-6, la producción y secreción de hepcidina una proteína hepática que inhibe la absorción intestinal de hierro y alteraciones en el transporte desde el sistema reticuloendotelial a médula ósea. En suma, eritropoyetina con transporte de hierro normal desde macrófagos de la sangre esta alterada, estas alteraciones están exacerbadas por deficiencia relativa de hierro ^{16, 17}.

La deficiencia y baja respuesta de eritropoyetina contribuyen a la anemia en pacientes diabéticos con enfermedad renal crónica. La causa de deficiencia de eritropoyetina en estos pacientes es a través de la reducción de la masa renal con la consecuente depleción de esta hormona. La hiporrespuesta es definida clínicamente como un requerimiento de dosis alta de eritropoyetina para elevar los niveles de Hb en ausencia de deficiencia de hierro. Se cree que las alteraciones están representadas por una acción antiapoptótica de la eritropoyetina sobre los proeritroblastos. Las posibles causas de esta baja respuesta a la eritropoyetina incluyen: el sistema inflamatorio, y daño microvascular en la médula ósea. Sin embargo algunos estudios sugieren que otros factores (por ejemplo falla autonómica), pueden jugar un papel en las alteraciones en la producción de eritropoyetina o la secreción por falla renal. El síndrome nefrótico también se asocia con anemia, éste se caracteriza por edema, hipoalbuminemia, dislipidemia y tasa creatinina/proteína mayor a 3

y no es común en pacientes con nefropatía diabética y suele ocurrir en etapas tempranas de la enfermedad renal (estadios 1 y 2) ^{18, 19}. El mecanismo de anemia en síndrome nefrótico es compleja e incluye mecanismos mediadores inflamatorios así como una deficiencia absoluta de hierro. La excreción de hierro incrementa en las etapas tempranas de la enfermedad renal en pacientes con diabetes y albuminuria y se exagera por desarrollo de proteinuria en rangos nefroticos. En síndrome nefrotico, muchas proteínas diferentes a la albumina son excretadas incluyendo transferrina y eritropoyetina. La pérdida significativa de transferrina y eritropoyetina puede ocurrir en síndrome nefrótico, por lo que deficiencia de hierro y eritropoyetina causan anemia en pacientes con diabetes. Evidencia en el incremento del catabolismo de la transferrina en síndrome nefrotico puede contribuir a deficiencia de hierro causando anemia. La disminución en la producción de eritropoyetina, secreción y baja respuesta pueden contribuir a anemia en pacientes con síndrome nefrótico. Los inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los bloqueadores de receptor de angiotensina pueden causar una disminución reversible en las concentraciones de Hb en pacientes con diabetes y ERC. El mecanismo por el cual los IECA y los bloqueadores del receptor de angiotensina causan anemia incluyen un bloqueo directo de los efectos de proeritropoyetina sobre la angiotensina II en los precursores de células rojas, degradación de inhibidores fisiológicos de hematopoyesis y supresión de IGF-1. La administración a largo plazo de losartan 50 a 100 mg una vez al día en pacientes con diabetes y albuminuria disminuye la hb 1 g/d; este efecto no disminuye el efecto renoprotector de losartan. Esto puede ser reconocido como clases de agentes que pueden inducir o empeorar la anemia sintomática en pacientes nefropatas. La anemia es una importante causa de alteraciones físicas y mentales en pacientes diabéticos y enfermedad renal crónica incluyendo fatiga, debilidad, disnea, alteraciones de la conciencia y otros síntomas. Estudios clínicos indican que al mejorar la anemia mejora la función cognitiva, la función sexual y el estado general y la capacidad de ejercicio y reduce la necesidad de transfusiones sanguíneas ^{20,21}. Existen evidencias de que la anemia en la diabetes contribuyen a retinopatía, neuropatía, úlceras en pie diabético, hipertensión, progresión de la enfermedad renal y eventos cardiovasculares. En general, la enfermedad renal en diabetes es progresiva y hipotéticamente la anemia contribuye a la progresión. Los mecanismos posibles incluyen isquemia renal causada por una reducción en la liberación de oxígeno con hb baja y datos de insuficiencia cardiaca. Por ejemplo la anemia empeora la hipoxia medular renal por lesión intersticial renal y fibrosis. Experimentos animales y estudios in vitro, indican que la hipoxia renal aumenta la regulación de hipoxia inducible por factor 1 alfa, un regulador transcripcional del gen de eritropoyetina como hem oxidasa, sintasa de óxido nítrico, matriz extracelular y genes de la apoptosis. Este aumento de la regulación por hipoxia renal y la expresión del gen inductor de la colagena en fibroblastos renales puede incrementar la fibrosis intersticial. La anemia puede incrementar la actividad simpática renal resultando un incremento en la presión glomerular y proteinuria y contribuir a empeorar la función renal por exacerbación de falla cardiaca una complicación común en pacientes con diabetes y enfermedad renal. Estudios en modelos animales

tempranos en ablación renal, hipertensión y diabetes demostraron que el tratamiento de la anemia empeora la hipertensión sistémica y glomerular y daño funcional sugiriendo que la anemia puede actualmente ser renoprotectora. Recientemente Nakamura Et al, demostraron que la administración de un agente estimulante de eritropoyetina a pacientes con anemia en enfermedad renal crónica disminuye acidos grasos en orina ligados a proteínas una molécula conocida que se asocia con incremento en el riesgo para progresión de enfermedad renal sugiriendo que los agentes estimulantes de eritropoyetina pueden tener un efecto renoprotector independientemente de los factores de eritropoyetina. Sin embargo en estudios clínicos eritropoyetina no ha sido aprobada para disminuir la progresión de la enfermedad renal en pacientes con diabetes y nefropatía. Estudios observacionales indican que la muerte es 5 veces mas frecuente que la progresión a enfermedad renal terminal en pacientes con enfermedad renal crónica. Enfermedad cardiovascular es la causa mas común de muerte en pacientes con DM y ERC; anemia puede multiplicar las causas de mortalidad, la prevalencia de anemia es 10 veces mas en pacientes diabéticos con ERC y falla cardiaca y se considera un factor de riesgo modificable en pacientes diabéticos. Concentraciones bajas de hb son un factor de riesgo independiente para hipertrofia ventricular izquierda, falla cardiaca y mortalidad cardiovascular. Insuficiencia cardiaca es común en pacientes diabéticos con nefropatía y puede resultar en reducción del flujo sanguíneo renal, por lo que contribuye a la reducción en la tasa de filtración glomerular y producción de eritropoyetina. También la anemia puede agravar la hipoxia tisular y subsecuentemente falla cardiaca resultando retención de sodio, expansión de volumen, incremento del retorno venoso y incremento venomotor. Por esta razón, el tratamiento de anemia en pacientes con diabetes y enfermedad renal crónica es una estrategia propuesta para reducir la excesiva morbimortalidad. Algunos estudios pequeños en pacientes con enfermedad renal crónica, incluyendo aquellos con diabetes, demostrando un efecto benefico sobre la progresión de la enfermedad renal, Kuriyama et al estudio 106 pacientes con estadio 3-4 de enfermedad renal crónica con o sin anemia, aquellos con anemia fueron aleatorizados para tratamiento con agentes estimulantes de eritropoyetina y sin tratamiento. El momento de doblar la creatinina sérica de la basal del estudio se tomo como punto primario. Ellos encontraron como punto primario el valor de creatinina sérica al doble fue significativamente mayor en el grupo tratado que en el grupo no tratado y similar en los sujetos control no anémicos. Gouva et al aleatorizo 88 pacientes con anemia estadio 3-5 de enfermedad renal crónica en etapa temprana vs tardío tratados con eritropoyetina alfa con una prueba de hipótesis de intervención puede ser la tasa de progresión en la enfermedad renal crónica terminal. Ellos encontraron que la corrección temprana de la anemia fue asociada con mejoría en la sobrevida de pacientes renales comparado con anemia en tratamiento tardío^{22, 23}. Rossert et al, realizo un estudio controlado aleatorizado incluyendo 390 pacientes con estadios 3-4 de la enfermedad renal y anemia con una prueba de hipótesis que el tratamiento de la anemia con ESA con un nivel alto de hb pueden disminuir la declinación de la función renal. Los sujetos fueron agrupados de acuerdo al nivel de Hb 13 a 15 o 11 a 12 /dl y seguidos por 12 meses sin encontrar diferencia estadísticamente

significativa. Las guías KDOQI recomiendan como objetivo en el paciente con enfermedad renal crónica niveles de hb entre 11 y 12g/dl, usando principalmente agentes estimulantes de eritropoyetina, sin embargo Mehdi en un estudio de revisión recomienda sustitución con hierro de acuerdo a los niveles de ferritina, refiriendo suplemento con hierro si hay deficiencia absoluta del mismo, se ha reportado que dosis de 300 a 325 mg de hierro una a tres veces al día eleva de forma significativa los niveles de Hb. Otra alternativa es la administración de hierro IV, recomendando hierro dextran si se encuentran niveles de ferritina menores de 100 ng/ml o saturación menor de 20% en pacientes con una tasa de filtración glomerular menor a 50ml/min que no se encuentren en diálisis, con dosis de 200mg a la semana durante 5 semanas incrementando la Hb en las primeras 2 semanas ²⁴. En el estudio ADEMEX, realizado en pacientes con diálisis peritoneal la muerte por enfermedad cardiovascular fue de 27% con un hematocrito promedio de 29% y niveles de transferrina de 170 mg/dl.²⁵

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

A nivel mundial así como en México, la diabetes mellitus tipo 2 es un problema de salud pública encontrando una prevalencia de 7% a nivel nacional de acuerdo a la encuesta ENSANUT 2006; como se establece en la literatura de estos pacientes 44% presentara complicaciones renales y en ellos la anemia se hace evidente a partir de la etapa 3 de la función renal de acuerdo a las guías KDOQI, esto debido a la disminución en la producción de eritropoyetina a nivel renal.

La anemia por deficiencia de acuerdo a la encuesta ENSANUT 2006 se encontró anemia por deficiencia de hierro en la población entre 20 a 49 años 5.3% en hombres y 17.3% en mujeres, esta cifras se incrementaron en personas de 50 años y más en donde se encontró una prevalencia nacional de anemia de 13.9% en hombres y 31.4% en mujeres, por lo que la anemia continúa siendo de magnitud elevada en nuestro país. Tomando en cuenta estos datos y que por la fisiopatología de la enfermedad renal crónica se incrementa la anemia en los pacientes diabéticos es importante corregir esta deficiencia en los pacientes con enfermedad renal crónica para disminuir el riesgo cardiovascular.

En el Hospital General de Xoco se atienden pacientes con diabetes y enfermedad renal crónica encontrando anemia con patrón normocítico normocromico a partir de la etapa 3 de la función renal, sin tener estudios de las reservas de hierro para corregir primero esta deficiencia y después continuar tx con eritropoyetina por lo que se establece la siguientes pregunta de investigación:

¿Cuál es la relación que existe entre anemia y deficiencia de ferritina en pacientes diabéticos con enfermedad renal crónica en cada uno de los estadios de la función renal en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 atendidos en el Hospital General Xoco?

JUSTIFICACIÓN.

Debido a un aumento de las enfermedades crónicas en los últimos 50 años, la diabetes mellitus tipo 2 es uno de los principales factores de riesgo para enfermedad cardiovascular. La calidad de vida y los costos de atención se incrementan cuando los pacientes presentan enfermedad renal crónica como complicación de la diabetes mellitus. En la literatura encontramos que estos pacientes tienen hasta un 31% de anemia por deficiencia de hierro. Es importante determinar a los pacientes que su anemia se debe a una deficiencia de hierro y que se agrava al deteriorarse la función renal, por lo que se decide realizar este estudio, ya que la medición de ferritina no se realiza en todos los laboratorios y no tenemos estudios de investigación en nuestro hospital que determinen estos valores.

HIPÓTESIS DE TRABAJO.

Hipótesis alterna.

Los niveles de ferritina en los pacientes con anemia secundaria a enfermedad renal crónica y diabetes se encuentran alterados de acuerdo al estadio de la función renal.

Hipótesis nula

Los niveles de ferritina en los pacientes con anemia secundaria a enfermedad renal crónica y diabetes son similares independientemente del estadio de la función renal.

OBJETIVOS.

Objetivo General.

Cuantificar los niveles de ferritina en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica en cada uno de los estadios de la función renal y establecer si existen deficiencia.

Objetivos Específicos.

1. Identificar el porcentaje de pacientes con anemia asociada a enfermedad renal crónica secundario a diabetes mellitus tipo 2
2. Determinar el grado de anemia y su relación de acuerdo al estadio de la función renal.
3. Establecer la relación entre deficiencia de ferritina y grado de anemia.
4. Comparar los niveles de ferritina en cada uno de los estadios de la función renal.
5. Identificar a los pacientes con deficiencia de ferritina

MATERIAL Y METODOS.

MATERIAL.

- Carta de consentimiento informado
- Hoja de recolección de datos
- Jeringas, agujas, ligadura, torundas con alcohol y tubos de ensaye secos.
- Pluma y tela adhesiva.
- Bascula y estadímetro

RECURSOS FISICOS.

- Servicio de Medicina Interna de Hospital General de Xoco.
- Laboratorio del hospital General de Xoco
- Laboratorio AIMSA

Diseño del estudio.

- Se trata de un estudio transversal analítico.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con Diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica.
- Pacientes que acepten participar en el estudio.
- Pacientes sin tratamiento sustitutivo para la función renal (Dialisis o hemodiálisis).
- Mayores de 18 años
- Ambos géneros.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con infección durante la recolección de la muestra.

Pacientes de no inclusión:

- Pacientes que hayan recibido transfusiones en los tres meses previos.
- Pacientes con hemorragia
- Pacientes que se encuentren en tratamiento con suplementos de hierro.
- Pacientes que reciban tratamiento con eritropoyetina

DEFINICION DE VARIABLES.

- Enfermedad renal crónica. Se determina usando la formula de Cokroft-Gault para estimar la tasa de filtración glomerular y de clasificarla en cada uno de los estadios de acuerdo a las guías KDOQI de 1 al 5.
- Anemia. Se define como un valor de Hb menor de 12 y se clasifico en leve de 9 a 11.9, moderada de 6 a 8.9 y severa menor a 6 g/dl y el tipo de anemia de acuerdo a los valores de volumen corpuscular medio y hemoglobina corpuscular media.
- Ferritina se midió la concentración de ferritina tomando como punto de corte un valor menor a 100 ng/ml.
- Creatinina sérica se midio en mg/dl

CALCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Fórmula para cálculo de la muestra en estudios transversales

$$N1 = \frac{Z_{\alpha^2}^2 \cdot p \cdot q}{d^2}$$

Donde:

$Z_{\alpha^2} = 1.96^2$ ya que la seguridad es de 95%.

P: proporción esperada (30%)=0.3

q=1-p en este caso 1-0.3=0.97

d = Magnitud de las diferencias que uno pretende probar, se estimaran las diferencias del 15%

Sustituyendo:

$$N = \frac{(1.96)^2 (0.3)(0.97)}{0.15^2} = \frac{3.84(0.291)}{0.0225} = \frac{1.117}{0.0225} = 49.6$$

$$N = 50$$

Por lo que se analizan 50 pacientes, 10 en cada estadio de la función renal de acuerdo a las guías KDOQI.

MEDICIONES.

Los 50 pacientes incluidos en el estudio se incluyen datos demográficos como son edad, genero, peso y talla. Se toman muestra de sangre para medir Biometría hemática, creatinina sérica, urea y ferritina con un riesgo mínimo explicando al paciente que como riesgo de este procedimiento puede presentar dolor en el sitio de venopunción, equimosis, hemorragia e infección, los cuales se minimizan al relizar el procedimiento con asepsia de la región, la técnica correcta y precauciones universales. Una vez tomada la muestra la medición de biometría hemática, creatinina y urea se realiza en el laboratorio del Hospital General Xoco y la muestra para determinación de ferritina se transportara en un envase térmico al laboratorio AIMSA en un tiempo máximo de una hora. Este procedimiento con previa autorización del paciente.

ANALISIS ESTADISTICO.

Análisis de media, desviación estándar, comparación con chi cuadrada y prueba de t de acuerdo al tipo de variables.

Correlación lineal se usa para describir la relación entre dos variables numéricas y ordinales. El cálculo de la correlación incluye un ordenamiento inicial por grado o posición de valores de cada una de las variables, de menor a mayor. La interpretación de coeficiente de correlación oscila entre 1 y -1 indicando 1 que existe una correlación directamente proporcional y -1 una correlación inversamente proporcional.

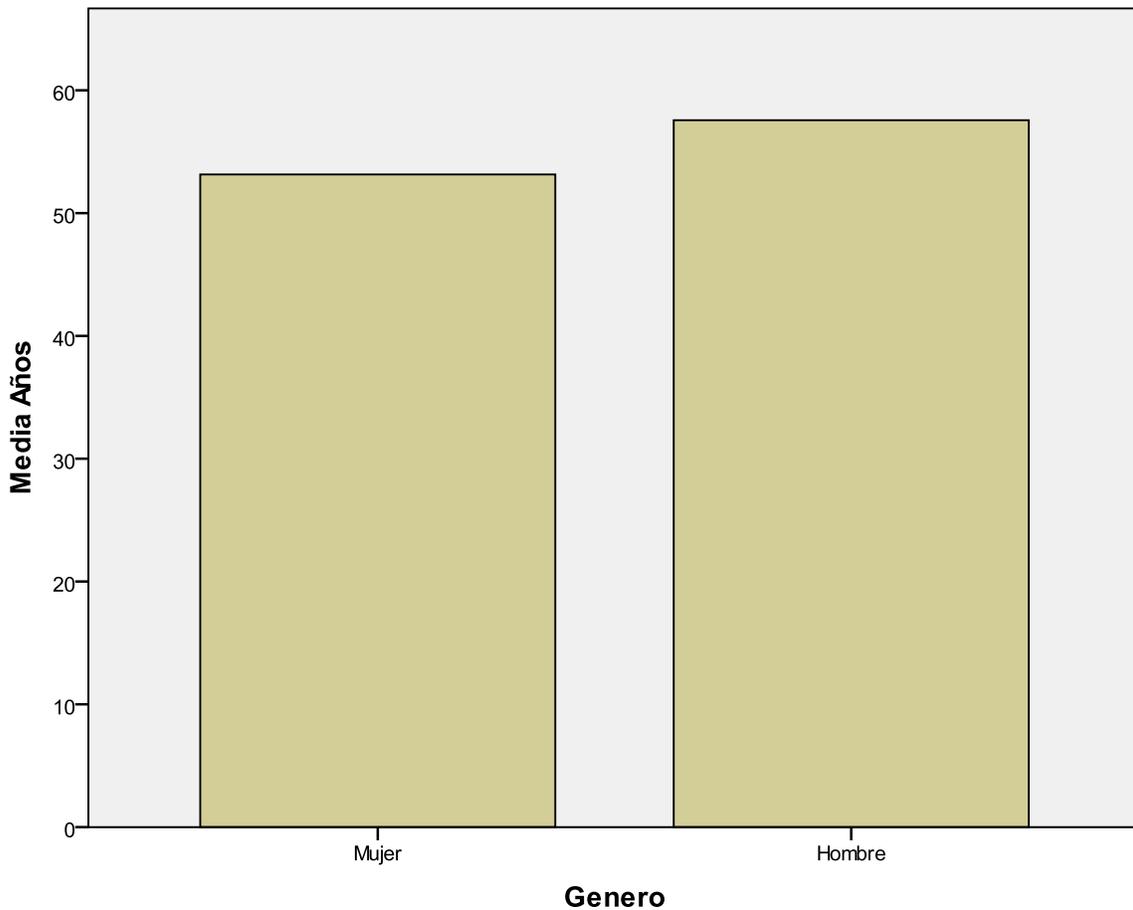
Coefficiente de determinación. Se determina por la elevación al cuadrado del coeficiente de correlación e indica que tan fuerte es la correlación.

Para el análisis de los datos se utilizo en programa estadístico SPSS versión 19.

RESULTADOS.

Se estudio un total de 50 pacientes, del Hospital General de Xoco, 27 mujeres (54%) y 23 hombres (46%), con edad promedio de 55.18 años, mínimo 28 máximo 76 años, como se muestra en la gráfica No 1..

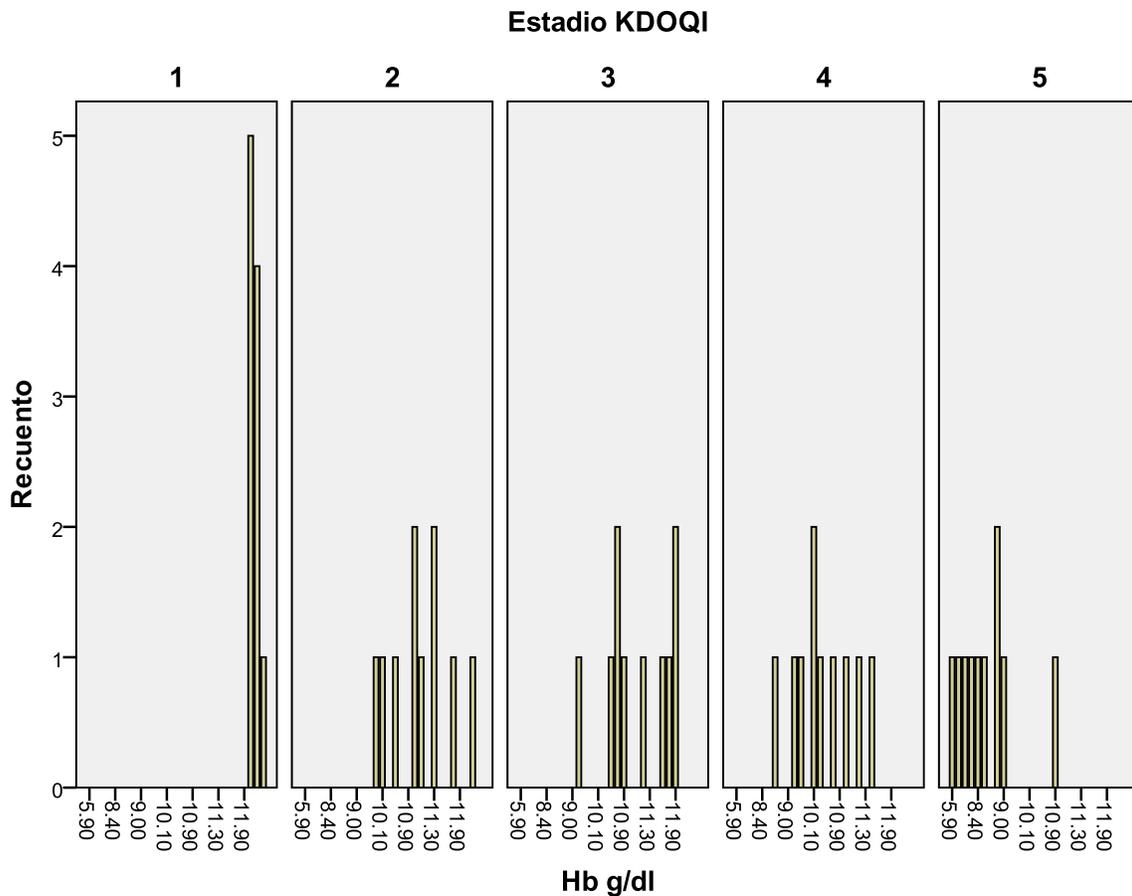
Gráfica No 1. Promedio de edad de acuerdo a género.



De los 50 pacientes estudiados, se dividieron en 5 grupos de 10 cada uno, de acuerdo al estadio de la función renal en que se encontraban. De acuerdo al estadio de la función renal se encontró que los pacientes con estadio 1, el promedio de Hb fue de 14.6 g/dl; en el estadio 2, el promedio de Hb fue de 11.3 g/dl; en estadio 3 el promedio de Hb fue de 11.11 g/dl, en estadio 4 el promedio de Hb fue de 10.29 g/dl y en estadio 5 de 8.26 g/dl, con una p de 0.05. El coeficiente de correlación de -0.821, con un coeficiente de determinación de .674, con nivel de significancia de 0.01.

Grafica No 2. Concentración sérica de Hb de acuerdo al estadio de la función renal.

Se



Los niveles de ferritina se encontraron de con un promedio de 155 con un valor mínimo de 6 y un máximo de 1563, 30 (60%) pacientes con deficiencia de ferritina con valores menores a 100 pg/ml. La correlación de concentración de ferritina de acuerdo a la concentración de Hb fue directamente proporción con una correlación de Spearman de .297, con un coeficiente de determinación de 0.88 con un nivel de significancia de 0.05. De acuerdo al estadio de la función renal los niveles de ferritina encontrados fueron en estadio 1 un promedio de 125.20, estadio 2 de 311.55, estadio 3 171.90, estadio 4 de 60.60 y estadio 5 110.49 con un valor de p de 0.05. Se encontró un coeficiente de correlación de -.381, con un coeficiente de determinación de 0.145, con una correlación significativa de 0.01.

Discusión.

De acuerdo al proceso de transición epidemiológico en que se encuentra México, las enfermedades crónico degenerativas han mostrado un incremento significativo. Como se comenta en apartados anteriores la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 se ha incrementando paulatinamente por un incremento en los estilos de vida como son sedentarismo y hábitos inadecuados de alimentación, agregado a los factores genéticos. La anemia sin embargo es una enfermedad que no se ha logrado corregir a través de los años principalmente por deficiencias en las reservas de hierro y que se incrementa o se exacerba al presentarse anemia de la enfermedad crónica.

De acuerdo a lo revisado en la literatura, la anemia secundaria a enfermedad renal crónica no se debe a deficiencia de hierro sino a disminución en la síntesis de eritropoyetina por los riñones, sin embargo para corregir esta anemia es importante antes determinar si existe o no deficiencia de hierro, transferrina o ferritina y una vez corregido este déficit, dar el tratamiento para la anemia por deficiencia de eritropoyetina.

De ahí la importancia y trascendencia de este estudio. En la ENSANUT 2006 observamos que la anemia sigue siendo un problema de salud pública en todos los grupos de edad, pero se observa que se incrementa en las edades extremas de la vida, niños y adultos mayores de 50 años.

En los estudios revisados se encontró que la anemia se presenta a partir del estadio 3 de enfermedad renal crónica de acuerdo a KDOQI, y en nuestros resultados se encuentra que la anemia se presenta desde el estadio 2 de la enfermedad renal crónica, observando una relación inversamente proporcional entre estadio de la función renal y concentración de Hb con diferencia estadísticamente significativa.

Los niveles de ferritina existe una diferencia estadísticamente significativa en los grupos con un intervalo de confianza de 95%. Por lo que es muy importante la medición de este parámetro en nuestros pacientes con diabetes y enfermedad renal crónica independientemente del grado de anemia que presenten.

Debido a que la anemia es un factor de riesgo cardiovascular, agregado a la diabetes y enfermedad renal crónica de corrección de está de forma adecuada puede mejorar la calidad de vida y el pronóstico de nuestros pacientes y dado de no es un estudio que se pueda medir por su costo es importante plantearnos que los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, enfermedad renal crónica tienen una elevada probabilidad de deficiencia de ferritina y que esta debe corregirse antes de que la anemia se manifieste por concentraciones bajas de Hemoglobina y Hematocrito o por la signos y síntomas.

Conclusiones.

De acuerdo a nuestros resultados se puede concluir lo siguiente, existe un alto porcentaje de deficiencia de ferritina en nuestros pacientes con diabetes y enfermedad renal crónica independientemente del estadio de la enfermedad renal crónica en que se encuentren. El grado de anemia es directamente proporcional a los niveles de ferritina, y como se observa en la literatura la concentración de Hemoglobina es inversamente proporcional al estadio de la función renal en que se encuentran los pacientes. Por ello es importante determinar las concentraciones de ferritina en estos pacientes.

Por lo anterior se considera que este estudio tiene gran importancia y que abre la puertas a estudios posteriores, tomando en cuenta este antecedente y se sugiere en estudios posteriores realizar perfil de hierro completo para tener una mejor evaluación de los pacientes con diabetes y enfermedad renal crónica.

Finalmente considerando las tres entidades, diabetes mellitus tipo 2, enfermedad renal crónica y anemia es recomendable evaluar la respuesta a tratamiento con hierro vía oral o intravenoso, antes de iniciar tratamiento con eritropoyetina en anemia leve a moderada.

Bibliografía.

1. American Diabetes Association: diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2009;32(1):S13-67.
2. Alpízar SM. Guía para el manejo integral del paciente diabético. 2ª ed. México Alfil 2007:83
3. Rydén L, Standl E, Bartnik M, Et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007;28(1):88-136.
4. Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. The need for early predictors of diabetic nephropathy risk: is albumin excretion rate sufficient? *Diabetes Care* 2000;49:1399-1408.
5. American Diabetes Association: Nephropathy in Diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:S79-S83.
6. De La Cruz JJ, Cases A, De la Figuera M, Et al. Prevalencia de insuficiencia renal en centros de Atención Primaria en España; Estudio EROCAP. *Nefrología* 27(3);2007: 300-312.
7. ENSANUT México 2006.
8. Herrington WG, Mason PD. Slowing the progression of chronic kidney disease. *British J of Medicin.* 2009;70(11):634-638.
9. USRDS. United States Renal Data Systems Annual Data Report. *Am J Kid Dis* 2007; 49(Suppl. 1):S10–S294
10. Herzog CA, Mangrum JM, Passman R. Sudden cardiac death and dialysis patients. *Semin Dial* 2008;21:300–307
11. Vlagopoulos PT, Tighiouart H, Weiner DE, Griffith J, Pettitt D, Salem DN, Levey AS, Sarnak MJ. Anemia as a risk factor for cardiovascular diseases and all-cause mortality in diabetes: the impact of chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:3403–3410
12. Mohanram A, Zhang Z, Shahinfar S, Keane WF, Brenner BM, Toto RD. Anemia and end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *Kidney Int* 2004;66:1131–1138
13. 14. Astor BC, Muntner P, Levin A, Eustace JA, Coresh J. Association of kidney function with anemia: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988- 1994). *Arch Intern Med* 2002;162:1401- 1408
14. 15. Thomas MC. Anemia in diabetes: marker or mediator of microvascular disease? *Nat Clin Pract Nephrol* 2007;3:20–30
15. Toto RD. Heart disease in diabetic patients. *Semin Nephrol* 2005;25:372–378
16. New JP, Aung T, Baker PG, Yongsheng G, Pylypczuk R, Houghton J, Rudenski A, New RP, Hegarty J, Gibson JM, O'Donoghue DJ, Buchan IE. The high prevalence of unrecognized anaemia in patients with diabetes and chronic kidney disease: a population-based study. *Diabet Med* 2008;25:564–569
17. Drueke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, Macdougall IC, Tsakiris D, Burger HU, Scherhag A, the CREATE Investigators. Normalization of Hb level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006;355:2071–2084
18. Levin A, Djurdjev O, Thompson C, Barrett B, Ethier J, Carlisle E, Barre P, Magner P, Muirhead N, Tobe S, Tam P, Wadgymar JA, Kappel J, Holland D, Pichette V, Shoker A, Soltys G, Verrelli M, Singer J. Canadian randomized trial of Hb maintenance to prevent or delay left ventricular mass growth in patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 2005;46:799–811

19. Roger SD, McMahon LP, Clarkson A, Disney A, Harris D, Hawley C, Healy H, Kerr P, Lynn K, Parnham A, Pascoe R, Voss D, Walker R, Levin A. Effects of early and late intervention with epoetin alpha on left ventricular mass among patients with chronic kidney disease (stage 3 or 4): results of a randomized clinical trial. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:148–156
20. Horl WH, Vanrenterghem Y, Canaud B, Mann J, Teatini U, Wanner C, Wikström B. Optimal treatment of renal anaemia (OPTA): improving the efficacy and efficiency of renal anaemia therapy in haemodialysis patients receiving intravenous epoetin. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(Suppl. 3):iii25–iii32
21. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, Reddan D, the CHOIR Investigators. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006;355:2085– 2098
22. Fishbane S, Nissenson AR. The new FDA label for erythropoietin treatment: how does it affect Hb target? *Kidney Int* 2007; 72:806–813
23. Macdougall IC, Eckardt KU, Locatelli F. Latest US KDOQI Anaemia Guidelines update— what are the implications for Europe? *Nephrol Dial Transplant* 2007;22: 2738–2742
24. Uzma M, Toto R. Anemia, diabetes, and chronic kidney disease. *Diabetes Care*. 2000; 32(7): 1320-1326
25. Paniagua R, Amato D, Vonesh E, Et al. Effects of increased peritoneal clearances on Mortality Rates in Peritoneal Dialysis: ADEMEX, a Prospective, Randomized, controlled Trial. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13:1307-1320.

ANEXOS

ANEXO:

(anverso)

SECRETARIA DE SALUD DEL DEPARTAMENTO DEL DISTRITO FEDERAL

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo _____ declaro libre voluntariamente que acepto participar en el estudio: "**Niveles de ferritina sérica en pacientes diabéticos con enfermedad renal crónica y anemia**", Que se realiza en esta institución, cuyos objetivos consisten en determinar la frecuencia de anemia en pacientes diabéticos con enfermedad renal crónica y niveles de ferritina en pacientes hospitalizados en Hospital General Xoco de la Secretaria de Salud del Distrito Federal.

Estoy consciente de que los procedimientos, pruebas tratamientos, para conseguir los objetivos mencionados consisten en la realización de una entrevista en la cual se guardara mi anonimato, la cual no tiene carácter invasivo ni peorativo, de la cual no se desprenden riesgos para mi persona, derivandose de este los siguientes beneficios, una estatificación de un probable déficit cognitivo y una terapéutica adecuada para limitar su progresión en casode resultar positivo, además de una concientización de mi núcleo familiar (de así desearlo o expresamente y por escrito) para que se me apoye en el curso de mi enfermedad, de ser portador de un deterioro grave, seré canalizado a través del sistema de referencia y contrarreferencia de la Secretaria de Salud hacia una institución especializada en dicha atención.

Es de mi conocimiento que seré libre de retirarme de la presente investigación en el momento en que o así lo desee. También puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos beneficio de mi participación en este estudio. Si resultara dañado directamente por la investigación recibiré atención médica e indemnización y si existen gastos adicionales estos serán absorbidos por el presupuesto de investigación. En caso de que decidiera retirarme, la atención que como paciente recibo en esta institución no se verá afectada.

Nombre: _____ Firma: _____

Dirección: _____

(reverso)

Nombre y firma del testigo: _____

Dirección: _____

Nombre firma del testigo: _____

Dirección: _____

Nombre y firma del Investigador: _____

Fecha y Lugar: _____