



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

TESIS

“Prevalencia de hemoglobina carbamilada en paciente con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal crónica”

QUE PRESENTA EL ALUMNO:

RAÚL ZENTENO LANGLE

PARA OBTENER EL GRADO DE:

ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

TUTOR DE TESIS:

DR. ALFONSO GULIAS HERRERO

ASESOR:

DR. SERGIO HERNANDEZ JIMENEZ

MÉXICO D.F.

NOVIEMBRE 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

Tesista:

Raúl Zenteno Langle

Medicina Interna Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubiran.

Colaboradores:

Dr. Alfonso Gullías Herrero

Médico adscrito y profesor titular del curso de postgrado en Medicina Interna

Dr. Sergio Hernández Jiménez

Médico adscrito y profesor adjunto del curso de postgrado en Endocrinología y Metabolismo, INCMNSZ.

Agradecimientos

“A todos aquellos que contribuyeron permitirme terminar otro paso de la vida dentro del mundo de la medicina”

Índice

I.	Marco teórico	página 5
II.	Planteamiento del problema.....	página 5.
III.	Justificación.....	pagina 6.
IV.	Hipótesis.....	página 6.
V.	Objetivos generales.....	pagina 6.
VI.	Objetivos específicos.....	página 6.
VII.	Objetivos secundarios.....	página 6.
VIII.	Material y métodos.....	página 7.
IX.	Resultados.....	página 9.
X.	Discusión.....	página 16
XI.	Bibliografía.....	página 20

I. Marco Teórico

La diabetes mellitus tipo 2 es un problema de salud pública mundial. En el 2010 se determinó que 221 millones de personas padecían esta enfermedad. En México se ha incrementado su prevalencia hasta 4 veces más a partir de 1993, cuando antes está era menor al 5% ¹. En las comunidades fronterizas 90% de los mexicanos-americanos padecen esta entidad ².

La nefropatía diabética constituye el 40% de casos de insuficiencia renal crónica terminal en los Estados Unidos de América ³. En México, se encuentra dentro de las primero cinco causas de ingreso en los hospitales generales e instituciones de tercer nivel ⁴.

La hemoglobina glucosilada (A1c) es la unión irreversible de glucosa con la hemoglobina, lo cual proporciona información valiosa del control de glucosa a largo plazo (3 meses). La determinación estandarizada de esta molécula, se realiza mediante cromatografía líquida de alta presión. Otros métodos utilizados son la electroforesis de proteínas y reacción antigénica. Existen diversos factores que no permiten una correlación clínica-laboratorio en el seguimiento de los pacientes. Entre estas condiciones clínicas están: la esplenectomía, policitemia vera, hemoglobinopatías, anemia hemolítica, anemia por deficiencia de hierro, transfusiones los últimos 2-3 meses, ingesta de medicamentos (vitamina E, vitamina C, salicilatos), falla renal crónica en estadios 4 a 5 de acuerdo a la clasificación KDOQI y hemodiálisis. ^{5,6,7}

En el paciente con insuficiencia renal crónica, la urea se junta con la hemoglobina, formando hemoglobina carbamilada ⁸. A mayor concentración del BUN, mayor será el valor de hemoglobina carbamilada ¹². Esto trae como consecuencia, sobre-estimación del valor real de la hemoglobina glucosilada ⁹.

Los nuevos equipos, por ejemplo, Bio-Rad CDM System V-II turbo, logra separar la hemoglobina glucosilada y carbamilada. Sin embargo, no se sabe, si la separación entre ambas es de un 100% y podría llegar a interferir en el resultado de la misma. ¹³

Por otro lado, se ha observado, que los nuevos equipos de cromatografía, no sobre-estiman el valor de la hemoglobina carbamilada ¹⁰, y actualmente subestiman el valor de la hemoglobina glucosilada (A1c) sin llegar a correlacionar con las mediciones de glucosa capilar y central en estadios más avanzados de la enfermedad renal crónica, al igual que en los pacientes en terapia renal sustitutiva por la hemolisis de eritrocitos ^{6,11}.

II. Planteamiento del problema

El paciente con insuficiencia renal crónica, se define de acuerdo las guías Latinoamericanas de práctica clínica sobre la prevención, diagnóstico y tratamiento de los Estadios 1-5 de la Enfermedad renal crónica como presencia persistente mayor o igual a 3 meses de indicadores de daño renal y/o una reducción estimada de la tasa estimada de filtrado glomerular menor o igual a 60mililitro minuto de superficie corporal, independientemente de la causa. ¹⁴

Estos a su vez, las guías latinoamericanas lo clasifican de acuerdo a KDOQI, que se definen:

- KDOQI 3 paciente con depuración entre 30-59ml/min.
- KDOQI 4 paciente con depuración entre 15-29ml/min.
- KDOQI 5 paciente con depuración menor a 15ml/min.

Al no haber una investigación que clasifique la hemoglobina carbamildada entre cada uno de estos grupos, por lo tanto, se pueden plantear 2 problemas:

1. ¿En qué porcentaje existe carbamilación en cada uno de los grupos de acuerdo a KDOQI?.
2. ¿Existirá diferencia entre cada grupo KDOQI de manera significativa?

III. Justificación

- Hasta el momento, el mejor método de valoración del control glucémico del paciente con diabetes es la hemoglobina glucosilada A1c.
- En la insuficiencia renal crónica existe interferencia en la interpretación de hemoglobina glucosilada A1c por la carbamilación de la misma.
- Se requiere evaluar los diferentes niveles de hemoglobina carbamildada según el estadio de disfunción renal y observar si existe una carbamilación diferente entre cada uno de los grupos.

IV. Hipótesis

Los niveles de hemoglobina carbamildada (Chb) aumentan dependiendo del estadio de falla renal según la clasificación de KDOQI.

V. Objetivos Generales

1. Determinar la prevalencia de la hemoglobina carbamildada en pacientes con diabetes mellitus e insuficiencia renal crónica.

VI. Objetivos específicos

1. Determinar si existen diferencias de hemoglobina carbamildada en los diferentes estadios de insuficiencia renal de acuerdo a la clasificación KDOQI, en comparación a pacientes diabéticos sin nefropatía (KDOQI 1 y 2).
2. Correlacionar la concentración de nitrógeno ureico en sangre y hemoglobina carbamildada en población mexicana.

VII. Objetivos secundarios:

1. Describir la prevalencia de los medicamentos que podrían afectar el nitrógeno ureico en sangre: inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonista del

receptor angiotensina tipo II (ARA II), diurético de asa, inhibidores de aldosterona y tiazidas en cada grupo KDOQI.

2. Observar si existe diferencia de CHb, entre pacientes en diálisis y no diálisis en etapa KDOQI V.

VIII. Material y Método

Es un estudio retrospectivo, en donde los datos fueron obtenidos del expediente clínico del Instituto Nacional de Nutrición Salvador Zubirán desde el periodo abril de 2012 a abril de 2013.

Fueron seleccionados pacientes de ambos géneros, mayores de 18 años con diagnóstico clínico y serológico de acuerdo a los criterios de la American Diabetes Association (A.D.A) ¹⁵ que son: glucosa en ayuno mayor o igual a 126mg/dl, curva de tolerancia a la glucosa (2 horas) con resultados mayores a 200mg/dl o síntomas sugestivos de diabetes (poliuria, polifagia y polidipsia) más glucosa al azar mayor o igual a 200mg/dl. Además que estén con o sin enfermedad renal crónica y/o en terapia renal sustitutiva.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- Ambos géneros.
- Mayores de 18 años.
- Pacientes de la consulta externa de la clínica de diabetes.
- Pacientes de la consulta de medicina interna.
- Diagnóstico clínico y serológico (criterios de la ADA) de diabetes mellitus.
- Diagnóstico de insuficiencia renal crónica (más de 3 meses) por medio de la fórmula de depuración CKD-EPI.
- Diagnóstico clínico y serológico de diabetes mellitus (criterios de la ADA) sin nefropatía.

Para obtener los datos, el laboratorio de endocrinología y metabolismo, otorgó los registros impresos del modelo Bio-Rad CDM System V-II turbo que determina hemoglobina glucosilada y sus fracciones, entre ellas hemoglobina carbamilada, mediante cromatografía de alta presión. Estos resultados fueron desde abril de 2012 a abril de 2013 y fueron correlacionados mediante 2 métodos:

1. Base de datos de clínica de diabetes, en donde, solo se incluyeron pacientes con creatinina mayor o igual a 1.3mg/dl.
2. Si el paciente no se encontraba en la base de datos de la clínica de diabetes, se tomo el valor de hemoglobina glucosilada mayor o igual al 6% y se corroboraba el diagnóstico de diabetes mellitus, con los criterios previamente explicados, en el expediente clínico.

Al tener el registro y corroboración diagnóstica, se observaba si se eliminaba mediante los siguientes criterios de exclusión:

- Lupus eritematoso generalizado (LES) activo (hipocomplementemia, aumento de anti DNA con respecto al laboratorio previo y anemia hemolítica).
- Enfermedades hematológicas:
 - Hemoglobinopatías.
 - Síndrome mieloproliferativo.
 - Anemia hemolítica.
 - Leucemia.
 - Linfomas.
- Sangrado activo en el momento de la consulta.
- Antecedente de transfusión los últimos 2-3 meses.
- Lesión renal aguda de acuerdo a los criterios de AKIN ¹⁶.

Posteriormente, se analizaba los laboratorios de los últimos tres meses o cuando fue tomada la muestra. Las variables de laboratorio fueron: glucosa central, hemoglobina, BUN, creatinina, ferritina* y saturación de hierro*. Por último, se agregaba los medicamentos que estaba tomando en ese momento cuando fue obtenida la muestra de laboratorio, expresándose como variable numérica el total en miligramos la dosis por día del medicamento. Los fármacos analizados fueron: inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonista del receptor de angiotensina (ARA II), diuréticos de asa (furosemide bumetanida), tiazidicos, inhibidores de aldosterona, eritropoyetina (de acuerdo al estadio renal), insulina basal, insulina rápida e hipolipemiantes (fibratos y estatinas).

En caso que tuviera estas variables, se identificaba al paciente con su número de registro otorgado por la institución, fecha de nacimiento, años de evolución con diabetes mellitus, cálculo de tasa de filtrado glomerular mediante CKD-EPI (MedCalc Pro versión 2.7.3 (3174)), terapia renal sustitutiva (hemodiálisis, diálisis peritoneal), trasplante renal y fecha de realización de los estudios de laboratorio.

A continuación se muestra mediante la figura 1, el algoritmo de captura de datos.

Véase siguiente página.

*: En pacientes KDOQI 3, 4 y 5 con hemoglobina entre 10-12.

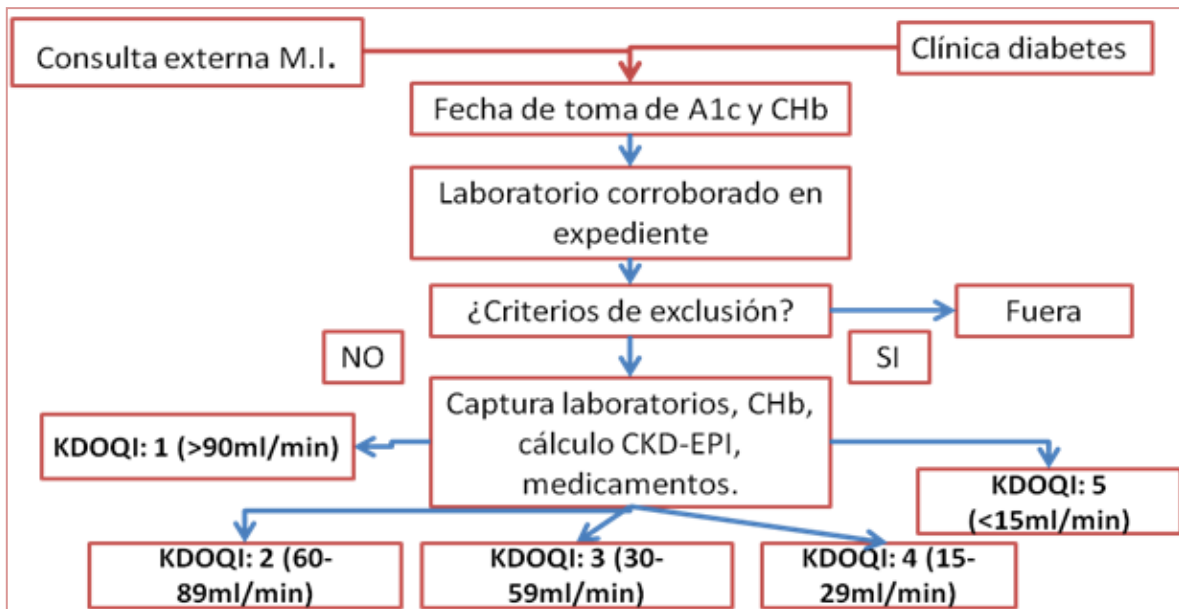


Figura 1: Mapa de captura de datos.

La captura de datos se realizó mediante una base de datos realizada con los siguientes *softwares* y lenguaje de programación:

1. My SQL versión 5.5.8.
2. XAMP ver 2.5.
3. PHP versión 5.3.5.
4. HTML versión 5.
5. CSS 3.

El análisis estadístico fue realizado con SPSS versión 20. Las pruebas estadísticas utilizadas fueron ANOVA, Kolmogorov-Smirnov y correlación de Pearson para BUN/hemoglobina carbamylada. Se determinó diferencia significativa cuando la p es menor o igual que 0.05.

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética local del hospital para uso de la información del expediente clínico.

IX. Resultados

Del periodo abril 2012 a abril de 2013 fueron capturados los registros de los siguientes meses: mayo, junio, julio, agosto, septiembre, octubre, noviembre, diciembre de 2012 y abril 2013, siendo 8 meses capturados del intervalo marcado.

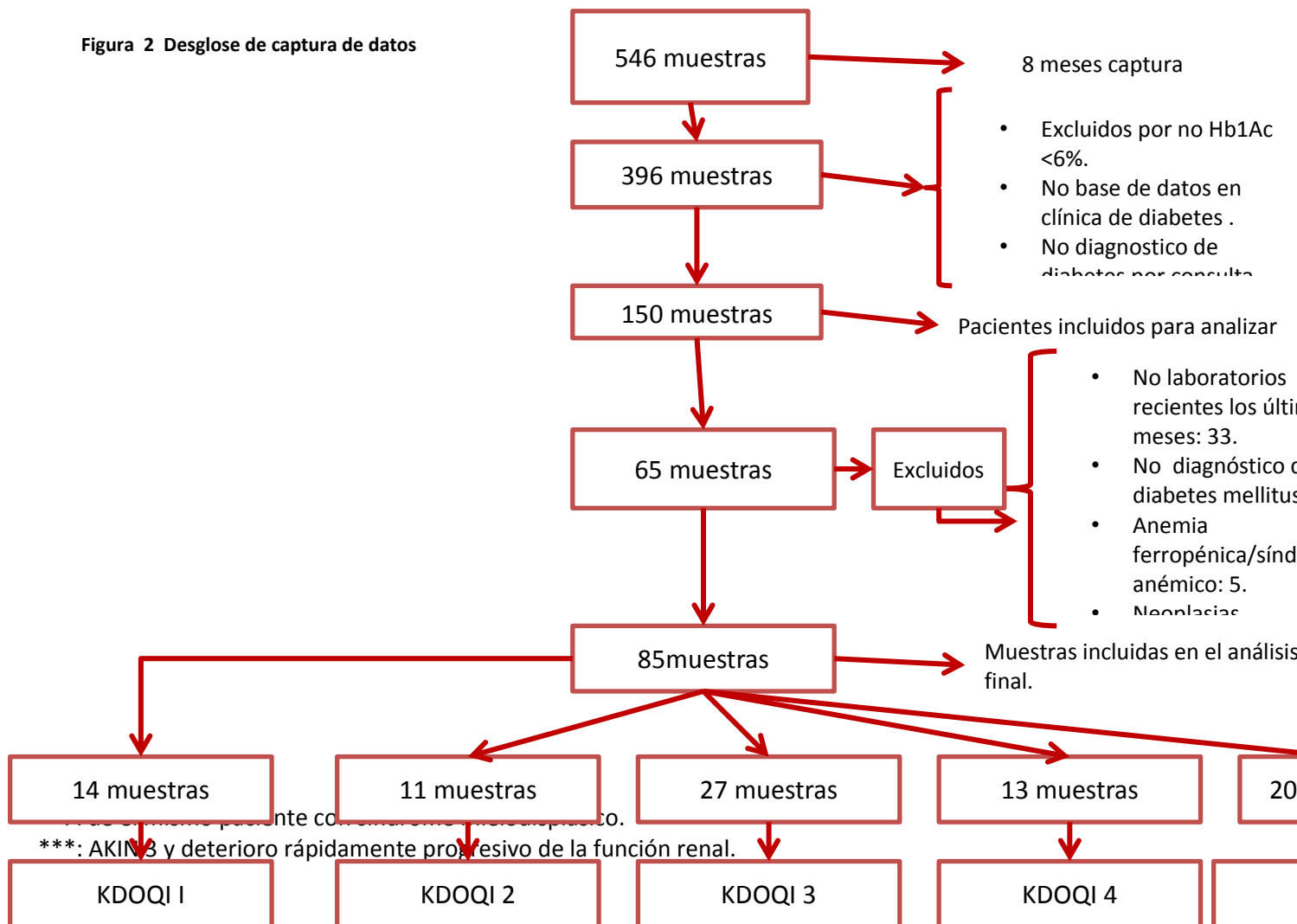
El número total de muestras analizadas fueron 546. De las 546 fueron 396 excluidas al tener hemoglobina glucosilada menor a 6%, que no estaban en la base de datos de la clínica de diabetes o no tenían el diagnóstico de diabetes por la consulta externa de medicina interna. De la diferencia que son 150 pacientes, se desglosan:

- 65 muestras fueron eliminadas por las siguientes características:
 - No laboratorios recientes en los últimos 3 meses: 33.
 - No diagnóstico de diabetes mellitus: 20.
 - Anemia ferropénica/ Síndrome anémico: 5.
 - Expediente no disponible: 2.
 - Neoplasias hematológicas: 3 **.
 - Lesión renal aguda: 2 ***.
- 85 muestras fueron incluidos para el análisis y se subdividen:
 - KDOQI 1: 14.
 - KDOQI 2: 11.
 - KDOQI 3: 27.
 - KDOQI 4: 13.
 - KDOQI 5: 20.

De los 85 pacientes, 82 fueron diferentes, el resto, fue captura de los mismos pacientes. 1 mujer de 77 años que se ha mantenido en KDOQI 3 (1 muestras seguidas en el tiempo: octubre de 2012), 1 mujer de 78 años en KDOQI 5 en diálisis peritoneal (2 muestras seguidas en el tiempo: julio y octubre de 2012)

A continuación se presenta una figura que resume como fue realizada la captura de datos.

Figura 2 Desglose de captura de datos



El estadio renal predominante fue KDOQI 3 (30-59ml/min) 27 (31.8%), siguiendo KDOQI 5 (<15 ml/min) con 20 (23.5%), KDOQI 1 (>90ml/min) 14 (16.5%), KDOQI 4 (15-29ml/min) 13 (15.3%) y KDOQI 2 (60-89ml/min) 11 (12.9%). En terapia renal sustitutiva se encontraban todos los pacientes en KDOQI 5; de los cuales, 6 (7.1%) se encontraban en diálisis peritoneal. Ninguna otra muestra se encontraba en otro tipo de terapia renal sustitutiva (hemodiálisis, hemodiafiltración, hemofiltración).

La edad promedio fue 65 años de edad. El estadio renal con mayor edad fue KDOQI 4 (71 años) seguido en orden descendente KDOQI 2 (68 años), KDOQI 3 (67 años), KDOQI 5 (66 años) y KDOQI 1 (49 años). La media general del número de años con diabetes mellitus fue 17, siendo KDOQI 4 el grupo de pacientes con mayor duración (25 años), luego KDOQI 3 con 18 años, KDOQI 5 (17 años), KDOQI 2 (12 años) y KDOQI 1 (10 años). Estos hallazgos fueron estadísticamente significativos entre cada uno de los grupos ($p<0.05$).

En los laboratorios, se capturaron las siguientes muestras: ferritina (n: 27/85, 31.8%), saturación de hierro (n: 27/85, 31.8%), BUN (n: 83/85, 97.6%), hemoglobina (n: 84/85, 98%) y creatinina sérica (n: 83/85, 97.6%). Podemos observar que hubo diferencia estadística significativa ($p<0.05$) en la hemoglobina, creatinina sérica, nitrógeno ureico en sangre (BUN) y glucosa central. No hubo diferencia en la hemoglobina glucosilada, ferritina y saturación de hierro (estas 2 últimas variables a partir de los estadios KDOQI 3, 4 y 5).

El subgrupo de pacientes trasplantados fueron 6 (7.1%) en donde 2 son del género femenino (seguimiento del mismo paciente) en KDOQI 3 (30-59ml/min) y 4 hombres, de los cuales, todos en KDOQI 3 (30-59ml/min). No se analizó, si el injerto renal fue de donador vivo relacionado, emocionalmente relacionado, cadavérico y los años de duración del trasplante. A continuación se presentan las tablas que muestran las características de la población general y sus variables de laboratorio.

Tabla 1 Características de la población general.

Variable	Número	(%)
Género		
Hombre	34	40.0
Mujer	51	60.0
Estadio renal		
KDOQI 1 (> 90ml/min)	14	16.5
KDOQI 2 (60-89 ml/min)	11	12.9
KDOQI 3 (30-59 ml/min)	27	31.8
KDOQI 4 (15-29 ml/min)	13	15.3
KDOQI 5 (< 15 ml/min)	20	23.5
Terapia renal sustitutiva		
Diálisis Peritoneal *	6	7.1
Ninguno	79	92.9
Trasplante renal**		
Si	6	7.1
No	79	92.9

*: Los 6 muestras están en KDOQI 5.

** : El subanálisis completo esta comentado en el texto.

Tabla 2 Laboratorios de la población general

Estadio renal	KDOQI 1	KDOQI 2	KDOQI 3	KDOQI 4	KDOQI 5	Total	<i>p</i> <0.05
Variable	media/n/d.e.	media/n/d.e.	media/n/d.e.	media/n/d.e.	media/n/d.e.	media/n/d.e.	
Edad	49.57/14/20	68.91/11/8.619	67.56/27/11.58	71.15/13/9.68	66.55/20/12.82	65/85/14.6	0
Años con diagnóstico de diabetes	10.36/14/6.2	12.45/11/11,639	18.07/27/12.019	25.77/13/14.037	17.75/20/8.47	17.18/85/11.56	0.005
Glucosa central	98.23/13/21.2	85/11/20.13	95.56/27/39.9	86.62/13/21.2	123.53/19/51.3	99.58/83/38.2	0.024
Saturación de hierro			17.75/4/9.811	23/6/7.043	27.06/16/6.70	24.78/27/7.63	0.153
Ferritina			74.5/4/91.23	171.17/6/92.6	204.25/16/141	173.81/27/128	0.315
BUN	18.93/14/6.3	23.18/11/5.58	33.59/27/13.2	54.38/13/16.97	83.33/18/19.2	43.78/83/27	0
Hemoglobina	13.71/14/1.139	14.18/11/1.8	13.44/27/2.95	12/13/1.58	10.68/19/1.41	12.74/84/2.4	0
A1c	6.21/14/0.579	6.36/11/0.674	6.52/27/0.893	6.23/13/0.599	6.65/20/1.137	6.44/85/0.851	0.517
Creatinina	0.86/14/0.36	1/10/-	1.63/27/0.56	2.46/13/0.5	7.63/19/2.9	2.93/83/2.991	0

p<0.05: significancia estadística entre los grupos KDOQI

A1c: Hemoglobina glucosilada.

BUN: nitrógeno ureico en sangre.

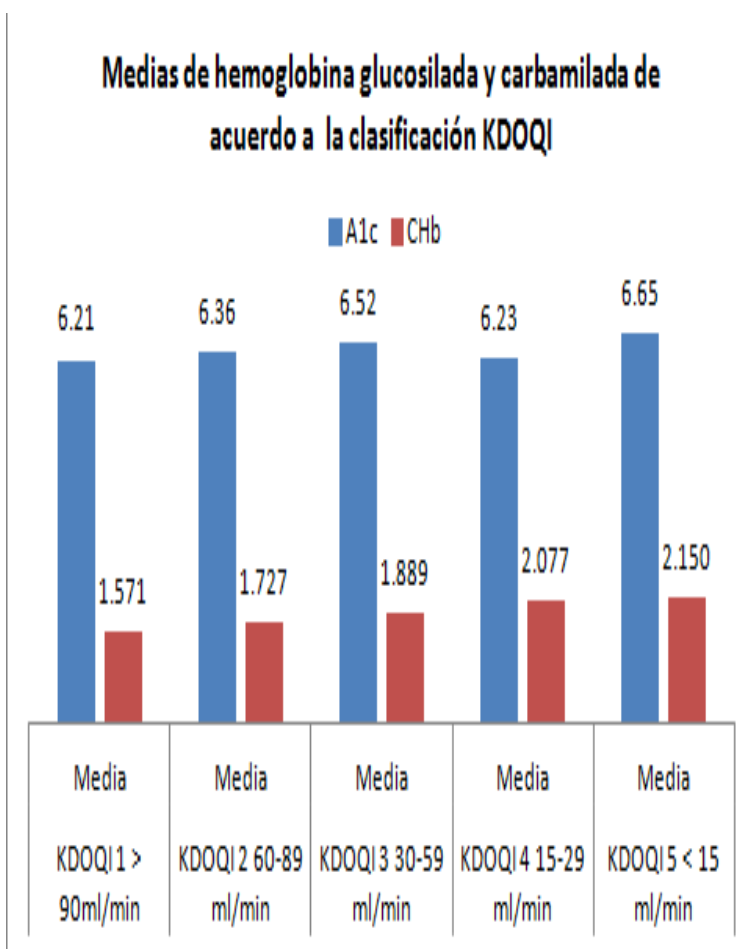
Al realizar la comparación entre los grupos KDOQI para las variables hemoglobina glucosilada (A1c) y hemoglobina carbamilada (CHb), no hubo diferencia significativa entre las A1c (*p*: 0.517), pero sí entre las CHb (*p*< 0.01), como se muestra en la siguiente tabla y gráfica. En el eje de las “y” es la media de los porcentajes.

Véase siguiente página.

Tabla 3 Tabla Medias A1c y CHb

Estadio renal		A1c	CHb
KDOQI 1 > 90ml/min	Media	6.21	1.571
	N	14	14
	Desv. típ.	.579	.5136
KDOQI 2 60-89 ml/min	Media	6.36	1.727
	N	11	11
	Desv. típ.	.674	.4671
KDOQI 3 30-59 ml/min	Media	6.52	1.889
	N	27	27
	Desv. típ.	.893	.4237
KDOQI 4 15-29 ml/min	Media	6.23	2.077
	N	13	13
	Desv. típ.	.599	.2774
KDOQI 5 < 15 ml/min	Media	6.65	2.150
	N	20	20
	Desv. típ.	1.137	.6708
Total	Media	6.44	1.906
	N	85	85
	Desv. típ.	.851	.5261
$p < 0.05$		0.517	0.01

A1c: hemoglobina glucosilada.
CHb: hemoglobina carbamylada.



A1c: p 0.517, CHb: $p < 0.01$. p significativa entre los grupos de CHb.

En el análisis de subgrupos para comparar si hubo diferencia de variables entre género (hombre y mujer) en cada estadio renal, hubo diferencia significativa en género-creatinina en el estadio KDOQI 3 (mujer media creatinina 1.31mg/dl, hombre media creatinina 1.93mg/dl, $p < 0.002$) en el estadio KDOQI 4 (mujer media creatinina 2.25mg/dl, hombre media creatinina 2.80mg/dl, $p < 0.059$) y género-hemoglobina en el estadio KDOQI 4 (mujer media 11.38gr/dl, hombre media 13gr/dl $p < .058$).

No hubo diferencia significativa ($p < 0.05$) en KDOQI 1, 2, 3, 4 y 5 en edad, hemoglobina, glucosa central, A1c, CHb, BUN y creatinina. No pudo calcular el programa estadístico la varianza intra-grupo para género-creatinina en KDOQI 2.

Al eliminar los excluidos del primer análisis estadístico y volver a realizarlo, no se pudo calcular la varianza intra grupo en creatinina en KDOQI 1. Hubo una $p < 0.05$ en género-creatinina en KDOQI 5

(mujer media 8.80mg/dl, hombre media 6.13mg/dl $p < 0.058$). En el resto de variables de laboratorio, no hubo cambios estadísticamente significativos.

A continuación se presenta la tabla del sub-análisis de los grupos KDOQI por género y las variables de laboratorio que fueron estadísticamente significativas.

Tabla 4 Sub-análisis por grupo de acuerdo a género y variables de laboratorio que fueron significativas

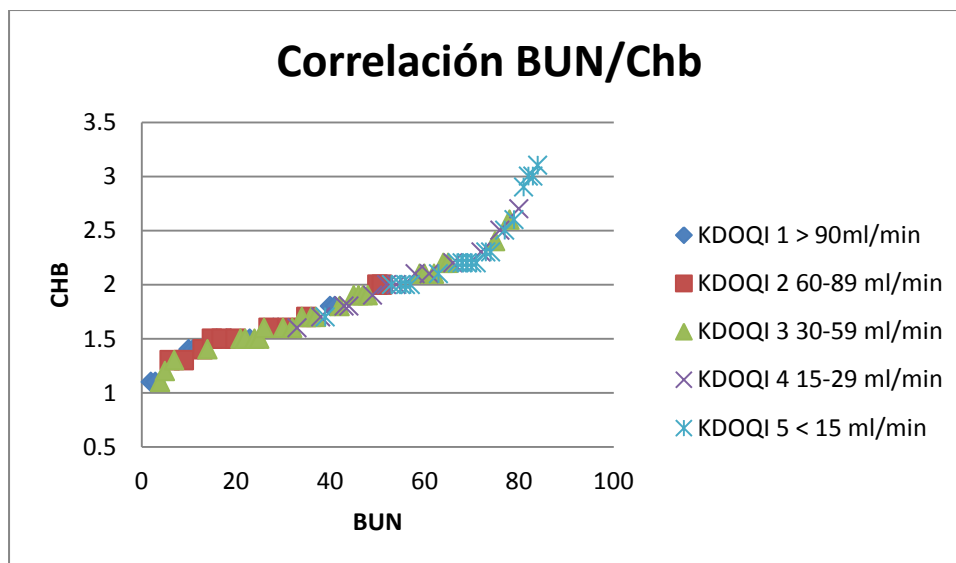
Estadio renal	KDOQI 3*	KDOQI 4*		KDOQI 5**
Variable	creatinina (mg/dl)	creatinina (mg/dl)	Hemoglobina (gr/dl)	creatinina (mg/dl)
Mujer (M)	1.31	2.25	11.38	8.8
Hombre (H)	1.93	2.8	13	6.13
$p < 0.05$	0.02	0.059	0.058	0.058

*: Análisis sin retiro de pacientes que no se tomaron todos los laboratorios.

** : Análisis al retirar muestras que no tenían variables completas, solo se agregó esta diferencia

No hubo diferencia significativa ($p < 0.05$) en KDOQI 1, 2, 3, 4 y 5 en edad (KDOQI 1: $p = 0.216$, KDOQI 2: $p = 0.52$, KDOQI 3: $p = 0.216$, KDOQI 4: $p = 0.85$ y KDOQI 5: $p = .067$), hemoglobina (KDOQI 1: $p = 0.718$, KDOQI 2: $p = 0.687$, KDOQI 3: $p = 0.54$ y KDOQI 5: $p = 0.793$), glucosa central (KDOQI 1: $p = 0.961$, KDOQI 2: $p = 0.146$, KDOQI 3: $p = 0.155$, KDOQI 4: $p = 0.862$ y KDOQI 5: $p = 0.236$), A1c (KDOQI 1: $p = 0.592$, KDOQI 2: $p = 0.160$, KDOQI 3: $p = 0.756$, KDOQI 4: $p = 0.445$ y KDOQI 5: $p = 0.662$), Chb (KDOQI 1: $p = 0.841$, KDOQI 2: $p = 0.910$, KDOQI 3: $p = 0.632$, KDOQI 4: $p = 0.45$ y KDOQI 5: $p = 0.281$), BUN (KDOQI 1: $p = 0.201$, KDOQI 2: $p = 0.510$, KDOQI 3: $p = 0.152$, KDOQI 4: $p = 0.527$ y KDOQI 5: $p = 0.975$) y creatinina (KDOQI 1: $p = 0.569$ y KDOQI 5: $p = 0.065$).

La correlación BUN/Chb mediante la prueba de Pearson fue una $r = 0.75$, como se muestra en la siguiente gráfica.



La frecuencia de toma medicamentos en general, el grupo farmacológico con mayor prevalencia fueron los diuréticos de asa (furosemide y bumetanida) en un 37.6% (32/85), siguiendo de los IECA

(lisinopril, captopril y enalapril) 35.3% (30/85), ARA II (irbesartan, olmesartan, telmisartan, losartan, valsartan y candesartan) 25.9% (22/85), tiazidas (hidroclorotiazida, clortalidona) 15.20% (13/85), prednisona 12.90% (11/85), eritropoyetina 7.10% (6/85), sulfato ferroso 5.90% (5/85) e inhibidores de aldosterona (espironolactona) 1.20% (1/85).

Dentro de los diuréticos de asa fue furosemide en 34.1% (29/85), los IECA fue enalapril en un 28.2% (24/85), ARA II losartan en un 11% (10/85) y tiazidas fue hidroclorotiazida 8.2% (7/85).

Al realizar el análisis de frecuencia por grupos farmacológicos (ARA II, IECA, inhibidores de aldosterona, tiazidas, diuréticos de asa, eritropoyetina, sulfato ferroso y prednisona) con respecto a la clasificación KDOQI, fueron los diuréticos de asa en KDOQI 4 en un 76% (furosemide o bumetanida), luego los IECA/ARA II en KDOQI 2 en donde un 45% (lisinopril, captopril o enalapril); dentro de los ARA II (losartan, irbesartan, olmesartan, telmisartan, valsartan o candesartan) y por último diurético tiazida en KDOQI 2 36.4% (clortalidona o hidroclorotiazida).

A continuación se presentan la tabla de frecuencia de distribución general de los fármacos por grupo farmacológico y de acuerdo a los grupos KDOQI.

Tabla 5 Frecuencia de fármacos en total general y de acuerdo a la clasificación KDOQI

Estadio Renal	ARA II*	IECA**	Inhibidores de aldosterona***	Diuretico ASA****	Tiazidas*****	Eritropoyetina*****	Sulfato ferroso	Prednisona
KDOQI 1 > 90ml/min	0.0%	42.9%	0.00%	0.0%	21.4%	0%	0.00%	7.10%
KDOQI 2 60-89 ml/min	45.5%	45.5%	0.00%	9.1%	36.4%	0%	0.00%	27.30%
KDOQI 3 30-59 ml/min	40.7%	40.7%	3.70%	25.9%	14.8%	0%	0.00%	25.90%
KDOQI 4 15-29 ml/min	15.4%	38.5%	0.00%	76.9%	10.0%	0%	15.40%	0.00%
KDOQI 5 < 15 ml/min	30.0%	15.0%	0.00%	60.0%	15.3%	30%	15%	0.00%
Total general	25.9%	35.3%	1.20%	37.6%	15.20%	7.10%	5.90%	12.90%

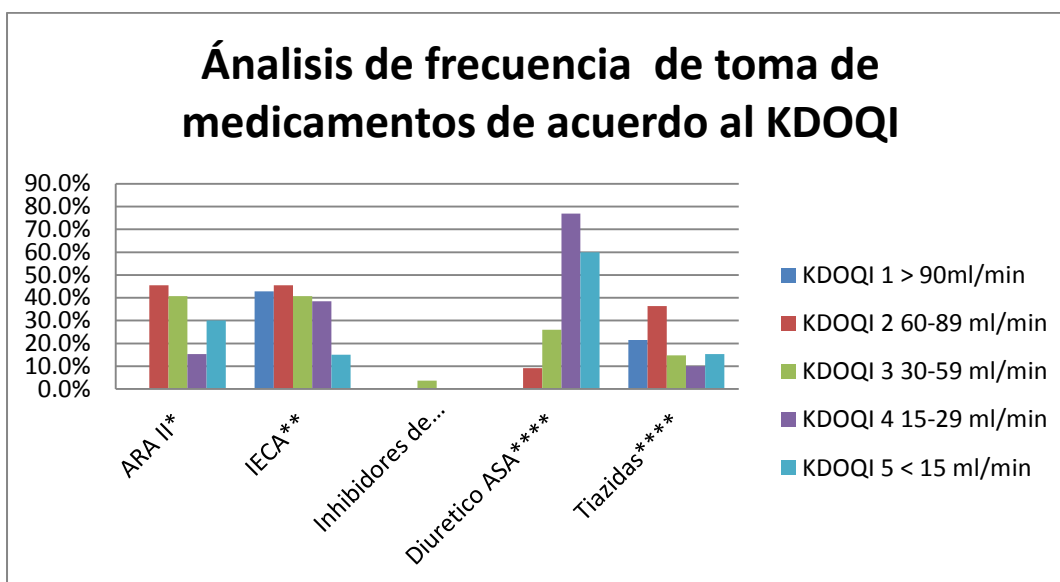
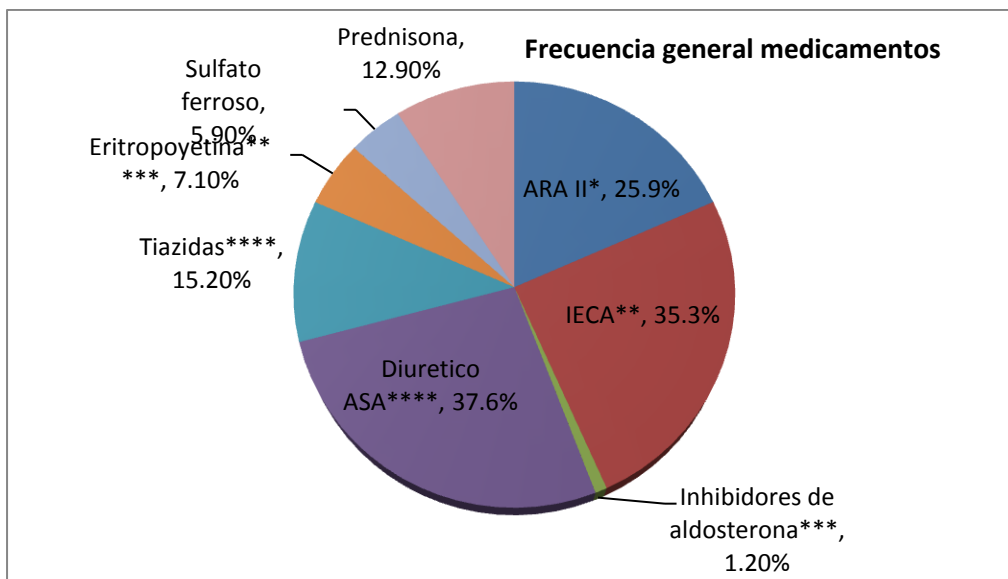
*: ARA II prescritos: irbesartan, olmesartan, telmisartan, losartan, valsartan y candesartan.

**IECA prescritos: lisinopril, captopril y enalapril.

*** inhibidores aldosterona: espironolactona

**** tiazidas prescritas: clortalidona e hidroclorotiazida

***** eritropoyetina no se analizó subtipos del fármaco



Cuando se comparó las medias dentro del grupo KDOQI 5 para observar si había diferencia de hemoglobina carbamilada entre las muestras con diálisis peritoneal y sin terapia renal sustitutiva, la p fue no significativa (0.94).

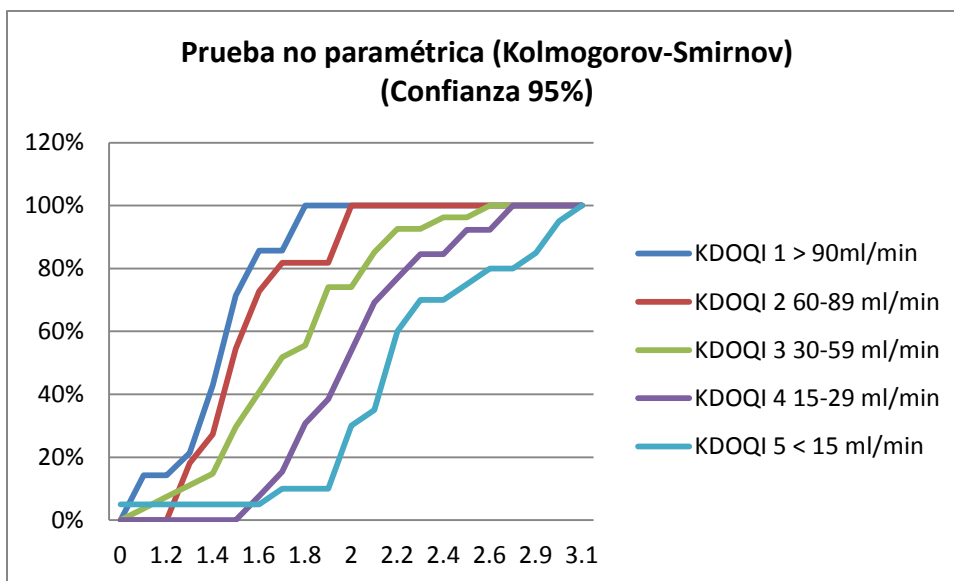
X. Discusión

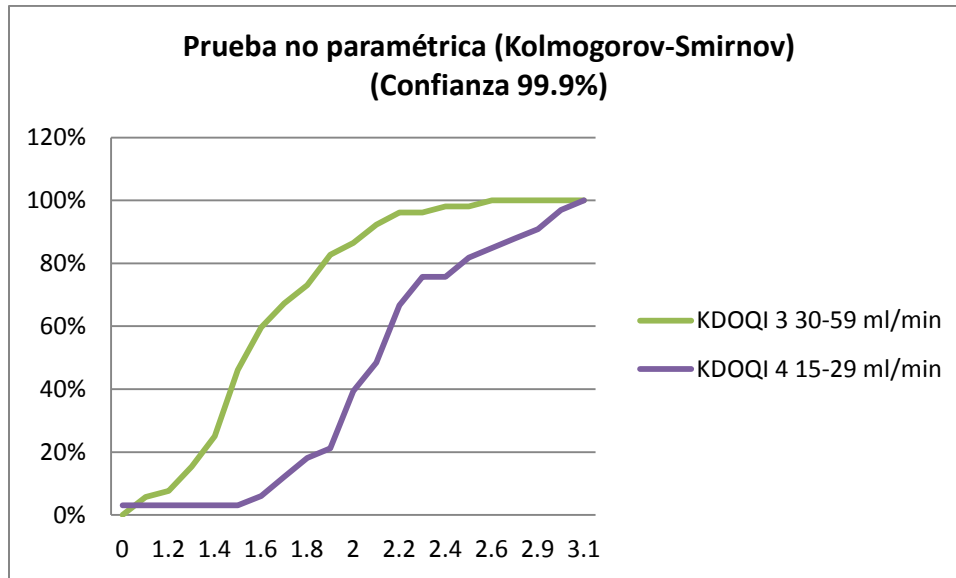
El grupo con mayor edad y duración con diabetes fue KDOQI 4 siguiendo los estadios 3 y 5. Esto se podría explicar que los pacientes en el estadio final de la insuficiencia renal crónica (KDOQI 5) tienen mayor mortalidad comparado a los otros estadios renales debido a mayor complicaciones agudas (desequilibrio ácido base, hidroelectrolítico, infecciones asociadas a terapia renal sustitutiva) y crónicas (cardiovasculares). Además, que la mayoría de este grupo de pacientes, no

se encontraba en terapia renal sustitutiva por falta de seguridad social. Es esperable encontrar una media menor (años con diabetes) en los estadios que no tienen insuficiencia renal crónica al ser un grupo en donde se ha diagnosticado los padecimientos de manera más temprana y por lo tanto tienen una menor evolución de la enfermedad.

Se puede observar en la tabla de descripción de población de variables de laboratorio, en donde confirma, que la hemoglobina glucosilada no es un buen método de seguimiento en el paciente renal crónico, ya que no hubo una diferencia estadísticamente significativa entre los estadios renales de acuerdo a KDOQI y que las glicemias deberían de ser el parámetro de seguimiento en este grupo de pacientes. Por consiguiente, se debe de buscar un mejor marcador de seguimiento de control en el paciente insuficiente renal crónico, entre ellos, sería albumina glicada ⁹.

Al realizar la comparación de medias de hemoglobina glucosilada y carbamilada, se confirma la hipótesis en población mexicana, que la Chb se eleva cuando existe una progresión en los estadios de la enfermedad renal crónica. Es importante destacar, que si agrupamos KDOQI 1 y 2 y se compara entre KDOQI 4 y 5, existe una diferencia entre estos grupos mediante la prueba no paramétrica Kolmogorov-Smirnov, sin embargo, no puede determinar si hay diferencia en el grupo KDOQI 3 (nivel de confianza 95%). Si el nivel de confianza se aumenta en un 97-99% son diferentes KDOQI 1, 2 y 3 de 4 y 5, como se muestra en las siguientes gráficas.





Por otro lado, sería interesante, posteriormente analizar, si el resto del porcentaje de CHb, que no es considerado por este método de medición (Bio-Rad CDM System V-II turbo), influye sobre la A1c, con la misma tendencia mostrada en el análisis de comparación de medias.

Aunque hubo diferencia en el análisis de subgrupos creatinina-género en KDOQI 3, 4 y en hemoglobina-género en KDOQI 4, no influyen estos resultados en la hemoglobina carbamylada (CHb), como ya ha sido descrito por Stim, James; et, al¹². Hay que considerar, que la N en KDOQI 4 (mujeres: 8 y hombres: 5) es muy pequeña. Sería interesante observar si se repite este hallazgo (al analizar solo la hemoglobina en este subgrupo de pacientes) en una muestra mucho mayor que pueda influir sobre la CHb. En este subanálisis, en general, hay que considerar que las N son pequeñas y que en el primer análisis de las muestras de laboratorio, se excluyeron por falta de captura 1 a 2 resultados de laboratorio de los estadios KDOQI 1, 2, 5. Por otro lado, solo hubo una $p < 0.05$ en creatinina en KDOQI 5 y en el resto no hubo un cambio significativos.

La correlación BUN/Chb es exponencial, en donde concuerda con los resultados descritos por Stim, James, et-al. La explicación a este fenómeno es porque a mayor tiempo a estado expuesto previamente la hemoglobina a la carbamylación (hemoglobina + nitrógeno ureico en sangre con determinaciones mayores a 80mg/dl) y mayor concentración de Chb previa, la tasa de formación será mucho mayor, comparada a pacientes con insuficiencia renal aguda y en individuos sanos. Los resultados que se obtuvieron mediante nuestra correlación por el método de Pearson, también fueron similares a los descritos por James et. al en 1995 ($r = 0.75\%$).

Al realizar la frecuencia de toma de medicamentos que podrían llegar a influir sobre las concentraciones en el nitrógeno ureico en sangre destaca el uso de los diuréticos de asa, que sobresalen dentro del grupo KDOQI 4 y luego sobre los IECA en los estadios en donde no padecen insuficiencia renal (1 y 2). Aunque la diferencia en general entre estos dos grupos es mínima (asa 37.6% y IECA 35.2%) no parece influir sobre la carbamylación este segundo grupo farmacológico, como ya fue demostrado en las gráficas anteriores, en donde este proceso bioquímico es mucho

mayor en las etapas terminales y por la tendencia exponencial para formar este tipo de hemoglobina en etapas terminales de la insuficiencia renal. Por otro lado, los diuréticos de asa, si podrían contribuir a que esta diferencia sea mayor.

Por último, no podemos llegar a una conclusión si la diálisis peritoneal podría llegar a influir sobre la hemoglobina carbamilada, ya que el número de muestras registradas bajo esta terapia sustitutiva fue muy baja. Además, sería interesante, más adelante, comparar, diálisis peritoneal y hemodiálisis, ya que en esta última terapia de sustitución renal, se ha observado que la concentración de hemoglobina carbamilada disminuye posterior al tratamiento. Incluso se ha observado que la mortalidad es mayor cuando esta se encuentra elevada en este grupo de pacientes.¹⁷

Las limitantes del estudio han sido que en primer lugar es un análisis retrospectivo, la n de pacientes aun es muy pequeña para poder dar un peso estadístico mayor y algunas de las muestras de laboratorio no fueron tomados en el mismo momento que se determino la hemoglobina glucosilada, la carbamilada y sus fracciones. Sin embargo, los resultados, comparados con los James et, al. y colaboradores han sido muy similares.

XI. Conclusiones

La hemoglobina glucosilada es un marcador serológico que nos permite llevar el control crónico en los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus. Existen diversos factores que pueden alterar el valor de dicha molécula, entre ellas, la hemoglobina carbamilada (Chb), que es la unión del nitrógeno ureico en sangre con la hemoglobina del paciente. Esto trae como consecuencia, que el valor de la hemoglobina glucosilada este sobre estimado. En este pequeño estudio, podemos llegar a la conclusión que a mayor concentración del nitrógeno ureico en sangre, de manera crónica, mayor concentración de hemoglobina carbamilada hay en los pacientes con diabetes e insuficiencia renal crónica. Esta diferencia significativa, se observo, al tener al final dos grupos, KDOQI 1,2 y 3 del KDOQI 4 y 5. Por lo tanto, sería interesante, analizar más adelante en 2 grupos, que porcentaje de carbamilada y hemoglobina lábil no medible por el modelo Bio-Rad CDM System V-II turbo influye entre estos 2 grupos, y si hay una diferencia significativa para el resultado final de la hemoglobina glucosilada.

El único grupo de fármacos que podrían afectar la determinación de la hemoglobina carbamilada, serían los diuréticos de asa, usados más en estos dos últimos estadios como se muestra en la investigación.

Por ahora, no tenemos un marcador estándar para este grupo de pacientes (diabetes e insuficiencia renal crónica), pero debemos de contar en cuenta, que existen otros marcadores indirectos, en la práctica clínica mexicana, que nos permiten llevar el control de estos pacientes, entre ellas, las glucemias capilares. Sin embargo, al tomar la hemoglobina glucosilada en los renales crónicos, debemos de contar en cuenta, que esta puede estar afectada al final por la hemoglobina carbamilada.

XII. Bibliografía

1. López-López, Erika; Gutiérrez-Soria, David; Idrovo; Alvaro J “Evaluation of a diabetes care program using the effective coverage framework”. *International Journal for Quality in Health* 2012; 619:625.
2. Debnath, Subrata; Thameem, Farook; et, al “Diabetic nephropathy among Mexican American”. *Clinical Nephrology*, 2012; 4 332-344.
3. Valizadeh, M; Farahmand A, Nasser; et al “Determining the value of albumin to creatinine ratio in a single morning sample, compared to the 24-hour urinary albumin excretion test, for determining micro-albuminuria in Diabetic Patients” *Iranian Journal of Diabetes and Lipid Disorders*; 2009; 27:36.
4. Torres Viloria, Alfredo; Zacarías Castillo, Rogelio “Nefropatía Diabética” *Rev Hosp Gral. Dr. M Gea González*, 2002; 5 24:32.
5. Schrot, Richard J; Patel, Kirit T; Foulis, Philip; “Evaluation of inaccuracies in the measurement of glycemia in the laboratory, by glyucose meters, and through measurement of Hemoglobin A1c” *Clinical Diabetes*, 2007; 7, 43:49.
6. Homa, Katarzyna; Majkowska, Liliana “Difficulties in interpreting HbA1c results” *POLSKIE ARCHIWUM MEDYCYN Y WEWNĘTRZNEJ*, 2010: 120 148:154.
7. Inzucchi, Silvio E. “Diagnosis of Diabetes” *N Engl J Med*, 2012, 367:6, 542:550.
8. Tran, Huy A; Silva, Diego; Petrovsky Nikolai “Case Study: Potential Pitfalls of Using Hemoglobin A1C as the sole measure of glycemic control” *Clinical Diabetes*, 2004, 22, 141:143.
9. Little Randie, R; Rohlfing, Curt L; Tennill, Alethea; et, al “Measurement of HbA1c in patients with chronic renal failure” *Clin Chim Acta*, 2013.
10. Meijs, Matthijs F.L.; Dijkhorst-Oei, Lioe-Ting; Van Loo, Reina; et al “Does carbamylated hemoglobin still affect the analysis of HbA1c in uremic and hyperglucemic patients?” *Clin Chem Lab Med* 2008; 46(12): 1791-1792 .
11. Garg, Rajesh; Williams, Mark E; “Diabetes management in the kidney patient” *Med Clin N Am* 97 (2013) 135:136.
12. Stim, James; Shaykh, Mashouf; et, al “Factors determining hemoglobin carbamlation in renal failure” *Kidney International*, Vol. 48 (1995), pp. 1605-1610.
13. Meurice, J; Guillard, E; et, al “Evaluation of the new kit HbA(1c) Analyzer 2.0 Variant II Turbo (Bio-Rad)” *Ann Biol Clin (Paris)* 2011, 69(5): 561-9.
14. Obrador Vera, Gregorio Tomas, “Guías latinoamericanas de práctica clínica sobre la prevención, diagnóstico y tratamiento de los estadio 1-5 de la enfermedad renal crónica” *Fundación Mexicana del Riñón, A.C.*, 2012, 1era edición, 242 pp.
15. “Diagnosis and Classification fo Diabetes Mellitus” *Diabetes Care*, Enero 2013, 36:S67-S74.
16. Brochard, Laurent; Brenner, Matthew, et, al “An oficial ATS/ERS/ESICM/SCCM/SRLF statement: prevention and management of acute renal failure in the ICU patient” *Am J Respir Crit Care Med* Vol (18), 2010, pp1128-1155.
17. Davenport, Andrew; Jones, Stephen; “Carbamylated hemoglobin: A potential marker of the adequacy of hemodialysis therapy in end-stage renal failure” *Kidney International*, Vol. 50 (1996), 1344-1351pp.