



Universidad Autónoma de Querétaro
Facultad de Medicina
Especialidad en Geriatría

Hemoglobina glucosilada como marcador predictor de mortalidad en adultos mayores con diabetes mellitus que inician tratamiento dialítico

Tesis

Que como parte de los requisitos para obtener el Diploma de
Especialidad en Geriatría

Presenta:

Med. Gral. Ricardo Ramos Quevedo

Dirigido por:

Med. Esp. José Juan García González

Med. Esp. José Juan García González
Presidente

M.G. Guillermo Lazcano Botello
Secretario

Med. Esp. Javier Dávalos Álvarez
Vocal

Med. Esp. Juan Carlos Márquez Solano
Suplente

Med. Esp. Víctor Hugo Rodríguez Román
Suplente

Dr. Javier Ávila Morales
Director de la Facultad

C.R.
Firma
Firma
Firma
Dr. Victor Hugo Rodriguez Roman
Firma
Goarca

Dra. Ma. Guadalupe Flavia Loarca Piña
Director de Investigación y Posgrado

Centro Universitario
Querétaro, Qro.
ENERO 2017

RESUMEN

Título. Hemoglobina glucosilada como marcador predictor de mortalidad en adultos mayores con diabetes mellitus que inician tratamiento dialítico.

Objetivos: (1) Comparar la mortalidad y sobrevida entre pacientes con HbA1c basal \geq 7.5 y <7.5% en adultos mayores con DM que inician diálisis. (2) Identificar determinantes de mortalidad en nuestra muestra. (3) Identificar la relación entre el cambio de HbA1c basal a los 3 y 6 meses, con la mortalidad.

Resultados: Se incluyeron 40 pacientes (47.5% mujeres) con media de duración de ERC de 24.0 ± 27.5 meses. El 97.5% tuvo alguna complicación por DM: 55% neuropatía, 90% retinopatía y 47.5% vasculopatía. El 92.5% tuvo alguna otra comorbilidad médica: 92.5% HTA y 15% dislipidemia. La mortalidad global a los 12 meses fue del 65% con media de sobrevida de 7.3 ± 3.76 meses. En los pacientes con HbA1c basal $\geq 7.5\%$ la mortalidad fue del 88.2% con sobrevida de 6.0 ± 0.6 meses, mientras que en los pacientes con HbA1c basal <7.5% la mortalidad fue del 47.8% y la sobrevida de $8.3 \pm 0.8\%$ (valores de $p < 0.05$). En pacientes con HbA1c basal $\geq 7.5\%$ el valor de HbA1c y la presencia de vasculopatía fueron predictores de mortalidad con HR de 1.66 ($p < 0.05$) y 3.5 ($p < 0.05$) respectivamente. La mediana de cambio en HbA1c a los 6 meses fue -0.9% en los pacientes que murieron y 0.2% en los que sobrevivieron ($p < 0.01$).

Conclusiones: Los pacientes que iniciaron tratamiento dialítico con HbA1c basal $\geq 7.5\%$ tuvieron mayor mortalidad y menor sobrevida comparada con aquellos que tuvieron HbA1c basal <7.5%. En pacientes con HbA1c basal $\geq 7.5\%$ el valor de HbA1c y la presencia de vasculopatía fueron predictores de mortalidad. La disminución en el valor de HbA1c a los 6 meses se relacionó con la mortalidad en nuestra muestra. **Palabras claves** (hemoglobina glucosilada, adulto mayor, diálisis)

SUMMARY

Title. Glycated hemoglobin as a marker predictor of mortality in older adults with diabetes mellitus who start dialysis treatment.

Objectives: (1) Buy mortality and survival among patients with baseline HbA1c ≥ 7.5 and $<7.5\%$ in older adults with DM starting dialysis. (2) To identify determinants of mortality in our sample. (3) Identify the relationship between the change in baseline HbA1c at 3 and 6 months with mortality.

Results: 40 patients (47.5% women) with mean duration of 24.0 ± 27.5 ERC months were included. 97.5% had any complications from DM: neuropathy 55%, 90% and 47.5% retinopathy vasculopathy. 92.5% had some other medical comorbidity: hypertension 92.5% Y15% dyslipidemia. Overall mortality at 12 months was 65% with median survival of 7.3 ± 3.76 months. In patients with baseline HbA1c $\geq 7.5\%$ mortality was $88.2\% \pm 6.0$ with survival 0.6 months, while patients with baseline HbA1c $<7.5\%$ mortality was 47.8% and $8.3 \pm$ survival of 0.8% (values p <0.05). In patients with baseline HbA1c $\geq 7.5\%$ HbA1c and the presence of vascular disease were predictors of mortality HR of 1.66 (p <0.05) and 3.5 (p <0.05) respectively. The mean change in HbA1c at 6 months was -0.9% in the patients who died and 0.2% in those who survived (p <0.01).

Conclusions: Patients who started dialysis treatment with baseline HbA1c $\geq 7.5\%$ had higher mortality and lower survival compared with those who had baseline HbA1c $<7.5\%$. In patients with baseline HbA1c $\geq 7.5\%$ HbA1c and the presence of vascular disease were predictors of mortality. The decrease in HbA1c at 6 months was associated with mortality in our sample.

Keywords (glycosylated hemoglobin, elderly, dialysis)

DEDICATORIAS

A mis padres: Rubén Daniel Ramos Ríos y María de Jesús Quevedo Velázquez. Gracias a ellos, durante la travesía no solo de la especialidad, sino durante carrera, internado y servicio; que sin su apoyo no podría haber terminado con éxito esta etapa formativa.

TABLA DE CONTENIDOS

1. INTRODUCCIÓN.....	8
2. OBJETIVO	11
2.1 OBJETIVOS ESPECIFICOS	11
2.2. Hipótesis.....	12
3. REVISION DE LA LITERATURA.....	14
4. METODOLOGIA	20
5. RESULTADOS	23
6. DISCUSION.....	29
7. CONCLUSIONES.....	32
8. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICA.....	33
9. ANEXO	39

1. INTRODUCCION

La pirámide de población de México perderá su forma triangular, característica de una población joven, para adquirir un perfil rectangular abultado en la cúspide, propio de las poblaciones envejecidas. En 1970 cerca de 50 por ciento de la población tenía menos de quince años de edad.¹ En 2000, solo una tercera parte de la población tenía menos de 15 años y cerca de 60 por ciento tenía entre 15 y 59 años. En el año 2010 se presenta una pirámide abultada en el centro que refleja el aumento en el número de personas en edades jóvenes y laborales, así como con una base estrecha, que es el resultado de disminución en la proporción de niños de 0 a 4 años de edad.² Las cuantiosas generaciones que nacieron en la época de alta fecundidad (1960-1980), comenzaron a engrosar la parte superior de la pirámide conforme alcancen la edad de 60 años, esto sucederá a partir del 2020, reflejando un aumento de la proporción de adultos mayores en las próximas décadas; por ejemplo en el 2000 la proporción de adultos mayores fue de alrededor de 7.0% y se estima que este porcentaje se incremente a 12.5% en 2020 y a 28.0% en 2050.³

El proceso de envejecimiento demográfico de México no es reversible, pues los adultos mayores de mañana ya nacieron. Lo anterior representa un desafío para el país y para el sector salud debido a que la población derechohabiente de los distintos sistemas de salud está envejeciendo. La demanda de atención de los adultos mayores en medicina familiar se incrementará en promedio 3.64% anual de manera acelerada en los próximos 40 años a partir del 2010.⁴

El reto actual es la atención de pacientes con enfermedades crónico degenerativas como diabetes, obesidad, enfermedades mentales, cardiovasculares, enfermedad renal crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad vascular cerebral, fracturas de cadera secundarias a osteoporosis y caídas. Estas enfermedades, frecuentemente se acompañan de discapacidad y generan

dependencia y pérdida de actividades básicas e instrumentales de la vida diaria (ABVD), además de un alto costo de atención.⁵

La nefropatía diabética (ND) es una de las complicaciones más temidas de la diabetes. Además del costo económico por su tratamiento, el impacto en el bienestar del paciente diabético y el hecho de que generalmente representa la progresión concurrente de complicaciones microvasculares tales como la retinopatía diabética, hace que la ND represente en su estado terminal la complicación final del paciente con diabetes.⁶ La mejor terapia para la ND resulta ser la prevención, sin embargo, para lograrlo se requiere un mejor entendimiento de los factores que la causan.⁷

Se reconoce una asociación de la hiperglucemia con las complicaciones microvasculares de la diabetes, y esto parece ser el caso en modelos animales de diabetes, sin embargo, en la enfermedad humana la evidencia es menos clara y en solo 30% de los casos de diabetes se desarrolla ND.⁸ La mayoría de los diabéticos presentan algún cambio histopatológico que puede revelar daño renal, sin embargo, conservan una función renal normal hasta el momento de su muerte.⁹

Se ha reconocido que el riesgo del desarrollo de la ND no está relacionado linealmente con la duración de la diabetes, es más frecuente en gemelos con diabetes tipo 1 que presentan ND comparados con aquellos que no. Más aún, se ha encontrado aumento en la presentación de ND en los diabéticos que presentan predisposición familiar a hipertensión arterial.²³ La progresión de la ND en diabéticos con microalbuminuria es mayor en aquellos que son hipertensos enfatizado el papel de la hipertensión en la génesis de la ND.¹⁰

Por medio de esta investigación se pretende determinar si la hemoglobina glucosilada puede ser un marcador predictor de mortalidad en adultos mayores con diabetes Mellitus que inician tratamiento dialítico¹¹

Realizar este estudio permitirá tener información de utilidad clínica que puede apoyar la toma de decisiones en torno al manejo del paciente diabético y de los estudios a realizar para el control de los niveles de glucosa en sangre, pero lo realmente importantes es que el estudio se realiza en población geriátrica, población esta pocas veces estudiadas, y de la cual erróneamente se asumen comportamientos atribuibles a otros grupos etarios. Con ello se abre una línea de investigación en este grupo etario.

2. OBJETIVO GENERAL.

Objetivo General

Determinar si la Hemoglobina Glucosilada sirve como marcador predictor de mortalidad en adultos mayores con diabetes Mellitus que inician tratamiento dialítico.

Objetivos específicos:

- Calcular la mortalidad a 1 año de seguimiento en adultos mayores con Diabetes Mellitus que inician tratamiento dialítico
- Comparar mortalidades a 1 año entre pacientes con $\text{HbA}_{1c} < 7.5$ y $\text{HbA}_{1c} \geq 7.5\%$ en adultos mayores con Diabetes Mellitus que inician tratamiento dialítico
- Comprar variables clínico-demográficas entre pacientes con $\text{HbA}_{1c} < 7.5$ y $\text{HbA}_{1c} \geq 7.5\%$ en adultos mayores con Diabetes Mellitus que inician tratamiento dialítico
- Valorar sobrevida a 1 año en adultos mayores con Diabetes Mellitus que inician tratamiento dialítico
- Comprar sobrevida a 1 año entre pacientes con $\text{HbA}_{1c} < 7.5$ y $\text{HbA}_{1c} \geq 7.5\%$ en adultos mayores con Diabetes Mellitus que inician tratamiento dialítico
- Identificar determinantes de sobrevida en adultos mayores con diabetes Mellitus que inician tratamiento dialítico

Hipótesis de trabajo

Los adultos mayores con Diabetes Mellitus que inician tratamiento dialítico y tiene niveles de $\text{HbA}_{1c} \geq 7.5\%$ tendrán una mayor mortalidad y menor sobrevida al comparar contra aquellos con $\text{HbA}_{1c} < 7.5\%$. Los niveles de HbA_{1c} , así como la presencia de complicaciones de Diabetes Mellitus (neuropatía, retinopatía y enfermedad vascular periférica) y otras comorbilidades (Hipertensión arterial sistémica y dislipidemia), serán predictores de la sobrevida en nuestra muestra.

Hipótesis alternas

- La mortalidad en el grupo de pacientes con $\text{HbA}_{1c} \geq 7.5\%$ será superior al 70%
- La mortalidad en el grupo de pacientes con $\text{HbA}_{1c} < 7.5$ será mayor al 40%
-
- Habrá diferencias estadísticamente significativas entre la proporción de muertes al comparar entre pacientes con $\text{HbA}_{1c} < 7.5$ y $\text{HbA}_{1c} \geq 7.5\%$
- No habrá diferencias estadísticamente significativas en las variables clínico-demográficas al compararlas entre pacientes con $\text{HbA}_{1c} < 7.5$ y $\text{HbA}_{1c} \geq 7.5\%$
- Habrá diferencia estadísticamente significativa entre las sobrevidas al comparar entre pacientes con $\text{HbA}_{1c} < 7.5$ y $\text{HbA}_{1c} \geq 7.5\%$
- El valor de HbA_{1c} será un predictor de la sobrevida con cociente de riesgo > 1.0
- La duración de Diabetes Mellitus y de enfermedad renal crónica, así como la presencia de otras comorbilidades (neuropatía, retinopatía, vasculopatía periférica, hipertensión arterial y dislipidemia) serán predictores de la sobrevida con cociente de riesgo > 1.0
- El cambio en HbA_{1c} a los 3, 6, 9 y 12 meses será mayor en pacientes con $\text{HbA}_{1c} \geq 7.5\%$ al comparar con pacientes con $\text{HbA}_{1c} < 7.5$

Hipótesis nulas

- La proporción de muertes en el grupo de pacientes con $\text{HbA}_{1c} \geq 7.5\%$ será inferior al 70%
- La proporción de muertes en el grupo de pacientes con $\text{HbA}_{1c} < 7.5$ será inferior al 40%
- No habrá diferencias estadísticamente significativas entre la proporción de muertes al comparar entre pacientes con $\text{HbA}_{1c} < 7.5$ y $\text{HbA}_{1c} \geq 7.5\%$
- Habrá diferencias estadísticamente significativas en las variables clínico-demográficas al compararlas entre pacientes con $\text{HbA}_{1c} < 7.5$ y $\text{HbA}_{1c} \geq 7.5\%$
- No habrá diferencia estadísticamente significativa entre las sobrevidas al comparar entre pacientes con $\text{HbA}_{1c} < 7.5$ y $\text{HbA}_{1c} \geq 7.5\%$

- El valor de HbA_{1c} no será predictor de la sobrevida o será factor protector con cociente de riesgo <1.0
- La duración de diabetes Mellitus y de enfermedad renal crónica, así como la presencia de otras comorbilidades (neuropatía, retinopatía, vasculopatía periférica, hipertensión arterial y dislipidemia) no serán predictores de la sobrevida; o serán protectores con cociente de riesgo <1.0
- El cambio en HbA_{1c} a los 3, 6, 9 y 12 meses será igual o menor en pacientes con HbA_{1c} ≥ 7.5 % al comparar con pacientes con HbA_{1c} <7.5

3. REVISION DE LA LITERATURA

Diabetes Mellitus tipo 2.

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica, de base genética, caracterizada por un déficit absoluto o relativo de secreción de insulina, que resulta esencialmente de la combinación de alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, de las grasas y proteínas¹². Este padecimiento causa diversas complicaciones, con daño frecuente a nivel ocular, renal, nervios periféricos y vascular, las complicaciones agudas son: hipoglucemia, cetoacidosis, coma hiperosmolar no cetósico y acidosis láctica¹³, esta última como consecuencia de un control inadecuado de la enfermedad mientras, sus complicaciones crónicas: enfermedades cardiovasculares, nefropatías, retinopatías, neuropatías y daños microvasculares se presentan como consecuencia del progreso de la enfermedad, y finalmente son el sustrato de las complicaciones tardías y eventualmente de la muerte.¹⁴

La organización Mundial de la Salud reconoce tres formas de diabetes mellitus: tipo 1, tipo 2 y diabetes gestacional, cada una con diferentes causas y con distinta incidencia. Varios procesos patológicos están involucrados en el desarrollo de la diabetes¹⁵, tal es el caso de la destrucción autoinmune de las células β del páncreas, con la posterior deficiencia de insulina. Sin embargo, los síntomas aparecen de forma súbita cuando el ataque destruye del 80 al 90 % de estas células, consecuencia característica de la DM tipo 1 y se presentan anormalidades que resultan en la resistencia a la acción de la insulina, como ocurre en la DM 2.¹⁶

La asociación americana de diabetes (ADA) en el 2013 actualizo los criterios diagnósticos para la diabetes:

- Hb A1C $\geq 6.5\%$. La prueba se debe realizar en un laboratorio que utilice un método estandarizado según el National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP), certificado y estandarizado para el Diabetes Control and Complications trial.
- Glucemia en ayunas (GA) ≥ 126 mg/dl (7 mmol/L). El ayuno se define como la no ingesta calórica durante por lo menos 8 horas.
- Glucemia 2 horas postprandial (GP) ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/L) durante la prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG). La prueba debe ser realizada con las indicaciones de la OMS, con una carga de hidratos de carbono equivalente a 75 g glucosa anhidra disuelta en agua.
- Glucemia al azar ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) en un paciente con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis de hiperglucemia.
- En ausencia de hiperglucemia inequívoca, el resultado debe ser confirmado por repetición de la prueba.¹²
- .

Su diagnóstico se basa primordialmente en la interpretación adecuada de una o un grupo de mediciones de glucosa en plasma en ayunas y glucosa postprandial.¹⁷

El análisis de la hemoglobina glucosilada muestra el nivel promedio de glucosa en sangre en las últimas seis u ocho semanas.¹⁸ En esta determinación, la glucosa de la sangre se une a la hemoglobina para formar la hemoglobina A1 o glucosilada (HbA1c), esta surge de la unión de la hemoglobina con sustratos como la 6-fosfato de fructosa, 1,6- difosfato de fructosa, 5- fosfato de ribulosa, 6-fosfato de glucosa y glucosa. Si la sangre contiene más glucosa, la hemoglobina glucosilada aumenta y sobre todo permanece aumentada durante 120 días en promedio.¹⁹ Debido a que existe una estrecha correlación entre los valores de glucosa sanguínea en ayunas y los niveles de hemoglobina glucosilada, se ha propuesto que esta última refleja el

ambiente de glicemia al que el eritrocito está expuesto a lo largo de su ciclo de vida.

20

Nefropatía diabética.

La nefropatía diabética (ND) es una de las causas más frecuentes de insuficiencia renal crónica terminal.²¹ Aproximadamente una tercera parte de los pacientes que se encuentran en programas de diálisis tienen este diagnóstico.²² Se desarrolla en el 30 al 50% de los pacientes con diabetes mellitus insulinodependiente. La incidencia de nefropatía en diabéticos no insulinodependientes (DMNID), oscila entre el 5-10 %²³, Estudios recientes indican que la microalbuminuria (excreción de 30 a 300 mg / 24 horas de albúmina) es la manifestación inicial de nefropatías diabética y su presencia incrementa hasta 20 veces el riesgo de desarrollar insuficiencia renal.²⁴

La proteinuria fue primero reconocida en el siglo XVIII y posteriormente, 40 años después, Bright postuló esta forma de enfermedad renal como específica de la Diabetes.²⁵ En 1830 fue descrita por Kimmelstel y Wilson, describiendo las lesiones clásicas de la glomeruloesclerosis nodular con proteinuria e hipertensión.²⁶

La microalbuminuria, estadío inicial de la proteinuria, de acuerdo a la clasificación de Mogensen, es definida como la tasa urinaria de excreción de albuminuria de 20-200 mg/min, predictivo del desarrollo de lesión renal diabética, asociado además a otras complicaciones diabéticas, especialmente enfermedad cardiovascular²⁷. Muchas de estas alteraciones se explican por disfunción endotelial, hipertensión, anomalidades del metabolismo de lípidos, resistencia a la insulina, fumado y glucosilación de proteínas, la proteinuria ayuda más a predecir el desarrollo de nefropatía diabética en los pacientes insulino-dependientes, pero también es de ayuda en los no insulino

- dependientes, sin embargo en este grupo parece predecir mejor el riesgo cardiovascular.²⁸ Se ha correlacionado la microalbuminuria con la disfunción endotelial, la retinopatía y la enfermedad cardiovascular, además de la lesión renal.²⁹

La observación de que sólo un subgrupo de pacientes con diabetes desarrolla nefropatía ha llevado a suponer que existe una susceptibilidad genética a desarrollar esta complicación, los datos en común dentro de familias con esta susceptibilidad incluyen resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia, colesterol de HDL bajo, hipertensión, enfermedad cardiovascular y mortalidad cardiovascular prematura.³⁰

La fisiopatología de la ND no es completamente conocida, pero estudios en modelos animales han demostrado que la ND en sus estadios iniciales es reconocible aún en la fase de prediabetes durante la cual se han encontrado en ratas OLETF (Otsuka Long Evans Tokushima Fatty) alteraciones en la autorregulación hemodinámica del glomérulo.³¹ En estas ratas cuando se comparan con el modelo normal, se ha demostrado una reducida eficiencia en la regulación del flujo tubuloglomerular. Esto enfatiza la participación de las alteraciones hemodinámicas que se encuentran en pacientes con ND y sobre todo aquellos con predisposición familiar a hipertensión arterial.³²

La hiperglucemia por supuesto es un componente principal y los elementos fisiopatológicos que la hiperglucemia ocasiona son:³³

1) La glucosilación no enzimática con la formación de productos de glucosilación avanzada (PGA). La presencia de estos productos acompaña al desarrollo de expansión mesangial, engrosamiento de la membrana basal glomerular y finalmente glomeruloesclerosis.³⁴ Su presencia altera la función de proteínas extracelulares de la matriz, endureciéndolas, formando uniones cruzadas entre ellos, disminuyendo la

digestión enzimática y promoviendo el atrapamiento de otras proteínas normalmente filtradas como LDL e IgG. Los PGAs son atrapados por receptores celulares específicos que en condiciones normales promueven su degradación, sin embargo, en condiciones de extrema abundancia llevan a la formación de citocinas en cantidad excesiva tales como factor de crecimiento transformador (TGF- β 1) factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y factor de crecimiento insulinoide (IGF) que promueve la producción de colágena, laminina y fibronectina.³⁵

2) La hiperglucemia también sobreactiva la vía de los polioles con la formación final de sorbitol. En las células renales se ha identificado un papel importante del sorbitol en las células medulares donde responde a los niveles de salinidad presentes.³⁶ Cuando existe una entrada excesiva de glucosa y la posibilidad de sobreactividad de la vía de los polioles esto puede resultar en un exceso de sorbitol y alteración en la relación con mioinositol alterando de esta manera la osmoregulación celular. Esto ha sido puesto en duda como un mecanismo importante, aunque otra posible vía es a través de inducir estrés oxidativo.³⁷

3) La glucotoxicidad puede ser implicada directamente pues la hiperglucemia causa hipertrofia en las células mesangiales con incremento de la transcripción génica y secreción de proteínas de matriz extracelular como colágena, laminina y fibronectina. Así mismo, en células tubulares incrementa la producción de colágena tipo I y IV y disminuye la actividad de las metaloproteasas como mecanismos de degradación extracelular. Es interesante reconocer que las células renales no dependen de insulina para la introducción de la glucosa a la célula y que en condiciones generales dependerá de la abundancia de glucosa en el medio y de la capacidad del transportador de glucosa para ingresar la glucosa a la célula y aunque se supondría que la actividad de GLUT1 tendría una regulación a la baja, parece ser que en condiciones de hiperglucemia en las células mesangiales produce una retroalimentación positiva, de esta manera acelerando el daño.³⁸

La nefropatía diabética (ND) es una de las complicaciones más temidas de la diabetes. Además del costo económico por su tratamiento, el impacto en el bienestar del paciente diabético y el hecho de que generalmente representa la progresión concurrente de complicaciones microvasculares tales como la retinopatía diabética, hace que la ND represente en su estado terminal la complicación final del paciente con diabetes.³⁹ La mejor terapia para la ND resulta ser la prevención, sin embargo, para lograrlo se requiere un mejor entendimiento de los factores que la causan.⁴⁰

Se reconoce una asociación de la hiperglucemia con las complicaciones microvasculares de la diabetes, y esto parece ser el caso en modelos animales de diabetes, sin embargo, en la enfermedad humana la evidencia es menos clara y en solo 30% de los casos de diabetes se desarrolla ND.⁴¹ La mayoría de los diabéticos presentan algún cambio histopatológico que puede revelar daño renal, sin embargo, conservan una función renal normal hasta el momento de su muerte.⁴²

4. METODOLOGIA

En presente trabajo se realizó en base a un estudio de cohorte (causalidad), prospectivo, observacional. Se estudiaron a adultos mayores de 60 años (n=40) que ingresaron para iniciar diálisis peritoneal al servicio de Nefrología del HGR 1 del Instituto Mexicano del Seguro Social, Delegación Querétaro, entre los meses comprendidos entre agosto 2014 y Julio 2015. Como criterio de inclusión se tomó a adultos mayores de 60 años, con enfermedad renal crónica atribuible a Diabetes Mellitus tipo 2, que iniciarían diálisis peritoneal por primera vez en el HGR 1 IMSS Querétaro. Se excluyeron a los pacientes con comorbilidad medica severa (a juicio clínico del investigador) que impidiera su adecuada evaluación para los fines del estudio, además de los que padecieran enfermedad renal crónica de causa desconocida o atribuible a una causa diferente a Diabetes Mellitus tipov2. En quienes se cumplió con los requisitos anteriores, se realizo un seguimiento por un año, con mediciones trimestrales de hemoglobin glucosilada Se determinó además la presencia de enfermedades crónicas degenerativas concomitantes, complicaciones propias de la DM2 (retinopatia, neuropatia o enfermedad vascular). Se realizo la recolección correspondiente de datos, en hoja correspondiente implementada para este estudio. Anexo 1. El estudio se realizó previa autorización del comité local de ética e investigación de la unidad médica.

Análisis estadístico.

Las variables cualitativas y cuantitativas se expresarán en términos de frecuencia, porcentajes, medias, medianas, desviación estándar y amplitud intercuartil. Para cada variable se probará normalidad, de acuerdo a las pruebas de Shapiro- Wilk y Kolmogorov-Smirnov, sin embargo, se espera que la distribución no sea normal debido al tamaño de la muestra

La mortalidad en nuestro estudio se expresará en términos de frecuencia y se comparará entre grupos con $\text{HbA1c} \geq 7.5\%$ y $\text{HbA1c} < 7.5\%$ utilizando prueba de Chi-cuadrada o prueba exacta de Fisher según las condiciones. Se compararán variables clínico-demográficas, complicaciones de DM y comorbilidades medidas; entre grupos con $\text{HbA1c} \geq 7.5\%$ y $\text{HbA1c} < 7.5\%$. Para las variables cualitativas se utilizará prueba de Chi-cuadrada o prueba exacta de Fisher según se requiera, mientras que para las variables cualitativas se compararán medianas utilizando prueba de U de Mann- Whitney.

Para el análisis de sobrevida, se definió sobrevida como el tiempo en meses desde el reclutamiento hasta el desenlace (muerte) o hasta completar el tiempo de seguimiento preestablecido (12 meses). Se censurará para casos perdidos y para pacientes que cumplan el tiempo de seguimiento sin alcanzar el desenlace. Se calcularán curvas de sobrevida de Kaplan-Meier para pacientes con $\text{HbA1c} \geq 7.5\%$ y pacientes con $\text{HbA1c} < 7.5\%$, y se contrastarán utilizando la prueba estadística de Mantel Cox (Log-rank). Se utilizarán modelos de regresión de Cox para explorar la relación de la mortalidad con variables clínico-demográficas, niveles de HbA1c, complicaciones de DM, comorbilidades asociadas y tratamiento para la DM. Los coeficientes de riesgo (HR) se calcularán primero para toda la muestra y después estratificando entre pacientes con $\text{HbA1c} \geq 7.5\%$ y $\text{HbA1c} < 7.5\%$ para evaluar la presencia de efecto umbral. Para las variables continuas los HR se presentarán por

incremento de una unidad en la medición correspondiente. Para la medición del HR de HbA1c, complicaciones de DM, comorbilidades asociadas y tratamiento de DM se ajustará el modelo de regresión para edad, género, tiempo de DM y tiempo de ERC. La asunción de proporción de riesgos se evaluará utilizando gráficos logarítmicos de sobrevida y de mínimos.

Se calculará el cambio en HbA1c basal a 3, 6, 9 y 12 meses. Se compararán medianas de cambio en HbA1c entre pacientes con $HbA1c \geq 7.5\%$ y pacientes con $HbA1c < 7.5\%$ utilizando prueba de U de Mann-Whitney.

Para todos los análisis se considerará como significativo un valor de $p < 0.05$. Todo el análisis estadístico se efectuará en SPSS versión 17 (SPSS, Inc., Chicago Illinois).

5. RESULTADOS

Se incluyeron un total de 40 pacientes (47.5% mujeres y 52.5% hombres) para el estudio. La edad media fue de 68 ± 4.9 años, mientras que la duración de la DM tuvo una media de 20.9 ± 7.9 años. El 75% de los pacientes estaba casado, el 22.5% viudo o divorciado, y únicamente el 2.5% soltero. La duración media de ERC fue de 24.0 ± 27.5 meses. El 97.5% de nuestra muestra tuvo alguna complicación asociada a DM, con la siguiente distribución: 55% neuropatía, 90% retinopatía y 47.5% vasculopatía periférica. Por su parte el 92.5% de los pacientes tuvieron alguna de las comorbilidades medidas, con HTA presente en el 92.5% y dislipidemia en el 15% de nuestra muestra. La HbA_{1c} basal tuvo una media de $7.5 \pm 2.3\%$, mientras que los valores medios en las siguientes mediciones fueron: $7.4 \pm 1.8\%$ a los 3 meses (n=38), $7.2 \pm 0.7\%$ a los 6 meses (n=24), $7.2 \pm 0.4\%$ a los 9 meses (n=14) y 7.1 ± 0.3 a los 12 meses (n=14). Únicamente el 17.5% de los pacientes se encontraba sin tratamiento para la DM al momento del reclutamiento, mientras que el 62.5% estaba recibiendo tratamiento con insulina y el 20% con antidiabéticos orales.

Al comparar la muestra por niveles de HbA_{1c} el 57.5% tuvo un nivel basal <7.5%, mientras que el porcentaje restante presentó niveles $\geq 7.5\%$. Existió homogeneidad entre ambos grupos sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas para las variables clínico-demográfica (Tabla 1).

De manera global la mortalidad en nuestra muestra fue del 65% (n=26) con una media de sobrevida de 7.3 ± 3.76 meses. La mortalidad en el grupo de HbA_{1c} $\geq 7.5\%$ fue del 88.2%, mientras que en el grupo de HbA_{1c} <7.5% fue del 47.8% ($p =0.01$). Del mismo modo, la sobrevida media en los pacientes con HbA_{1c} $\geq 7.5\%$ fue de 6.0 ± 0.6 meses (IC95%: 4.7-7.37%) y de $8.3 \pm 0.8\%$ (IC95%: 6.7-9.9%). La figura 1 muestra que las curvas de Kaplan-Meier para los dos grupos fueron significativamente distintas ($p=0.03$).

Al estudiar la relación entre la mortalidad y diferentes variables clínico-demográficas, complicaciones de DM y comorbilidades asociadas; no se encontraron determinantes de la sobrevida (Tabla 2). A pesar de que el cálculo de los cocientes de riesgo (HR, por sus siglas en inglés) asumió un modelo lineal, los resultados de las curvas de Kaplan-Meier sugirieron un efecto umbral en los niveles de HbA_{1c} de modo que se calcularon los HR en forma separada para los pacientes con HbA_{1c} ≥ 7.5% y aquellos con valores <7.5% como se muestra en la Tabla 3. Bajo este análisis, en los pacientes con HbA_{1c} ≥ 7.5% cada incremento del 1% en el valor de HbA_{1c} significó un aumento del 66% en el riesgo de morir ($p<0.05$); lo mismo que la presencia de vasculopatía periférica, lo cual significó un riesgo de morir aproximadamente 3.5 veces mayor ($p= 0.06$) en comparación con aquellos que no presentaron esta complicación.

Para la comparación del cambio en HbA_{1c} a través del tiempo entre pacientes vivos y muertos, únicamente fue posible efectuar el análisis entre los valores basales y los valores a los 3 y 6 meses debido a que todos los pacientes que murieron lo hicieron antes de la medición de HbA_{1c} a los 9 meses (Tabla 4). De este análisis, los pacientes muertos presentaron una mediana de cambio en la HbA_{1c} a los 6 meses de -0.9%, mientras que la mediana de cambio en este mismo tiempo para el grupo de pacientes que vivió fue de 0.2% ($p<0.01$).

Tabla 1. Características clínico-demográficas, complicaciones de DM y comorbilidades de la muestra comparadas por niveles de HbA_{1c}

Variables	HbA _{1c}		Valor de p
	<7.5% n= 23	≥ 7.5% n=17	
Género, n (%)			0.18 ^a
-Femenino	13 (56.5%)	6 (35.3%)	
-Masculino	10 (43.5%)	11 (64.7%)	
Edad, años	68.0 (9.0)	68.0 (12)	0.76 ^b
Duración DM, años	22.0 (11.0)	20.0 (12.0)	0.85 ^b
Duración ERC, meses	8.0 (20.0)	24.0 (43.0)	0.22 ^b
Mortalidad, n (%)	11 (47.8%)	15 (88.2%)	0.01 ^c
Complicaciones DM, n (%)			
-Neuropatía	12 (52.2%)	10 (58.8%)	0.67 ^a
-Retinopatía	20 (87%)	16 (94.1%)	0.45 ^a
-Vasculopatía periférica	9 (39.1%)	10 (58.8%)	0.21 ^a
Comorbilidades, n (%)			
-HTA	21 (91.3%)	16 (94.1%)	0.73 ^a
-Dislipidemia	5 (21.7%)	1 (5.9%)	0.16 ^a
Tratamiento DM, n (%)			
-Insulina	14 (60.9%)	11 (64.7%)	0.32 ^a
-Antidiabéticos orales	3 (13%)	5 (29.4%)	0.56 ^a
-Sin tratamiento	6 (26.1%)	1 (5.9%)	0.09 ^a

Variables continuas expresadas en Mediana (rango)

^a Valor de p obtenido mediante prueba de chi-cuadrada

^b Valor de p obtenido mediante prueba de U de Mann-Whitney

^c Valor de p obtenido mediante prueba exacta de Fisher

HbA1c: Hemoglobina glucosilada; *DM*: Diabetes Mellitus; *ERC*: Enfermedad renal crónica;

HTA: Hipertensión arterial sistémica

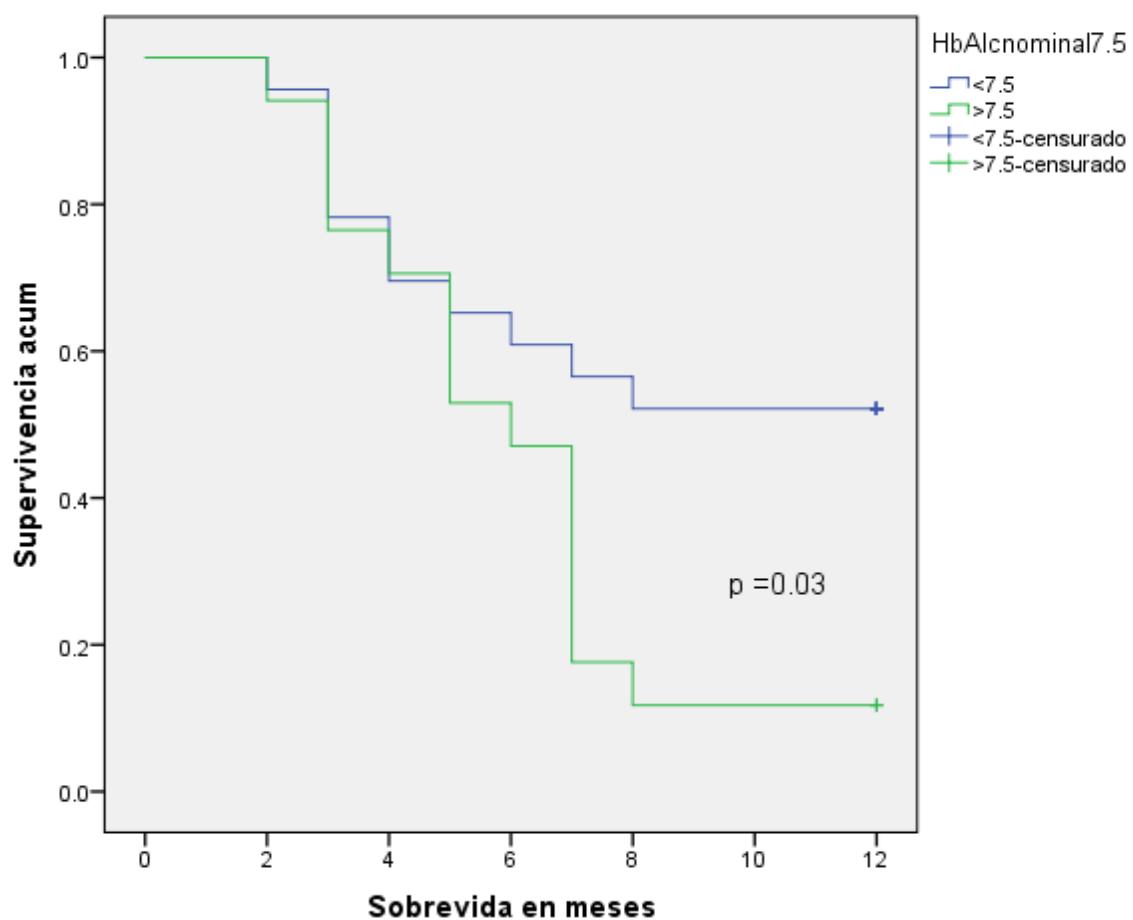


Figura 1. Las curvas de sobrevida de Kaplan-Meier muestran que los pacientes con $\text{HbA}_{1\text{c}} \geq 7.5\%$ tienen una menor sobrevida que los pacientes con $\text{HbA}_{1\text{c}} < 7.5\%$ (log-rank test $p=0.03$)

Tabla 2. Relación entre sobrevida y variables clínico-demográficas, complicaciones de la DM y comorbilidades

	HR (IC 95%)	Valor de p
Género masculino	0.83 (0.38-1.81)	0.65
Género femenino	1.19 (0.55-2.59)	0.65
Edad, años ^a	1.03 (0.96-1.11)	0.35
Duración DM, años ^a	1.02 (0.97-1.08)	0.30
Duración ERC, meses ^a	1.0 (0.98-1.01)	0.97
HbA _{1c} ^{a b}	1.16 (0.95-1.41)	0.12
Neuropatía ^b	0.94 (0.49-2.18)	0.89
Retinopatía ^b	1.03 (0.21-5.00)	0.96
Vasculopatía periférica ^b	1.88 (0.79-4.49)	0.15
HTA ^b	1.23 (0.26-5.75)	0.79
Dislipidemia ^b	0.87 (0.23-3.26)	0.84
Tratamiento para DM		
-Insulina ^b	1.38 (0.49-3.86)	0.53
-Antidiabéticos orales ^b	0.49 (0.15-1.57)	0.23

^a Cociente de riesgo presentado por cada incremento en una unidad

^b Ajustado para género, edad, duración de DM y duración de ERC

HR: Cociente de riesgo (por sus siglas en inglés); HbA_{1c}: Hemoglobina glucosilada; DM: Diabetes Mellitus; ERC: Enfermedad renal crónica; HTA: Hipertensión arterial sistémica

Tabla 3. Relación entre sobrevida y variables clínico-demográficas, complicaciones de la DM y comorbilidades; ajustado para niveles de HbA_{1c}

	HbA _{1c} < 7.5% (n= 23)	HbA _{1c} ≥ 7.5% (n=17)		
	HR (IC 95%)	Valor de p	HR (IC 95%)	Valor de p
Género masculino	0.91 (0.27-2.99)	0.88	0.41 (0.13-1.27)	0.11
Género femenino	1.09 (0.33-3.59)	0.88	2.42 (0.80-7.27)	0.11
Edad, años ^a	1.10 (0.96-1.27)	0.13	0.94 (0.83-1.07)	0.37
Duración DM, años ^a	1.04 (0.95-1.13)	0.35	1.02 (0.96-1.09)	0.43
Duración ERC, meses ^a	0.98 (0.95-1.01)	0.43	1.00 (0.98-1.03)	0.42
HbA _{1c} ^{a b}	0.02 (0-0.15)	<0.05	1.66 (1.16-2.39)	<0.05
Neuropatía ^b	0.23 (0.03-1.44)	0.11	1.43 (0.45-4.46)	0.53
Retinopatía ^b	2.42 (0.19-30.17)	0.49	0.10 (0.07-1.57)	0.10
Vasculopatía periférica ^b	1.44 (0.34-6.09)	0.61	3.55 (0.93-13.45)	0.06
HTA ^b	2.31 (0.20-26.43)	0.49	0.74 (0.05-10.70)	0.83
Dislipidemia ^b	1.24 (0.21-7.20)	0.81	1.0 (0-15.85)	1.0
Tratamiento para DM				
-Insulina ^b	1.54 (0.38-6.22)	0.53	0.63 (0.11-3.65)	0.61
-Antidiabéticos orales ^b	0.29 (0.03-2.55)	0.26	0.79 (0.12-4.97)	0.80

^a Cociente de riesgo presentado por cada incremento en una unidad

^b Ajustado para género, edad, duración de DM y duración de ERC

HR: Cociente de riesgo (por sus siglas en inglés); *HbA_{1c}:* Hemoglobina glucosilada; *DM:* Diabetes Mellitus; *ERC:* Enfermedad renal crónica; *HTA:* Hipertensión arterial sistémica

Tabla 4. Comparación en el cambio de HbA_{1c} entre pacientes vivos y muertos al final del seguimiento

	Desenlace del paciente		Valor de p ^a
	Vivió	Murió	
Cambio en HbA _{1c} , Mediana (rango)			
0-3 meses (n=38)	0.30 (0.80)	-0.65 (1.30)	0.36
0-6 meses (n=24)	0.20 (0.40)	-0.90 (1.15)	<0.01
3-6 meses (n=24)	0.10 (0.70)	-0.20 (1.10)	0.50

^a valor de p obtenido mediante prueba de U de Mann-Whitney

HbA_{1c}: Hemoglobina glucosilada.

Tabla 5. Sobrevida de acuerdo a los niveles de Hemoglobina glucosilada

		Sobrevida		Total
		Vive	Fallecio	
	Count	2	10	12
	Hb menor 6.5	% within Hemoglobina por estratos	16.7% 83.3%	100.0%
	Count	11	2	13
Hemoglobina por estratos	Hb entre 6.5 y 7.9	% within Hemoglobina por estratos	84.6% 15.4%	100.0%
	Count	1	14	15
	Hb mayor de 8.0	% within Hemoglobina por estratos	6.7% 93.3%	100.0%
	Count	14	26	40
Total		% within Hemoglobina por estratos	35.0% 65.0%	100.0%

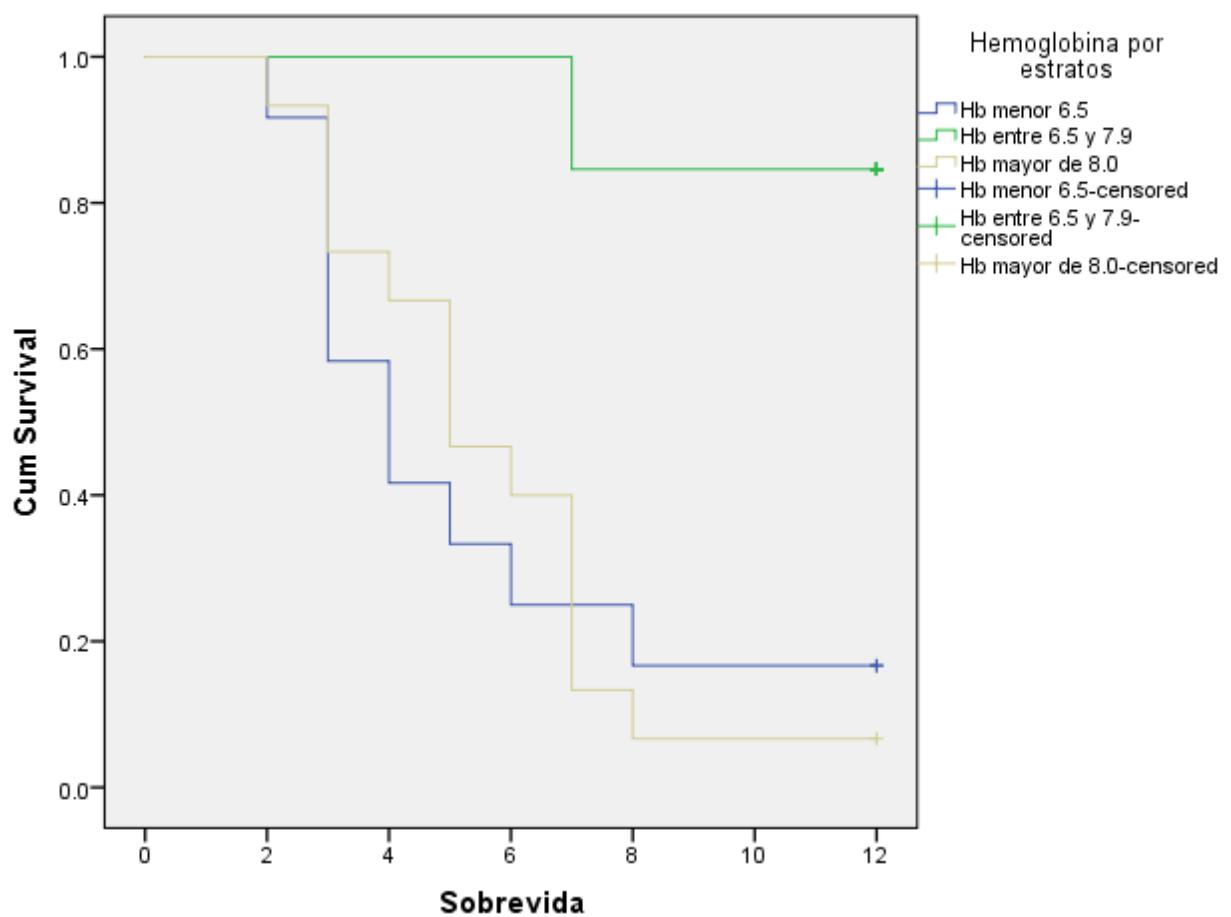


Figura 2. 1. Las curvas de sobrevida de Kaplan-Meier muestran que los pacientes con $\text{HbA}_{1c} \geq 7.5\%$ tienen una menor sobrevida que los pacientes con $\text{HbA}_{1c} < 7.5\%$

6. DISCUSIÓN

La diabetes mellitus es una enfermedad de elevada prevalencia en la edad avanzada y es un agente coadyuvante de las enfermedades cardiovasculares. El diabético de edad avanzada presenta un riesgo aumentado de muerte prematura y de limitaciones funcionales, cognitivas y sociales.⁴³

Supone un modelo de envejecimiento acelerado, con necesidad de un abordaje integral y multidisciplinar por presencia de una pérdida de función, complejidad por pluripatología y polifarmacia y la asociación con síndromes geriátricos.⁴⁴

Representa la quinta enfermedad más frecuente en la senectud después de la artrosis, la hipertensión arterial, las cataratas y las enfermedades cardiovasculares.⁴⁵

La OMS estima que actualmente el número de diabéticos mayores de 20 años es de 171 millones, con previsiones de que el año 2031 esta cifra sea de 366 millones, cambios que serán más evidentes en países actualmente en vías de desarrollo. El motivo se relaciona con los cambios en el estilo de vida, dietéticos y de la actividad física, que influirá sobre una base genotípica predisposta.⁴⁶

La hiperglucemia sostenida lleva a daño vascular y dentro del mismo al daño renal. La nefropatía diabética es una de las enfermedades renales más devastadoras. La enfermedad renal terminal progresiona a un ritmo aproximado de 8-9% anualmente, se reporta hasta en el 30% de los pacientes diabéticos.⁴⁷

La diabetes mellitus representa la causa más frecuente de insuficiencia renal crónica en los Estados Unidos de Norteamérica (34.2%), seguida por la hipertensión arterial (29.4%), glomerulonefritis (14.2%), enfermedad renal poliquística (3.4%) y nefritis túbulo intersticial (3.4%), desarrollándose en más del 45% de los pacientes con diabetes mellitus. En Japón representó el 20.4% de los pacientes en terapia dialítica crónica en el año 2005, con tendencia a aumentar y extrapolando cifras será la causa más importante de insuficiencia renal crónica para inicios de siglo en Japón.⁴⁸

En México el 40% de los pacientes con diabetes Mellitus desarrollara nefropatía diabética. La cual es una de las complicaciones más severas de la diabetes en términos de morbilidad y mortalidad, ya que la persona que la desarrolla tiene un incremento en el riesgo de muerte por causa cardiovascular, además de que una vez que se desarrolla la nefropatía diabética con requerimientos de diálisis la sobrevida a 5 años es de menos del 50%.⁴⁹

En este contexto, en la actualidad se sabe que la hemoglobina glucosilada es un buen estudio para evaluar el control del paciente diabético, también se sabe que un mejor control de la glucemia se asocia con un mayor retardo en la aparición de las complicaciones crónicas. Pero lo que se desconoce es si el nivel de hemoglobina glucosidada es un predictor de mortalidad en pacientes geriátricos diabéticos en diálisis.

Se encontró en este estudio que tener hemoglobina glucosilada basal mayor de 7.5% es un factor de riesgo, que aumenta la mortalidad en los pacientes que inician diálisis peritoneal.

En los pacientes con $\text{HbA}_{1c} \geq 7.5\%$ cada incremento del 1% en el valor de HbA_{1c} significó un aumento del 66% en el riesgo de morir ($p<0.05$).

Solo se pudo calcular la variación de hemoglobina glucosilada: basal: a los 3 y 6 meses; porque los pacientes que murieron lo hicieron antes de la toma de los 9 meses. Se encontró que los pacientes que murieron tuvieron una disminución en la hemoglobina glucosilada en comparación con los que vivieron. Lo que hace suponer que las intervenciones terapéuticas agresivas ya con tratamiento dialítico no sean la mejor opción en esta población.

La complicación crónica de diabetes mellitus tipo 2 más frecuente fue la retinopatía diabética; tanto en el grupo de hemoglobina glucosilada menor de 7.5% como en el grupo de hemoglobina glucosilada mayor a 7.5%.

La enfermedad vascular periférica fue más prevalente en el grupo de hemoglobina glucosilada mayor a 7.5%, y representó un riesgo de morir aproximadamente 3.5

veces mayor ($p= 0.06$) en comparación con aquellos que no presentaron esta complicación.

Las limitaciones del estudio: al calcularse el tamaño de la muestra para comparar mortalidad entre los pacientes con $\text{HbA}_{1c} \geq 7.5\%$ y $\text{HbA}_{1c} < 7.5\%$, hace que el número de pacientes puede no ser el óptimo para los análisis de sobrevida efectuados. De igual modo; no se utilizaron los estándares de oro para establecer la presencia de complicaciones de la DM y otras comorbilidades, lo cual puede condicionar sobreestimación de estas proporciones. Además, los pacientes que ingresaron a la cohorte no se controlaron para intervenciones médicas después de su reclutamiento, de modo que no podemos asegurar que los resultados observados puedan estar modificados por heterogeneidad dentro de las intervenciones terapéuticas.

7. CONCLUSIONES

- El 97.5% de nuestra muestra tuvo alguna complicación asociada a DM.
- Se observó una mayor prevalencia de retinopatía diabética (90%).
- La HAS es una comorbilidad con una alta asociación con DM2 (92.5%).
- De manera global la mortalidad en nuestra muestra fue del 65% (n=26) con una media de sobrevida de 7.3 ± 3.76 meses.
- La mortalidad en el grupo de $\text{HbA}_{1c} \geq 7.5\%$ fue del 88.2%, mientras que en el grupo de $\text{HbA}_{1c} < 7.5\%$ fue del 47.8% ($p = 0.01$).
- En los pacientes con $\text{HbA}_{1c} \geq 7.5\%$ cada incremento del 1% en el valor de HbA_{1c} significó un aumento del 66% en el riesgo de morir ($p < 0.05$)
- La presencia de vasculopatía periférica, lo cual significó un riesgo de morir aproximadamente 3.5 veces mayor ($p = 0.06$) en comparación con aquellos que no presentaron esta complicación.
- Los pacientes muertos presentaron una mediana de cambio en la HbA_{1c} a los 6 meses de -0.9%, mientras que la mediana de cambio en este mismo tiempo para el grupo de pacientes que vivió fue de 0.2% ($p < 0.01$).

9. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- ¹ Ortega LM, Nayer A. Repercussions of early versus late initiation of dialysis. *Nefrologia*. 2011;31(4):392-396.
- ² Chan KE, Maddux FW, Tolkkoff-Rubin N, Karumanchi SA, Thadhani R, Hakim RM. Early outcomes among those initiating chronic dialysis in the United States. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(11):2642-2649.
- ³ Hung AM, Roumie CL, Greevy RA, Liu X, Grijalva CG, Murff HJ, Ikizler TA, Griffin MR. Comparative effectiveness of incident oral antidiabetic drugs on kidney function. *Kidney Int*. 2012 Apr;81(7):698-706.
- ⁴ Martínez-Mier G, Luna-Castillo M, Ortiz-Enríquez JJ, Avila-Pardo SF, Fernández V, Méndez-López MT, Budar-Fernández L, González-Velázquez F. Factors associated with early peritoneal dialysis catheter replacement in Veracruz, Mexico. *Nefrologia*. 2012;32(3):353-358.
- ⁵ Nishino T, Minami K, Uramatsu T, Obata Y, Arai H, Sakamoto N, Taguchi T, Kohno S. An elderly patient with diabetic nephropathy complicated by ANCA-associated nephritis. *Intern Med*. 2012;51(10):1227-1232.
- ⁶ Luong KV, Nguyen LT. The impact of thiamine treatment in the diabetes mellitus. *J Clin Med Res*. 2012 Jun;4(3):153-160.
- ⁷ Athyros VG, Mikhailidis DP. Patient with hypertriglyceridemia, type 2 diabetes, and chronic kidney disease treated with atorvastatin and omega-3 fatty acid ethyl esters. *Open Cardiovasc Med J*. 2012;6:122-125.
- ⁸ Yoo DE, Park JT, Oh HJ, Kim SJ, Lee MJ, Shin DH, Han SH, Yoo TH, Choi KH, Kang SW. Good glycemic control is associated with better survival in diabetic patients on peritoneal dialysis: a prospective observational study. *PLoS One*. 2012;7(1):300-372.
- ⁹ Wang HY, Tian YF, Chien CC, Kan WC, Liao PC, Wu HY, Su SB, Lin CY. Differential proteomic characterization between normal peritoneal fluid and diabetic peritoneal dialysate. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(6):1955-1963.

¹⁰ Quinn RR, Hux JE, Oliver MJ, Austin PC, Tonelli M, Laupacis A. Selection bias explains apparent differential mortality between dialysis modalities. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(8):1534-1542.

¹¹ Molnar MZ, Mehrotra R, Duong U, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Association of hemoglobin and survival in peritoneal dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(8):1973-1981.

¹². American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes Mellitus. 2013 [citado 1 enero 2013] disponible en: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

¹³. Cheng P, Foulis P, Neugaard B, Conlin P. Hemoglobin A1c as a predictor of incident diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 610-615.

¹⁴ Utsunomiya K. Treatment strategy for type 2 diabetes from the perspective of systemic vascular protection and insulin resistance. *Vasc Health Risk Manag.* 2012;8:429-436.

¹⁵ Coronel F, Cigarrán S, Herrero JA. [Morbidity and mortality in diabetic patients on peritoneal dialysis. Twenty-five years of experience at a single centre]. *Nefrologia.* 2010;30(6):626-632.

¹⁶ Heerspink HJ, de Zeeuw D. The kidney in type 2 diabetes therapy. *Rev Diabet Stud.* 2011 Fall;8(3):392-402.

¹⁷ Selvin E, Steffes M, Zhu H, Matsushita K, Wagenknecht L, Pankow J, et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl Med* 2010; 362: 800-811.

¹⁸ Abe M, Matsumoto K. Glycated hemoglobin or glycated albumin for assessment of glycemic control in hemodialysis patients with diabetes? *Nature clinical practice nephrology* 2008; 4 (9): 482-483.

¹⁹ Biesenbach G, Pohanka E. Dialysis: glycated albumin or HbA(1c) in dialysis patients with diabetes? *Nat Rev Nephrol.* 2011; 7(9):490-492

-
- ²⁰ Gerstein H. Glycosylated hemoglobin: finally, ready for prime time as a cardiovascular risk factor. *Intern Med.* 2004;141(6):475-476
- ²¹ Kooman JP, Cornelis T, Van Der Sande FM, Leunissen KM. Renal replacement therapy in geriatric end-stage renal disease patients: a clinical approach. *Blood Purif.* 2012;33(1-3):171-176.
- ²² Portolés J. [The treatment of diabetic patients on peritoneal dialysis remains a challenge 25 years later]. *Nefrologia.* 2010;30(6):599-603.
- ²³ Sung SA, Hwang YH, Kim S, Kim SG, Oh J, Chung W, Lee SY, Ahn C, Oh KH. Loss of residual renal function was not associated with glycemic control in patients on peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 2011;31(2):154-159.
- ²⁴ Duong U, Mehrotra R, Molnar MZ, Noori N, Kovesdy CP, Nissenson AR, Kalantar-Zadeh K. Glycemic control and survival in peritoneal dialysis patients with diabetes mellitus. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(5):1041-1048.
- ²⁵ Coll-de-Tuero G, Mata-Cases M, Rodriguez-Poncelas A, Pepió JM, Roura P, Benito B, Franch-Nadal J, Saez M. Chronic kidney disease in the type 2 diabetic patients: prevalence and associated variables in a random sample of 2642 patients of a Mediterranean area. *BMC Nephrol.* 2012 Aug 20;13(1):87.
- ²⁶ Ponz E, Martínez JC, Marquina D, Blasco C, Grau G, Mañé N, García 55M. [Analysis of psychological factors influencing peritoneal dialysis selection]. *Nefrologia.* 2010;30(2):195-201.
- ²⁷ Madziarska K, Weyde W, Krajewska M, Zukowska E, Gosek K, Penar J, Klak R, Golebiowski T, Kozyra C, Klinger M. Elderly dialysis patients: analysis of factors affecting long-term survival in 4-year prospective observation. *Int Urol Nephrol.* 2012;44(3):955-961.
- ²⁸ Ounissi M, Ben Abdallah T, Abderrahim E, Ben Hamida F, Goucha R, Ben H, Kheder A. [Peritoneal dialysis in the elderly]. *Tunis Med.* 2009;87(11):742-746.

-
- ²⁹ Biradar SB, Kallaganad GS, Rangappa M, Kashinakunti SV, Retnakaran R. Correlation of spot urine protein-creatinine ratio with 24-hour urinary protein in type 2 diabetes mellitus patients: A cross sectional study. *J Res Med Sci.* 2011;16(5):634-639.
- ³⁰ Chung SH, Han DC, Noh H, Jeon JS, Kwon SH, Lindholm B, Lee HB. Risk factors for mortality in diabetic peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(11):3742-3748.
- ³¹ Zhu X, Liu F, Peng Y, Liu H, Yuan S, Xu X, Liu Y, Sun L, Ling G. [New pathologic classification of diabetic nephropathy (retrospective study of 37 cases)]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2012;37(2):185 189.
- ³² Al-Adsani A. Risk factors associated with albuminuria in Kuwaiti adults with type 2 diabetes. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2012 Jul;23(4):860-865.
- ³³ Uezima CB, Zanella MT, Sachs A, Pimazzoni Netto A, Zach PL. [Effect of short term glycemic control on microalbuminuria and glomerular filtration rate in type 2 diabetic patients with poor glycemic control]. *J Bras Nefrol.* 2012;34(2):130-138.
- ³⁴ Díaz-Domínguez ME, Fernández-Lucas M, Gomis-Couto A, Ruiz-Roso G, Teruel JL, Quereda C. Effects of suspending ACE inhibitors and ARBs in advanced chronic kidney disease. *Nefrologia.* 2012 May 14;32(3):400-401.
- ³⁵ Titan SM, Zatz R, Graciolli FG, Reis LM, Barros RT, Jorgetti V, Moysés RM. FGF-23 as a predictor of renal outcome in diabetic nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(2):241-247.
- ³⁶ Schroijen MA, Dekkers OM, Grootendorst DC, Noordzij M, Romijn JA, Krediet RT, Boeschoten EW, Dekker FW. NECOSAD Study Group. Survival in dialysis patients is not different between patients with diabetes as primary renal disease and patients with diabetes as a co-morbid condition. *BMC Nephrol.* 2011; 19:12-69.
- ³⁷ Heras M, Fernández-Reyes MJ, Sánchez R, Guerrero MT, Molina A, Rodríguez MA, Alvarez-Ude F. Elderly patients with chronic kidney disease: outcomes after 5 years of follow-up. *Nefrologia.* 2012 May 14;32(3):300-305.

-
- ³⁸ Lim WH, Dogra GK, McDonald SP, Brown FG, Johnson DW. Compared with younger peritoneal dialysis patients, elderly patients have similar peritonitis-free survival and lower risk of technique failure, but higher risk of peritonitis-related mortality. *Perit Dial Int.* 2011;31(6):663-671.
- ³⁹ Luong KV, Nguyen LT. The impact of thiamine treatment in the diabetes mellitus. *J Clin Med Res.* 2012 Jun;4(3):153-160.
- ⁴⁰ Athyros VG, Mikhailidis DP. Patient with hypertriglyceridemia, type 2 diabetes, and chronic kidney disease treated with atorvastatin and omega-3 fatty acid ethyl esters. *Open Cardiovasc Med J.* 2012;6:122-125.
- ⁴¹ Yoo DE, Park JT, Oh HJ, Kim SJ, Lee MJ, Shin DH, Han SH, Yoo TH, Choi KH, Kang SW. Good glycemic control is associated with better survival in diabetic patients on peritoneal dialysis: a prospective observational study. *PLoS One.* 2012;7(1):300-372.
- ⁴² Wang HY, Tian YF, Chien CC, Kan WC, Liao PC, Wu HY, Su SB, Lin CY. Differential proteomic characterization between normal peritoneal fluid and diabetic peritoneal dialysate. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(6):1955-1963.
- ⁴³ Mehrotra R, Kalantar-Zadeh K, Adler S. Assessment of glycemic control in dialysis patients with diabetes: glycosylated hemoglobin or glycated albumin? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(7):1520-1522.
- ⁴⁴ Oygar DD, Yalin AS, Altiparmak MR, Ataman R, Serdengecti K. Obligatory referral among other factors associated with peritonitis in peritoneal dialysis patients. *Nefrologia.* 2011;31(4):435-440.
- ⁴⁵ Long HB, Zhang J, Zhou WD, Tang X, Wei LB, Zhu Y, Zhang HY, Zhou LL, Niu HX. [A retrospective analysis of the six-year data of peritoneal dialysis in a single center]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2010 Jun;30(6):1395-1397.
- ⁴⁶ Tzamaloukas A. Interpreting glycosylated hemoglobin in diabetic patients on peritoneal dialysis. *Adv Perit Dial.* 1996;12:171-175
- ⁴⁷ Freedman BI, Shenoy RN, Planer JA, Clay KD, Shihabi ZK, Burkart JM, Cardona CY, Andries L, Peacock TP, Sabio H, Byers JR, Russell GB, Bleyer AJ. Comparison of

glycated albumin and hemoglobin A1c concentrations in diabetic subjects on peritoneal and hemodialysis. *Perit Dial Int.* 2010;30(1):72-79.

⁴⁸ Khaw K, Wareham N, Bingham S, Luben R, Welch A, Day N. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the european prospective investigation into cancer in Norfolk. *Ann Intern Med.* 2004;141(6):413-420

⁴⁹ Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati F, Powe N, Hill S, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 2004;141(6):421-431

8. ANEXO



**Instrumento
DELEGACIÓN QUERÉTARO
JEFATURA DE PRESTACIONES MÉDICAS
HOSPITAL GENERAL REGIONAL No. 1**

**RESIDENCIA DE GERIATRÍA
“HEMOGLOBINA GLUCOSILADA COMO MARCADOR PREDICTOR DE
MORTALIDAD EN ADULTOS MAYORES CON DIABETES MELLITUS
QUE INICIAN TRATAMIENTO DIALÍTICO”**

NOMBRE:
AFILIACION:

Folio: _____

Características Sociodemográficas		Características de Salud		
1. Edad _____ años	2. Sexo (1) Hombre (2) Mujer	4. Tiempo de evolución de la diabetes _____ (años)	6. Tratamiento farmacológico <input type="checkbox"/> Insulina <input type="checkbox"/> Hipoglucemiantes orales <input type="checkbox"/> Sin tx farmacológico	
3.-Estado Civil (<input type="checkbox"/>) Soltero(a) (<input type="checkbox"/>) Unió libre (<input type="checkbox"/>) Casado(a) (<input type="checkbox"/>) Divorciado viudo(a)		5.-Complicaciones de la DM: (<input type="checkbox"/>) Renitopatía diabética (<input type="checkbox"/>) Neuropatía diabética (<input type="checkbox"/>) Enfermedad vascular		
7. Tiempo de evolución de la IRC _____ (meses)	8. Comorbilidades <input type="checkbox"/> HTA <input type="checkbox"/> Hipotiroidismo <input type="checkbox"/> _____ <input type="checkbox"/> _____ <input type="checkbox"/> _____			9. Complicaciones de la diálisis peritoneal <input type="checkbox"/> Peritonitis bacteriana <input type="checkbox"/> Cateter disfuncional <input type="checkbox"/> Ninguna
Predicción de mortalidad. <i>Valores de hemoglobina glucosilada</i>				
Inicio _____ %	Tres meses _____ %	Seis meses _____ %	Nueve meses _____ %	Doce meses _____ %
Desenlace: Muerte: (<input type="checkbox"/> 1) Sí (<input type="checkbox"/> 2) No		Sobrevida meses		