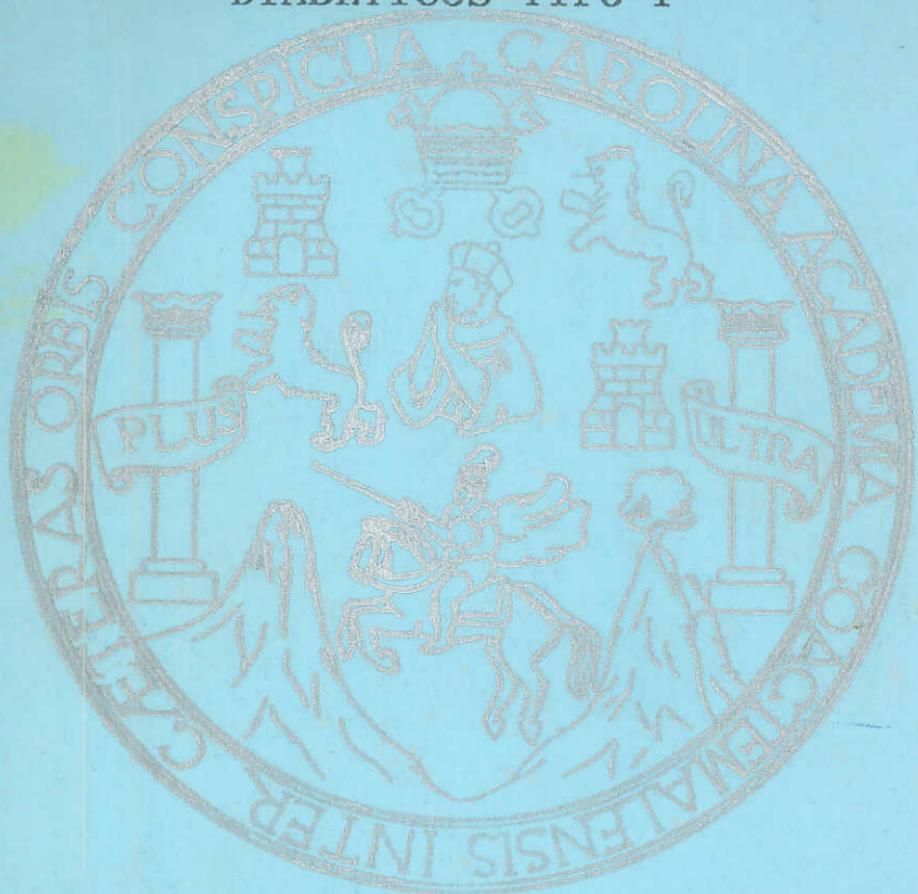


UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

RELACION ENTRE HEMOGLOBINA GLICOSILADA
EL RIESGO DE MICROALBUMINURIA EN
DIABETICOS TIPO I



HUGO OTTONIEL MENDIZABAL MORALES

MEDICO Y CIRUJANO

| | |
|---|----|
| I. Introducción | 1 |
| II. Definición del Problema | 2 |
| III. Justificación | 3 |
| IV. Objetivos | 4 |
| V. Revisión Bibliográfica | 5 |
| A. Diabetes Mellitus Insulino Dependiente | 5 |
| 1. Definición | 5 |
| 2. Etiología | 5 |
| 2.1 Genética | 5 |
| 2.2 Factores Ambientales | 6 |
| 2.3 Agentes Infecciosos | 6 |
| 2.4 Toxinas Ambientales | 6 |
| 2.5 Factores Nutricionales | 6 |
| 2.6 Estrés Físico y Emocional | 7 |
| 3. Patogénesis | 7 |
| 4. Manifestaciones Clínicas | 8 |
| 5. Diagnóstico | 9 |
| 6. Tratamiento | 9 |
| 6.1 Insulina | 10 |
| 6.2 Dieta | 10 |
| 6.3 Ejercicio Físico | 11 |
| 7. Relación entre hiperglicemia y complicaciones crónicas de DM | 11 |
| 7.1 Nefropatía Diabética | 12 |
| 7.1.1. Fisiopatología | 12 |
| 7.1.1.a. Hiperfiltración | 12 |
| 7.1.1.a.1 Efecto directo de la hiperglicemia | 13 |
| 7.1.1.a.2 Factores Hormonales | 13 |
| 7.1.1.b. Hipertrofia Renal | 13 |
| 7.1.1.c. Hipertensión Arterial | 14 |
| 7.1.1.d. Vía de los polioles | 14 |
| 7.1.1.e. Alteraciones mesangiales | 14 |
| 7.1.2. Evolución Clínica de la Nefropatía Diabética | 15 |
| 7.1.3. Diagnóstico | 16 |
| B. Técnicas para Cuantificar Albúmina en Orina | 16 |
| C. Proteínas Glicadas | 17 |
| C.1 Hemoglobina Glicosilada | 18 |
| C.1.1. Técnicas para Medir Hemoglobina Glicosilada | 18 |
| VI. Metodología | 20 |
| A. Tipo de Estudio | 20 |

| | |
|--|----|
| B. Población | 20 |
| C. Criterios de Inclusión y Exclusión | 20 |
| D. Recursos | 21 |
| E. Procedimiento | 21 |
| F. Definición de Variables | 23 |
| G. Aspectos Éticos de la Investigación | 23 |
| H. Tratamiento Estadístico de la información | 23 |
| VII. Resultados | 24 |
| Tabla 1.- | 25 |
| Tabla 2.- | 26 |
| Tabla 3.- | 27 |
| Tabla 4.- | 27 |
| Tabla 5.- | 28 |
| Tabla 6.- | 28 |
| Tabla 7.- | 29 |
| Tabla 8.- | 29 |
| Tabla 9.- | 30 |
| VII. Análisis de los Resultados | 31 |
| Características Personales | 31 |
| Hemoglobina Glicadas | 31 |
| Trastornos de excreción de albúmina | 32 |
| IX. Conclusiones | 34 |
| X. Recomendaciones | 35 |
| XI. Resumen | 36 |
| XII. Referencias Bibliográficas | 37 |
| XIII. Anexos | 40 |
| Instrumento de Recolección de Datos | 41 |
| Lista General de Casos | 42 |

I. INTRODUCCIÓN:

La diabetes mellitus insulino dependiente presenta múltiples complicaciones, principalmente si no hay un control metabólico apropiado. La duración de la enfermedad también determina que se presenten estas complicaciones. Un buen control metabólico puede disminuir la incidencia de las complicaciones o retardar su manifestación.

En Guatemala, un grupo de diabéticos juveniles, han estado siendo monitorizados desde enero de 1997 periódicamente, para evaluar su control metabólico en base a niveles de hemoglobina glicosilada. También se ha iniciado la detección temprana de daño renal en estos casos, midiendo la excreción de albúmina en orina.

El presente estudio no experimental, descriptivo, prospectivo, de análisis ambispectivo y transversal en el tiempo, describe algunas de las variables de estos casos como son el sexo, la edad, la duración de la enfermedad, los valores de hemoglobina glicosilada y la medición de albúmina en orina.

El estudio incluyó 84 casos, de los cuales a 69 se les realizó la medición de albúmina en orina. 48 casos tenían disponible registros de al menos 1 valor hemoglobina glicosilada en el último año, y de éstos 31 casos cumplieron los criterios para nuestra investigación.

Se encontró que no existía una asociación entre los niveles de hemoglobina glicosilada (el promedio de ellas), ni con el último valor de ellas y los niveles de albúmina en orina. Se estableció que si existía una asociación entre los niveles de albuminuria y la duración de la enfermedad.

I. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA:

La diabetes es un síndrome heterogéneo, caracterizado por trastornos metabólicos causados por una disminución de la secreción o acción de la insulina, que se asocian con lesiones características de la microcirculación. (14) La nefropatía diabética, una de estas complicaciones, es causa importante de morbilidad y mortalidad prematura de casos con diabetes insulino dependiente. (4)

La diabetes tipo I es responsable del 5 al 10% de todos los diagnósticos de diabetes, siendo el 0.16% de todas las personas menores de 20 años diabéticos tipo I. (8,14) Del 40 al 60% de los pacientes con diabetes tipo I desarrollan daño renal clínicamente manifiesto. La manifestación temprana del daño renal es la microalbuminuria, que es una excreción de albúmina en orina entre 20 y 200 mcg/min. (1, 6, 14, 19, 24) El 3% de los pacientes por año pasa de normo a microalbuminuria, y esto aumenta cuando existe un mal control metabólico. (1, 24) Con un pobre control de la glicemia, aumenta el riesgo de la microalbuminuria y con esto la progresión a daño renal. (3, 18) Un mal control metabólico ya sea por mal uso de insulina, poco ejercicio o una dieta inadecuada se manifiestan por una hemoglobina glicosilada anormalmente alta. (12, 14, 26) Al conocerse un valor de hemoglobina glicosilada sabemos como ha sido el control metabólico en los últimos tres a cuatro meses. (14) Una serie de exámenes de hemoglobina glicosilada (HbA1c) seriados nos dicen como ha estado el control metabólico en períodos mayores de tiempo (años) de una persona o grupo de casos con diabetes. (14) La Asociación de Diabetes Juvenil (ADJ) y los endocrinólogos pediatras de Guatemala organizan cuatrimestralmente desde enero de 1997, jornadas de medición de hemoglobina glicosilada para evaluar el estado metabólico de los casos que ellos manejan o de sus socios. Se contó con los datos de estos casos y los valores de los exámenes de HbA1c efectuados en las jornadas. Este tipo de actividades permite efectuar investigaciones en casos con Diabetes Mellitus Insulino Dependiente (DMID), a la vez que se educa y brinda un servicio (Ej. se mide el impacto del tratamiento y de las actividades educativas, se planifica nuevas estrategias, y se da un servicio al caso: darle el resultado de una prueba para mejorar el tratamiento individual).

Aprovechando esto, pudimos medir en un grupo de casos con DMID juvenil la incidencia de punto de microalbuminuria. Al contar además, con una base de datos previa de HbA1c de estos mismos casos y del mismo momento en tiempo con la medición de microalbuminuria, fué posible efectuar, buscar asociaciones de riesgo en esta población de tener microalbuminuria basados en la HbA1c y su comportamiento en un corto tiempo (12 a 9 meses) o la actual.

No había datos ni resultados de estudios similares en Guatemala.

II. JUSTIFICACIÓN:

En Guatemala no se contaba con datos epidemiológicos sobre DMID, mucho menos de incidencia de microalbuminuria en casos de diabetes juvenil ni su asociación a niveles elevados de HbA1c en el último año.

Además de permitir el cálculo de la incidencia de microalbuminuria en un grupo de 84 casos bien controlados con DMID juvenil de nuestro medio, este trabajo intentó describir una asociación entre niveles altos de HbA1c medidos periódicamente y la incidencia actual de microalbuminuria en estos mismos casos, así como los riesgos asociados.

III. OBJETIVOS:

GENERAL:

Describir la incidencia de microalbuminuria en pacientes (niños y adolescentes) con DMID y relacionarla a los valores de hemoglobina glicosilada.

ESPECÍFICOS:

- Calcular los riesgos de microalbuminuria que un grupo de casos con DMID tuvo, basados en valores seriados de HbA1c.
- Describir el comportamiento de valores de hemoglobina glicosilada en casos con DMID durante el último año y medio.
- Medir albúmina en muestras de orina de casos con DMID para establecer la incidencia de microalbuminuria.

V. REVISIÓN DE BIBLIOGRAFÍA

A) DIABETES MELLITUS INSULINO DEPENDIENTE (DMID)

1. DEFINICIÓN:

La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica, crónica, degenerativa, hereditaria, caracterizada por una deficiencia relativa o absoluta de insulina que altera el metabolismo de los carbohidratos, las proteínas y las grasas, se asocia con cambios en los pequeños y grandes vasos; que complican la enfermedad con lesiones renales, oculares, nerviosas y aterosclerosis. (14).

Su prevalencia varía según países y grupos étnicos, esto permite definir áreas con alta, intermedia y baja prevalencia. En Europa es donde muchos estudios han encontrado una alta prevalencia especialmente en países Escandinavos (4.41 por 1,000 niños en Finlandia). En Estados Unidos se han reportado límites entre 0.61 a 2.5 por 1,000 niños. Las regiones de más baja prevalencia son los países del continente asiático, con cifras de 0.049 por 1,000 niños en Japón, 0.252 por 1,000 niños en Corea y 0.005 por 1,000 niños en China. (13, 29)

La diabetes mellitus insulino dependiente puede ocurrir a cualquier edad, en cualquier circunstancia geográfica y en cualquier grupo étnico es predominantemente en los grupos de edad entre 0 y 29 años, y dentro de este margen existe una mayor vulnerabilidad entre la población infantil y adolescente.

Según estudios no se permite afirmar con certeza una predilección de la enfermedad por uno u otro sexo. (13) En personas europeas de raza blanca, la mayoría de los datos sugieren una mayor incidencia en varones. Por el contrario en países de baja prevalencia (Japón y Corea) la mayor incidencia es de niñas. (29)

2. ETIOLOGÍA:

2.1. Genética:

En la etiología de la DMID son importantes los factores genéticos. Esta enfermedad no se hereda de acuerdo a las leyes de Mendel, es la susceptibilidad de desarrollar la enfermedad la que se hereda. Esto se demuestra cuando se estudian gemelos idénticos. Si uno presenta diabetes el otro desarrolla diabetes en 30-40%. Si un padre tiene DMID el riesgo de que su descendencia desarrolle esta afección es del 2-5%. Si un niño tiene DMID el riesgo promedio en otro hermano es del 5-10% (9,13).

Se ha relacionado la DMID con complejos HLA específicos codificados en la región del complejo mayor de histocompatibilidad que se localiza en el brazo corto del cromosoma 6. En cada uno de estos locus se encuentran los genes HLA-DR3, HLA-DR8, HLA-B8 Y HLA-B15. De las personas que desarrollan diabetes, 90% tienen genes DR4 o DR3. (9,29) Sin embargo no todas las personas con susceptibilidad genética desarrollan DMID. Esto demuestra que, si bien son importantes los factores genéticos, estos solo son predisponentes y deben interactuar con influencias ambientales para que se desarrolle la enfermedad. (9,13)

2.2. Factores Ambientales

Los factores ambientales juegan un papel importante en el desarrollo de la diabetes mellitus insulino dependiente. Se han propuesto cuatro factores como causantes potenciales o agentes provocadores en el desarrollo de la enfermedad. Estos incluyen agentes infecciosos, toxinas ambientales, factores nutricionales y estrés físico y emocional. (9, 13)

2.3. Agentes Infecciosos:

Las infecciones virales se han asociado con el desarrollo de DMID desde el reporte de Harris, hace 100 años, (9) de un caso de parotiditis que precedió el apareamiento de DMID. Los virus que se han asociado son el de la parotiditis, rubéola, citomegalovirus, polio, sarampión, influenza y coxsackie B4. Los virus más frecuentemente asociados son el de la rubéola y el coxsackie B4. (9, 12, 13, 29)

2.4. Toxinas Ambientales:

Existen muchos agentes químicos que pueden causar citotoxicidad en la célula beta. La estreptozotocina, un agente usado para inducir diabetes en animales de laboratorio, se ha utilizado para destruir el páncreas en humanos con hipoglicemia severa resultado de tumores malignos de los islotes pancreáticos que son inoperables. El rodenticida N-3-piridilmetil-N-P-nitrofenil urea es altamente tóxico para la célula beta, causando una inducción aguda de cetoacidosis diabética después de la ingestión oral de grandes dosis. (9) Otras sustancias químicas son: clorozotocina, ciproheptadina, pentamidina y ciclosporina. Las nitrosaminas se han implicado en casos de DMID en Islandia. (9)

2.5. Factores Nutricionales:

Existe una gran evidencia que los nutrientes pueden inducir el desarrollo de DMID. (9, 12, 13) El que más se ha relacionado con el desarrollo de la enfermedad en infantes con susceptibilidad genética es la introducción temprana de prosterna de la leche de vaca.

También se ha relacionado el daño producido en el tejido pancreático por el exceso de radicales libres en el desarrollo de DMID.

2.6. Estrés Físico y Emocional:

Actualmente se ha estudiado la relación entre el sistema endocrino y el sistema inmunitario. Esta claro que las alteraciones en el eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal liberan ACTH (hormona adrenocorticotrópica) y esteroides adrenales que pueden alterar la efectividad del sistema inmune. (9, 13)

3. PATOGÉNESIS:

Esta enfermedad es el resultado del daño y destrucción de las células beta de los islotes pancreáticos por medio de mecanismos autoinmunes. Evidencia sustancial sugiere que los antígenos liberados desde la célula beta son reconocidos como proteínas extrañas por los macrófagos o por las células presentadoras de antígenos que presentan estas proteínas a los receptores de linfocitos T ayudadores y del complejo HLA. El reconocimiento de ese complejo por los linfocitos T desencadena su activación de la respuesta humoral y celular, produciendo anticuerpos y liberación de linfocinas. (9, 12, 13)

La destrucción progresiva de las células beta conduce a un déficit creciente de insulina, que es una hormona anabólica. Su secreción normal esta regulada por la interacción de mecanismos nerviosos hormonales y dependientes del sustrato, lo que permite disponer del alimento ingerido en forma de energía utilizable de forma inmediata o en un momento posterior; la movilización de energía durante el ayuno depende del descenso de los niveles de insulina en el plasma. (2, 26)

Por eso, cuando el metabolismo es normal hay oscilaciones regulares desde la fase anabólica postprandial, con insulina elevada, hasta la fase catabólica del ayuno con insulina baja, los cuales afectan a tres tejidos principalmente: hígado, músculo y tejido adiposo.

Conforme evoluciona, la diabetes va convirtiéndose en un estado catabólico permanente con insulina escasa, donde los alimentos no invierten sino que más bien exageran este proceso catabólico.

Aunque el fallo principal es el déficit de insulina, hay alteraciones secundarias de las hormonas que intervienen en el estrés (adrenalina, glucagón, cortisol y hormona del crecimiento) que exageran y aceleran la magnitud y velocidad de la descompensación metabólica. La elevación en el plasma de estas hormonas contrarreguladoras intensifica los trastornos metabólicos provocando una nueva reducción de la secreción de insulina, antagonizando su acción y estimulando la glucogenolisis y la gluconeogénesis. (2, 26)

Conforme aumenta el déficit de insulina, la producción excesiva de glucosa y su menor utilización acaban en hiperglicemia, y en la aparición de glucosuria cuando se rebasa el umbral renal de 180 mg/dl. Se produce una diuresis osmótica que ocasiona poliuria, pérdida de electrolitos por la orina, deshidratación y polidipsia compensadora.

El déficit de insulina, combinado con la elevación de las hormonas contrarreguladoras, es responsable de la lipólisis acelerada que acaba produciendo concentraciones plasmáticas elevadas de lípidos totales, colesterol, triglicéridos y ácidos grasos libres. El metabolismo anormal hace que los ácidos grasos se desvíen hacia la formación de cuerpos cetónicos, sobre todo 8-hidroxibutirato y acetoacetato, cuya producción supera la capacidad de su utilización periférica y su excreción renal.

El acumulo de estos cetoácidos acarrea acidosis metabólica, con disminución del pH sanguíneo, aumento de iones hidrogeno y disminución de la concentración de sodio. La acetona, procedente de la conversión no enzimática del acetoacetato, es responsable del característico olor a frutas del aliento. (2, 26)

4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS:

Las manifestaciones clínicas de la diabetes son el resultado de la falta de insulina en el organismo. Los primeros síntomas son poliuria, que se debe al efecto diurético osmótico de la glucosa en los túbulos renales, polidipsia, causada por la deshidratación provocada por la poliuria, polifagia y pérdida de peso, ocasionados por la mala utilización de glucosa y proteínas en el organismo. (9, 12, 29) La cetoacidosis diabética es una presentación grave y aguda de la DMID. La presentación clínica de la cetoacidosis es variable. Puede presentarse dolor abdominal y vómitos, alteración del estado de conciencia, que puede variar de confusión hasta estupor o coma. Cuando

el pH de la sangre disminuye se presenta una respiración rápida y profunda (respiración de tipo Kussmaul) y aliento cetónico. también se producen alteraciones de los electrolitos, disminución del bicarbonato y aumento del anhídrido carbónico en el líquido extracelular. (2, 9, 26)

5. DIAGNÓSTICO:

Los siguientes son considerados criterios diagnósticos de diabetes mellitus en niños: (9,29)

1. Presencia de los síntomas clásicos de diabetes, poliuria, polidipsia, pérdida de peso y cetonuria con una concentración de glucosa sanguínea mayor de 200 mg/dl.
2. En un individuo asintomático, un aumento de la concentración de glucosa en ayunas (>140 mg/dl).
3. Aumento sostenido de la concentración de glucosa durante la prueba de tolerancia a la glucosa en más de una medición. Para realizar esta prueba el individuo ingiere una cantidad de glucosa (1.75 g/kg de peso, máximo 75 g) y se mide la concentración de glucosa a las 2, 4 y 6 horas. Se espera encontrar una o más mediciones de > 200 mg/dl. En niños usamos gráficas específicas, y los valores no deben rebasar el 95% para el tiempo de toma de la muestra respecto al control.

6. TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento médico de la diabetes mellitus son fundamentalmente tres:

- * primero: prevenir los síntomas de hiperglicemia e hipoglicemia
- * segundo: mantener al paciente con funciones completamente normales
- * tercero: evitar las complicaciones crónicas del síndrome

Los dos primeros son logrados al mantener los niveles de glicemia preprandial (entre 80 y 120 mg/dl) y postprandial (entre 80 y 180 mg/dl) o más cercano posible a lo normal y se constata por la monitorización periódica. El tercer objetivo se logra al mantener la normoglicemia y proporcionando al paciente un programa de información,

educación y entrenamiento para mantener un adecuado control que permita hacer los ajustes más adecuados y oportunos a su esquema de tratamiento. (10, 14, 26)

6.1. Insulina:

La insulina administrada por vía subcutánea es todavía el tratamiento básico de los pacientes con DMID. El régimen de insulina puede ser más o menos intensivo, según el número de inyecciones al día, los tipos de insulina utilizados y la frecuencia y métodos de valoración de control.

La utilización de dos inyecciones diarias se aplica normalmente administrando dos dosis de insulina de acción retardada, una por la mañana y otra antes de la cena, preferiblemente junto a una cierta cantidad de insulina de acción rápida. (10, 12) La proporción de insulina de acción intermedia con la rápida en cada inyección suele ser dos tercios con un tercio. (26)

Para el tratamiento más intensivo, se recomienda el uso de insulina a base de tres o cuatro inyecciones diarias. Este tratamiento incluye 3 dosis de insulina de acción rápida antes de las comidas principales, más una o dos dosis de insulina retardada. (10, 12)

Para los pacientes que no pueden ser controlados adecuadamente mediante el tratamiento convencional intenso, se debe utilizar el sistema de infusión subcutánea continua de insulina, que consiste en el suministro constante de insulina en un sitio subcutáneo en la pared abdominal a través de un dispositivo de asa abierta que consiste en una pequeña bomba para insulina que debe utilizar el paciente prácticamente las 24 horas del día. (26) El principal inconveniente de este tratamiento es el aumento del riesgo de que se produzca una hipoglicemia, especialmente cuando su uso es prolongado. (12)

6.2. Dieta:

Una dieta correctamente regulada es uno de los puntos principales en cualquier programa de tratamiento de la DMID. Los requerimientos nutricionales dependen de la edad, el peso, la talla, el sexo, la constitución y actividad física de cada sujeto. Los objetivos principales son alcanzar un peso ideal y mantener un control metabólico adecuado. El aporte energético debe distribuirse a lo largo de todo el día para reducir posibles fluctuaciones de la glucemia y para asegurar reservas energéticas en el momento de máxima actividad de la insulina. (2, 12, 26)

El programa alimenticio más recomendado incluye tres comidas principales y dos comidas suplementarias a media mañana y a media tarde. En los esquemas dietéticos que se utilizan los carbohidratos deben proporcionar entre el 55 y el 60% de las necesidades energéticas diarias. Las grasas deben representar menos del 30% del total de energía, mientras que el colesterol no debe exceder de 250 mg/día. El aporte de proteínas recomendado para los niños en edad preescolar y escolar no debe ser menos de 1 gr/kg/día, lo cual supone entre el 12 y 13% de las necesidades energéticas diarias. (12)

6.3. Ejercicio Físico:

El ejercicio físico juega un papel importante en el tratamiento de Niños con DMID. El ejercicio físico aumenta la sensibilidad a la insulina, mejorando la utilización periférica de la glucosa, facilitando la oxigenación y reduciendo el riesgo de padecer arteriosclerosis (12).

En niños y adolescentes, cualquier actividad física debe de empezar gradualmente, hacerse de un modo regular y con un buen control glucometabólico. Ningún deporte tiene que ser estrictamente excluido, pero se ha de tener en cuenta la necesidad de variar la dosis de insulina y el régimen alimentario para prevenir episodios hipoglicémicos.

Aquellos deportes a los que el joven diabético se adapta con grandes dificultades son los que requieren un esfuerzo anaerobio muscular (levantamiento de pesas). Actividades como el ciclismo y la marcha ofrecen grandes posibilidades para el control del equilibrio glucémico. Es peligroso practicar cualquier deporte mientras se esté solo.

Los deportes competitivos están contraindicados para las personas que presentan complicaciones de la enfermedad diabética (por ejemplo, neuropatía periférica y del sistema nervioso autónomo, retinopatía, nefropatía) dado que las variaciones hemodinámicas que acompañan al esfuerzo muscular pueden afectar, posteriormente, a un sistema circulatorio ya dañado. (12)

7. RELACIÓN ENTRE HIPERGLICEMIA Y LAS COMPLICACIONES CRÓNICAS DE LA DIABETES: (23, 29)

La diabetes mellitus ocasiona daño circulatorio sistemático desde el momento de su inicio y se pueden observar lesiones histológicas en diversos tejidos a los cinco

años de evolución de la enfermedad, las que se manifiestan clínicamente alrededor de los diez años, en particular en diabéticos crónicamente mal controlados. El daño se produce a nivel micro y macrovascular, especialmente en la retina, riñón, sistema nervioso y arterias.

La hiperglicemia constante e intermitente, mediante la acumulación intracelular de sorbitol y fructosa, la glucosilación no enzimática de las proteínas, la acción de la lisil-oxidasa y la reactividad de los radicales libres, podría contribuir al desarrollo del daño vascular y neurológico. Se ha demostrado que existen alteraciones precoces tanto de los vasos como de los componentes sanguíneos, de tipo funcional, que modifican la microcirculación, y son reversibles con un buen control metabólico. Posteriormente aparecen alteraciones estructurales, irreversibles, cuya característica morfológica es el engrosamiento de la membrana basal capilar. (15)

7.1. Nefropatía Diabética:

La nefropatía diabética es en la actualidad una de las causas más frecuentes de insuficiencia renal crónica terminal, aproximadamente un 40% de pacientes diabéticos insulino dependientes la desarrollan después de 10 a 20 años de iniciada la enfermedad. (23, 29)

La nefropatía diabética es más frecuente en los negros que en los blancos en una proporción de 2.6 veces. La microalbuminuria en hombres con 10 a 25 años de evolución es 3 veces mayor respecto a las mujeres. La incidencia máxima de nefropatía ocurre entre los 10 y 14 años del diagnóstico de la enfermedad. (29)

7.1.1. Fisiopatología:

7.1.1.a. Hiperfiltración:

El incremento en la filtración glomerular que ocurre al inicio de la diabetes mellitus es el resultado de la alteración de varios mecanismos fisiológicos, de cambios hormonales y factores hemodinámicos que producen vasodilatación sostenida, hiperfiltración e hipertensión glomerular y eventualmente lesión del capilar glomerular. (14, 20, 29)

7.1.1.a.1. Efecto directo de la hiperglicemia:

La hiperglicemia per se induce hiperfiltración y se ha sugerido que este efecto se debe a que la glucosa altera el mecanismo de autorregulación renal, probablemente por cambios en la producción de proteínas. La autorregulación puede alterarse como consecuencia del aumento en la reabsorción de glucosa acoplada a sodio y agua en el túbulo proximal.

Woods y Hall demostraron que la infusión de glucosa altera la capacidad de autorregulación renal. (14) En condiciones normales cuando la presión de perfusión renal varía dentro de límites fisiológicos la resistencia aferente se modifica paralelamente para mantener constantes el flujo sanguíneo y la filtración glomerular, sin embargo en cuanto se produce hiperglicemia se pierde la capacidad de autorregulación y tanto el flujo renal como la filtración no se modifican ante cambios en la presión arterial. (14, 29)

7.1.1.a.2. Factores Hormonales

Existe una serie de factores hormonales que en forma directa o indirecta producen vasodilatación renal. Cuando existe descontrol de la glicemia hay elevación del glucagón y de hormona del crecimiento, que aumentan la filtración glomerular y el flujo sanguíneo renal, además se pierde el balance en la producción de prostaglandinas vasoconstrictoras y vasodilatadoras; el volumen extracelular se encuentra expandido y en consecuencia hay supresión del sistema renina-angiotensina y estimulación del factor natriurético auricular. (14, 29)

7.1.1.b. Hipertrofia Renal:

La hipertrofia renal es una alteración que se presenta desde los estadios iniciales de la diabetes. Aproximadamente un 40% de los diabéticos insulino dependiente tienen riñones de tamaño mayor al normal. (14, 20)

La hipertrofia inducida por la alteración del metabolismo de los carbohidratos evoluciona en dos etapas: una etapa inicial, que es reversible y que se asocia al descontrol de la glicemia de las primeras etapas de la diabetes; en este periodo el control metabólico y la disminución de la filtración glomerular revierten el aumento de tamaño renal. Esta etapa es seguida de un periodo de transición, de duración variable, después del cual el proceso se vuelve irreversible y se asocia a lesión renal manifiesta.

En esta etapa, las modificaciones en la filtración glomerular o el control de la glucosa no modifican el tamaño renal. (14)

La hipertensión glomerular es el evento inicial que daña el endotelio y desencadena una serie de eventos que producen aumento en el número de células renales y acumulo de matriz mesangial que evoluciona progresivamente a la esclerosis glomerular.

7.1.1.c. Hipertensión Arterial:

La hipertensión arterial es un factor muy importante en la progresión de daño renal, ya que disminuye la efectividad del mecanismo de autorregulación, por lo que la presión sistémica se transmite al capilar glomerular, acentuando la elevación de la presión glomerular y la hiperfiltración. (14)

7.1.1.d. Vía de los Polioles:

Un mecanismo que parece participar en las alteraciones de la función renal en el diabético es el metabolismo de la glucosa por la vía de los polioles a través de dos enzimas, la aldosa reductasa y la sorbitol deshidrogenasa que convierten la glucosa en sorbitol y posteriormente en fructosa. En presencia de hiperglicemia el metabolismo por esta vía aumenta en los tejidos que no requieren insulina para la captación de glucosa, lo que produce acumulación intracelular de polioles. Se ha demostrado la actividad de aldosa reductasa en el glomérulo, en los podocitos y en las células mesangiales, así como la elevación del contenido glomerular de sorbitol en pacientes diabéticos sugirieron la participación de esta vía en la nefropatía diabética. (14, 20, 29)

El aumento del sorbitol glomerular se acompaña de una disminución inicial en la actividad de la Na/K ATPasa y del contenido de mioinositol, alteraciones que contribuyen a la hiperfiltración glomerular. (14)

7.1.1.e. Alteraciones Mesangiales:

Una de las manifestaciones histológicas iniciales en la nefropatía diabética es el acúmulo de matriz mesangial que produce expansión del mesangio y se acompaña de engrosamiento de la membrana basal glomerular, alteraciones que posteriormente terminarán en la oclusión glomerular. (29)

7.1.2. Evolución Clínica de la Nefropatía Diabética:

Las características clínicas de la nefropatía diabética han sido descritas por diversos autores, destacándose el trabajo de Mogensen y col. quienes dividen la evolución clínica en cinco etapas. (23, 20)

Etapa I:

Se presenta desde el diagnóstico de la diabetes en pacientes insulino dependientes. Se caracteriza por hiperfunción e hipertrofia renal. La hiperfunción se demuestra por el aumento del filtrado glomerular, determinado por una depuración de creatinina superior a 140 ml/min. Se observa un aumento de la excreción urinaria de albúmina, en forma intermitente, tanto en condiciones basales como después del ejercicio.

Etapa II:

Esta etapa se presenta en pacientes diabéticos con una antigüedad de la enfermedad de dos a diez años. Se mantiene el aumento del filtrado glomerular con normalización del incremento de la microalbuminuria, la que permanece anormal sólo después del ejercicio. Lo característico son las alteraciones estructurales como la expansión de las células y de la matriz mesangial y el engrosamiento de la membrana basal.

Etapa III:

Fue descrita por Mogensen (15) como nefropatía diabética incipiente. Aparece después de 10 a 15 años de evolución con un mal control metabólico y sin acciones terapéuticas en las etapas anteriores. A esta etapa llegan entre el 30 y 40% de los pacientes con DMID. Desde el punto de vista clínico, el filtrado glomerular permanece aumentado, pero el elemento más característico es la microalbuminuria patológica. Diversos autores han demostrado que los diabéticos insulino dependientes presentan nefropatía incipiente cuando los valores basales de microalbuminuria se encuentran entre 20 mcg/min (30mg/24h) y 200 mcg/min. (3, 4, 5, 10, 11, 16, 19, 20, 21, 22, 23, 25, 30) En esta etapa de la nefropatía diabética, puede existir, además, un aumento incipiente de la presión arterial. Es fundamental iniciar el tratamiento de la nefropatía en esta etapa para prevenir y postergar la evolución hacia etapas posteriores.

Etapa IV A:

Esta etapa se le denomina nefropatía diabética clínica y se subdivide en dos etapas: temprana y avanzada. Se presenta en los diabéticos

insulinodependientes después de 15 a 20 años de evolución de la enfermedad, en particular en pacientes metabólicamente mal controlados. El cuadro clínico se caracteriza por macroproteinuria (mayor de 200 mcg/min o mayor de 300 mg/24h), en algunos casos evoluciona hacia síndrome nefrítico, hipertensión arterial, retinopatía diabética y, en la forma más avanzada, insuficiencia renal.

Etapa V:

Se alcanza el periodo urémico o insuficiencia renal terminal que se presenta después de 20 años de evolución de la diabetes. El cuadro clínico corresponde al de un paciente urémico con sus características semiológicas.

7.1.3. Diagnóstico:

El diagnóstico de la nefropatía diabética manifiesta es sencillo, pues ésta se caracteriza por la presencia de proteinuria, disminución de la filtración glomerular y elevación de azoados, generalmente asociados a hipertensión arterial. Sin embargo es muy poco lo que se puede hacer por un paciente que presenta estas manifestaciones de nefropatía, pues estas alteraciones indican una lesión glomerular severa que no tiene posibilidades de regresión. (14)

Por esto la importancia de prevenir el desarrollo de la lesión renal, para lo cual debemos de tener en cuenta una serie de marcadores que caracterizan a las diferentes etapas de la nefropatía diabética, para iniciar el tratamiento en una etapa incipiente de lesión renal.

De estos, la microalbuminuria, es en la actualidad uno de los mejores marcadores de nefropatía incipiente.

La microalbuminuria es la excreción de albúmina en orina en un rango de 20 a 200 microgramos/minuto o su equivalente de 30-300 miligramos/24 horas.

B) TÉCNICAS PARA CUANTIFICAR ALBÚMINA EN ORINA:

La medición cuantitativa de las proteínas en orina se basa en la migración electroforética en un gel que contiene el anticuerpo, con el resultado de una inmunoprecipitación específica (inmunoelectroforesis cuantitativa).

En las condiciones adecuadas el anticuerpo permanece inmóvil en el gel mientras el antígeno va hacia el ánodo. Al inicio de la electroforesis, el antígeno excede al anticuerpo formándose un inmunocomplejo soluble que continua migrando hasta que comienza a formarse un precipitado, inmóvil, insensible al cambio eléctrico, que delimita la zona de equivalencia antígeno-anticuerpo. La zona comprendida en el precipitado depende de las concentraciones del antígeno.

La interacción entre antígeno y anticuerpo produce un complejo molecular que posee propiedades ópticas revelables instrumentalmente, ya sea midiendo cantidad de luz transmitida (turbidimetría) o luz difundida (nefelometría).

La nefelometría se diferencia de la turbidimetría en que el fotodetector se sitúa en un ángulo variable respecto al eje del haz luminoso que incide en la cubeta. La partícula protéica en suspensión en un líquido atravesado por un rayo luminoso, provoca principalmente ya sea la desviación o la difusión de parte de la radiación incidente si el instrumento de medición es un fotómetro se mide la reducción de la intensidad de la luz emergente o transmitida (turbidimetría); si se trata nefelómetro, se mide la intensidad de la luz transmitida. La turbidimetría se adapta mejor a concentraciones relativamente elevadas que a causa de una mayor cantidad de reflexiones secundarias, disminuyen excesivamente la sensibilidad de la nefelometría.

En la turbidimetría la fuente de luz es un flash de xenón que pulsa a una frecuencia de 10hz (10 flashes / seg); la luz es reflejada de frente por un espejo cóncavo, por un lente convexo a un filtro de interferencia seleccionando luz ultravioleta de 340nm. La luz pasa a través de 2 conductores de luz, cada uno consiste en cientos de fibras separadas de cuarzo, para mejorar así la homogeneidad óptica. En el canal de referencia la luz es conducida directamente al detector de referencia en el canal de medición la luz es conducida a un lente convexo enfocando la luz hacia la cubeta de medición. La luz traslúcida es recogida por un lente convexo con cierto ángulo y enfocado al detector de medición.

Este método determina concentraciones de albúmina en orina en rangos de 6 a 2,500 mg/lit.

C. PROTEÍNAS GLICADAS

El proceso de glicación no enzimática que ocurre entre el compuesto amino (proteico) y sustancias reductoras (glucosa) se conoce como reacción de Maillard. Esta constituida por dos etapas, la primera es la formación de una base schiff entre el grupo aldhído libre de la glucosa en su forma de cadena abierta y el grupo amino libre de

los aminoácidos de las proteínas. Esta base de schiff sufre lentamente su reacomodo estructural, dando lugar a una unión cetoamínica estable e irreversible entre la proteína y la glucosa, conocida como el producto de Amadori. Algunas de las proteínas circulantes que sufren glicación son: hemoglobina, albúmina, globulinas, lipoproteínas, factores plasmáticos de la coagulación, etc. (14, 29)

En el paciente diabético, debido a la hiperglicemia este proceso ocurre con mayor magnitud. Las proteínas glicadas que han demostrado tener utilidad en el monitoreo son la hemoglobina, las proteínas totales (fructosamina) y la albúmina sérica. (14)

C.1. Hemoglobina Glicosilada:

La hemoglobina glicosilada tiene una carga negativa en relación a la hemoglobina no glicada, representa en individuos sanos el 90% de la hemoglobina total encontrada dentro de los eritrocitos, los cuales tienen una vida media de 100 a 120 días en promedio. Está constituida por 3 sub tipos: la HBAI, HBAIB, HBAIC. La HBAI con valores de 5 al 8% en no diabéticos, la HBIC es el principal componente y representa el 3 al 6% de la hemoglobina glicosilada en adultos normales. La hemoglobina glicosilada representa la magnitud de la hiperglicemia y el tiempo de duración es por ello que un diabético descontrolado requiere un mínimo de 6 a 8 semanas para obtener una disminución de su nivel de hemoglobina glicada. Por lo tanto la hemoglobina glicada se utiliza como un parámetro para evaluar el tratamiento de mediano y largo plazo, recomendándose su medición cada 3 a 4 meses en diabéticos insulino dependientes. (14, 29)

C.1.1. Técnicas para medir hemoglobina glicosilada:

En éste análisis se determina la concentración de hemoglobina A1c, la concentración de hemoglobina total y la relación entre ambas que se informa como porcentaje de hemoglobina A1c.

En el cartucho reactivo DCA 2,000 para hemoglobina A1c están contenidos los reactivos. Para la determinación de la hemoglobina total se utiliza Ferricianuro Potásico, el cual oxida la hemoglobina de la muestra a metahemoglobina la cual forma entonces un complejo con el tiocianato, formándose tiocianohemoglobina la sustancia coloreada que es la que mide la intensidad del color a 531nm, es proporcional a la concentración de hemoglobina total en la muestra.

Para la medición específica de hemoglobina A1c se utiliza la inhibición de la aglutinación de partículas de látex, un aglutinador (polímero sintético que contiene múltiples copias de la porción inmunoreactiva de la Hb A1c) produce aglutinación de partículas de látex recubiertas con un anticuerpo monoclonal de ratón, específico para Hb A1c ésta reacción de aglutinación produce un incremento de la dispersión de la luz que mide como un incremento de la absorbancia a 531nm. En las muestras de sangre total la HB A1c compite por el número limitado de centros de unión en las partículas de látex, produciendo una inhibición de la dispersión de la luz. La disminución de la dispersión se mide como una disminución de la absorbancia a 531nm, luego se cuantifica la concentración de Hb A1c utilizando una curva de calibración de absorbancia frente a la concentración de Hb A1c.

Todas las medidas y cálculos se realizan automáticamente en el analizador DCA 2,000, apareciendo en la pantalla al final del análisis en porcentaje de Hb A1c. (33)

V. METODOLOGÍA:

A. TIPO DE ESTUDIO:

| | |
|--------------------------------|------------------------|
| Diseño: | No Experimental |
| Tipo de estudio: | Descriptivo, deductivo |
| Ubicación en el tiempo: | Ambispectivo |
| Forma de recolección de datos: | Transversal |

B. POBLACIÓN:

Se llevo a cabo en un grupo compuesto por 84 niños y adolescentes con diagnóstico de diabetes tipo I de los que participan en las actividades desarrolladas por la Asociación de Diabetes Juvenil y los endocrinólogos pediatras de Guatemala.

C. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN:

C.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Sexo: Ambos sexos
- Edad: menores de 20 años, mayores de 6 meses
- Casos que tengan diagnóstico de diabetes mellitus tipo I
- Casos con DMID que participen en actividades desarrolladas por la Asociación de Diabetes Juvenil
- Casos que tengan por lo menos 2 controles consecutivos de hemoglobina glicosilada
- Que el caso haya dado muestra de orina para la medición de albúmina

C.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Edad: menores de 6 meses, mayores de 20 años
- Casos que no tengan diagnóstico de diabetes tipo I
- Casos con DM que tengan no sean insulino dependientes (MODY, desórdenes pancreáticos, alteraciones hormonales, tipo II, gestacional, etc.)
- Casos que tengan menos de 2 controles consecutivos de hemoglobina glicosilada
- Casos que no hayan dado muestra de orina para dosificar albúmina
- Casos que no deseen participar

D. RECURSOS:

D.1. MATERIALES:

- Archivo de la Asociación de Diabetes Juvenil
- Biblioteca de la Universidad San Carlos de Guatemala
- Biblioteca del Hospital General San Juan de Dios
- Biblioteca de la Facultad de Ciencias Médicas de la USAC.
- Recipientes para recolección de orina.
- Kit de reactivos para turbidimetría
- Máquina de turbimetría turbitimer system

D.2. FÍSICOS:

- Centro de Investigación Epidemiológico en Salud Reproductiva y Familiar del HGSJDD y del MSPAS
- Laboratorio Clínico privado

D.3. HUMANOS:

- Encargado de archivo de la Asociación de Diabetes Juvenil
- Padres de familia de los casos en estudio.

E. PROCEDIMIENTO:

El estudio se realizó con niños y adolescentes diabéticos insulino dependientes que pertenecen a la Asociación de Diabetes Juvenil, los cuales fueron contactados por vía telefónica o telegráfica, y se les solicitó a los padres o encargados llevar una muestra de la primer orina del día, la cual fué recolectada en un recipiente de vidrio protegido de la luz, el día en que se efectuó la última medición de hemoglobina glicosilada, para la cual se tomó una muestra de sangre por medio de punción en el pulpejo del dedo, colocándola dentro de un cartucho que contiene el reactivo DCA 2,000 para hemoglobina A1c, y luego se introduce en la máquina que la procesa y nos da el resultado.(33) La muestra de orina fue transportada por el investigador para determinar la cantidad de albúmina en ella usando la técnica de turbidimetría, que consiste en tomar 50 microlitros de la muestra, se coloca en una cubeta, luego se le agregan 50 microlitros del reactivo, se coloca la cubeta en la máquina, la que se encarga de la medición de la molécula antígeno-anticuerpo formada midiendo la

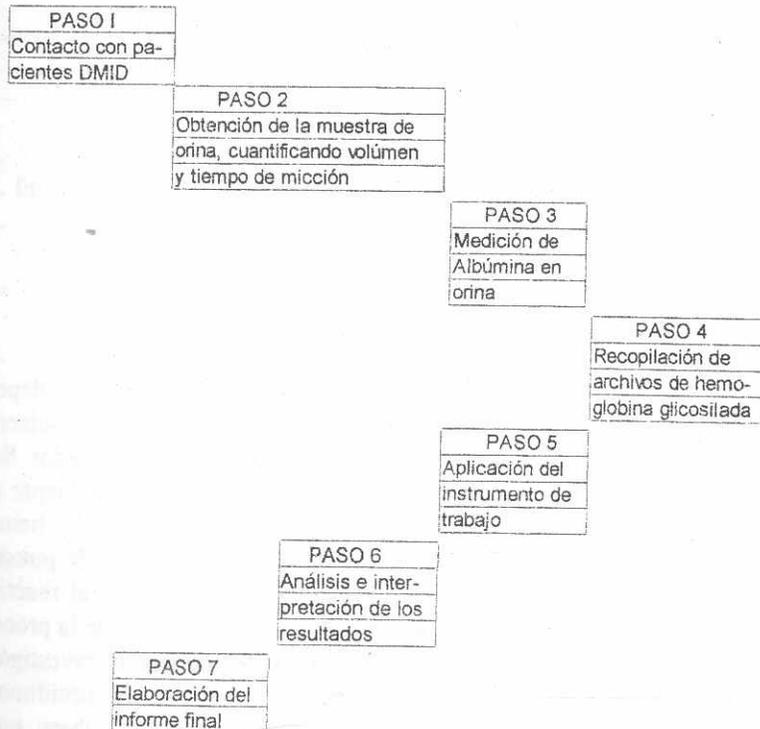
transmisión de la luz, con lo cual nos da el resultado. Se interrogó por la hora de la última micción y la hora de la toma de la muestra para calcular la excreta urinaria de albúmina expresada en microgramos por minuto (mcg/min) Según la cantidad de albúmina presente se clasificó de la siguiente manera: (24)

- menor de 20 mcg/min = normoalbuminuria
- de 20 a 200 mcg/min = microalbuminuria
- mayor de 200 mcg/min = macroalbuminuria

Los valores de hemoglobina glicosilada fueron obtenidos del archivo de la Asociación de Diabetes Juvenil provenientes de las campañas de medición efectuadas cada tres meses. Se tomaron como normal los valores ubicados hasta 8 %.

Los pasos del estudio y toma de muestras se efectuaron de acuerdo al esquema 1.

Esquema 1. Pasos de recolección de datos y de toma de muestra para la medición de albuminuria en casos con diabetes mellitus juvenil.



F. DEFINICIÓN DE VARIABLES:

| VARIABLE | DEFINICIÓN CONCEPTUAL | DEFINICIÓN OPERACIONAL | MEDICIÓN | MEDIDA |
|---------------------------|---|---|---|-----------------------|
| Sexo: | Circunstancia de ser hombre o mujer | Género del individuo | observación | Masculino Femenino |
| Edad: | Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha actual | Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha actual | Fecha de entrevista Fecha de nacimiento | años meses días |
| Microalbuminuria | Excreción de albúmina en orina en rango de 20 a 200 mcg/min. | Presencia de albúmina en una muestra de primera orina del día en rango de 20 a 200 mcg/min. | Técnica de usar turbidimetría | mcg/min |
| Duración de la enfermedad | Tiempo transcurrido desde la fecha de diagnóstico de la diabetes hasta la fecha de entrevista | Tiempo transcurrido desde la fecha de diagnóstico de la diabetes hasta la fecha de entrevista | Fecha de entrevista Fecha de diagnóstico | meses |
| Hemoglobina glicosilada | Niveles séricos del 6 al 8% | Niveles séricos del 6 al 8% | | Porcentaje |

G. ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN:

La presente investigación se realizó con la participación voluntaria de 84 casos, proporcionando diversa información, en ninguno de los casos se lesionó la integridad física y/o moral de las personas, luego se les envió el resultado de la medición de albúmina en orina con lo cual se contribuyó al control metabólico y a la detección de daño renal temprano en cada uno de ellos.

H. TRATAMIENTO ESTADÍSTICO DE LA INFORMACIÓN:

Se procedió a consolidar la información recabada en las boletas de recolección de datos, grabándola en doble en programas diseñados con el paquete EPI-INFO MR versión 5.1, diseñados para este fin. El contenido de las bases de datos fueron validados y corregidos, y la información corroborada cuando no correspondía a lo esperado. Hecha la limpieza de datos, se tomó una de estas bases (el consolidado) para su análisis, y de la cual posteriormente se tomó la información necesaria para la elaboración de las tablas planificadas, utilizando una estadística descriptiva simple.

VII. Presentación de los resultados

Tabla 1. Variables epidemiológicas de casos con diabetes mellitus insulino dependiente

Todos los casos investigados

| | |
|---------------|------------------------------|
| Sexo | |
| Femenino | 42 (50%) |
| Masculino | 42 (50%) |
| Edad Promedio | |
| Mujeres | 166 meses +/- 48.7 |
| Varones: | 169 meses +/- 49.4 p = 0.798 |
| | 165 meses +/- 50.4 |

Duración de la enfermedad

| | |
|----------|--|
| Promedio | 67 +/- 43 meses |
| Rango | 1 a 180 meses |
| Mujeres | 66.6 +/- 43.5 meses (rango 9-180) p=0.79 |
| Varones | 67.4 +/- 43.4 meses (rango 1-180) |

Casos con datos completos (N=31)

| | |
|---------------|--------------------------------|
| Sexo | |
| Femenino | 14 (45%) |
| Masculino | 17 (55%) |
| Edad Promedio | |
| Mujeres* | 178 meses +/- 39.1 |
| Varones: | 191.6 meses +/- 33.5 p = 0.087 |
| | 166.9 meses +/- 41.1 |

Duración de la enfermedad **

| | |
|----------|--|
| Promedio | 64.2 +/- 43.2 meses |
| Rango | 9 a 180 meses |
| Mujeres | 71.4 +/- 47.5 meses (rango 18 -180) p=0.41 |
| Varones | 58.2 +/- 39.8 meses (rango 09 -180) |

* Hubo una diferencia significativa entre las edades de mujeres que si tenían sus datos completos y las que no tenían los datos completos. No hubo diferencias de edad para los hombres. Se usó la T de Student para comparar las medias.

** NO hubo diferencias significativas en los promedios de duración de la enfermedad entre aquellos que si tenían todos los datos y aquellos que no.

Fuente: Boletas de recolección de datos.

Tabla 2. Valores de hemoglobina glicosilada según control efectuado, y valores de albúmina en orina de casos con diabetes mellitus insulino dependiente.

| Todos los casos | | | |
|---------------------------------|-----------|----------------------|-------------------|
| Hemoglobina glicosilada | Casos | Media (SD) | Rangos |
| Control al efectuar albuminuria | 69 | 8.74 (2.33) | 5.0-14.0 |
| Control hacia 3 meses | 39 | 8.74 (2.31) | 5.1-14.0 |
| Control hacia 6 meses | 18 | 8.44 (2.40) | 5.4-13.5 |
| Control hacia 9 meses | 09 | 9.47 (2.53) | 5.2-14.0 |
| Promediada | 69 | 8.69 (2.18) | 5.0-14.0 |
| Albuminuria | 63 | 34.62 (60.07) | 1.25-396.9 |

Casos Completos (N=31)

| Hemoglobina glicosilada | Casos | Media (SD) | Rangos |
|---------------------------------|-----------|---------------------|-------------------|
| Control al efectuar albuminuria | 31 | 8.63 (2.12) | 5.4-14.0 |
| Control hacia 3 meses | 31 | 8.65 (2.24) | 5.1-14.0 |
| Control hacia 6 meses | 15 | 8.68 (2.51) | 5.4-13.5 |
| Control hacia 9 meses | 08 | 9.53 (2.69) | 5.2-14.0 |
| Promediada | 31 | 8.65 (1.86) | 5.2-14.0 |
| Albuminuria | 31 | 36.82 (72.3) | 2.00-396.9 |

Fuente: Boletas de recolección de datos.

Tabla 3. Frecuencia de casos con DMID que presentaron trastornos de excreción de albúmina en orina según género y subgrupos de hemoglobina glicosilada.

| Niveles de HBA | Normoalbuminuria | | Microalbuminuria | | Macroalbuminuria | |
|----------------|------------------|-----------|------------------|-----------|------------------|-----------|
| | Femenino | Masculino | Femenino | Masculino | Femenino | Masculino |
| < 6 % | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 6 - 8 % | 2 | 3 | 2 | 2 | 1 | 0 |
| > 8 % | 7 | 6 | 2 | 4 | 0 | 0 |
| Totales | 9 | 11 | 4 | 6 | 1 | 0 |

Fuente: Boletas de recolección de datos.

Tabla 4. Frecuencia de casos con DMID que presentaron trastornos en la excreción de albúmina en orina según grupo etáreo y sub-grupos de hemoglobina glicosilada.

| Tiempo de evol. de la enfermedad | Normoalbuminuria | | | Microalbuminuria | | | Macroalbuminuria | | |
|----------------------------------|------------------|----------|-----------|------------------|----------|----------|------------------|----------|----------|
| | <6% | 6-8% | >8% | <6% | 6-8% | >8% | <6% | 6-8% | >8% |
| 0 - 12 meses | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 13 - 24 meses | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 25 - 36 meses | 1 | 2 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 37 - 48 meses | 0 | 1 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 49 - 60 meses | 0 | 1 | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 61 - 72 meses | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 73 - 84 meses | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 85 - 96 meses | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 97 - 108 meses | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 109 - 120 meses | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| > - 120 meses | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 1 | 0 |
| Totales | 2 | 5 | 13 | 0 | 4 | 6 | 0 | 1 | 0 |

Fuente: Boletas de recolección de datos.

Tabla 5. Frecuencia de casos con albuminuria según edad del caso y subgrupos de hemoglobina glicosilada promediada.

Casos con datos completos (N=31)

| Edad del caso. | Normoalbuminuria | | | Microalbuminuria | | | Macroalbuminuria | | |
|-----------------|------------------|------|-----|------------------|------|-----|------------------|------|-----|
| | <6% | 6-8% | >8% | <6% | 6-8% | >8% | <6% | 6-8% | >8% |
| menos de 7 años | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 7 - 10 años | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 10 - 13 años | 1 | 1 | 4 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 13 - 16 años | 0 | 0 | 6 | 0 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 16 - 19 años | 1 | 3 | 3 | 0 | 1 | 4 | 0 | 1 | 0 |
| Totales | 2 | 5 | 13 | 0 | 4 | 6 | 0 | 1 | 0 |

Fuente: Boletas de recolección de datos.

Tabla 6. Riesgos absoluto y relativo para albuminuria según hemoglobina glicosilada y albúmina en orina, en casos juveniles con diabetes mellitus insulino-dependiente.

| | HbA1c > 8% | HbA1c < 8% | Total |
|------------------|---------------|---------------|-------|
| Microalbuminuria | 6 | 4 | 10 |
| Normoalbuminuria | 7 | 13 | 20 |
| Totales | 13 | 17 | 30 |

Riesgo Relativo:

$$(6 / 10) / (7 / 20) = 1.71 \text{ (IC95\% 0.78-3.75, } p=0.19)$$

Riesgo Absoluto:

$$6 / 10 = 0.60$$

$$7 / 20 = 0.35$$

Fuente: Boletas de recolección de datos.

Tabla 7. Cálculo de riesgo absoluto y relativo según tiempo de evolución de la enfermedad y excreción de albúmina en orina, en casos juveniles con diabetes mellitus insulino-dependiente.

| | Meses > 60 | Meses < 60 | Total |
|------------------|---------------|---------------|-------|
| Microalbuminuria | 6 | 4 | 10 |
| Normoalbuminuria | 2 | 18 | 20 |
| Totales | 8 | 22 | 30 |

Riesgo Relativo:

$$(6 / 10) / (2 / 20) = 6 \text{ (IC95\% 1.47-24.55; } p=0.003)$$

Riesgo Absoluto:

$$6 / 10 = 0.60$$

$$2 / 20 = 0.1$$

Fuente: Boletas de recolección de datos.

Tabla 8. Tiempo de evolución de la enfermedad según grupos de género.

Casos con datos completos (N=31)

| Tiempo de evol. de la enfermedad | Sexo | |
|-------------------------------------|-----------|----------|
| | Masculino | Femenino |
| 0 - 12 meses | 2 | 0 |
| 13 - 24 meses | 2 | 0 |
| 25 - 36 meses | 4 | 1 |
| 37 - 48 meses | 2 | 3 |
| 49 - 60 meses | 4 | 2 |
| 61 - 72 meses | 2 | 0 |
| 73 - 84 meses | 1 | 1 |
| 85 - 96 meses | 0 | 2 |
| 97 - 108 meses | 0 | 0 |
| 109 - 120 meses | 1 | 1 |
| > - 120 meses | 1 | 2 |
| Totales | 17 | 14 |

Fuente: Boletas de recolección de datos.

Tabla 9. Frecuencia de casos según grupos etáreos y género.

Casos con datos completos (N=31)

| Edad del caso. | Sexo | |
|-----------------|-----------|----------|
| | Masculino | Femenino |
| menos de 7 años | 0 | 0 |
| 7 - 10 años | 2 | 0 |
| 10 - 13 años | 5 | 2 |
| 13 - 16 años | 4 | 5 |
| 16 - 19 años | 6 | 7 |
| Totales | 17 | 14 |

Fuente: Boletas de recolección de datos.

VII. Análisis de resultados:

Se obtuvo información de 84 casos con diabetes mellitus insulino dependiente, respecto a hemoglobinas glicosiladas A1c y medición de albúmina en orina. Se contó con 71 casos con al menos una hemoglobina glicosilada, y 32 casos con dos o más hemoglobinas glicosiladas. Se efectuó medición de albúmina en orina a 63 de los 84 casos. Solamente en 31 casos se pudo relacionar los niveles de albuminuria con los valores promedio de las últimas dos o más hemoglobinas glicosiladas. Se relacionó también la albuminuria con el valor de hemoglobina glicosilada en aquellos casos que sólo tenían un control en los últimos tres meses (n=48), que fue efectuado el día de la toma de la muestra de orina.

Características personales:

Según estudios no se permite afirmar con certeza una predilección de la diabetes insulino dependiente por uno u otro sexo (13) en nuestro estudio no hubo predilección por el género, del total de casos (n=84) el 50% correspondió a ambos sexos, de los elegibles (n=31) hubo leve predominio masculino 55%. La diabetes puede ocurrir a cualquier edad de 0 a 29 años y dentro de este margen existe una mayor vulnerabilidad entre la población infantil y adolescente (13), encontramos que el grupo de predominio fueron los jóvenes de 16 a 18 años no habiendo predominio de algún género (ver tabla 7). La diabetes insulino dependiente ocasiona daño circulatorio sistémico desde el momento de su inicio y se puede observar lesiones histológicas en diversos tejidos a los 5 años de duración de la enfermedad.(15) Esto es importante pues del total de casos y de los elegibles más de un tercio tienen más de 5 años de duración de la enfermedad, por lo cual estaban ya en riesgo de complicaciones (retina, riñón, sistema nervioso, arterias) al ser evaluados.

Hemoglobina glicosilada:

La hemoglobina glicada se utiliza como parámetro para evaluar el tratamiento de mediano y largo plazo, recomendándose su medición cada 3 a 4 meses en pacientes con diabetes insulino dependiente.(14,29) En el total del grupo estudiado existió un mal monitoreo del control metabólico pues el 42% no refirió controles de HbA1c y el 20% sólo se realizó uno en todo el último año. No existió diferencia entre los sexos y la mediciones de hemoglobina glicosilada en el total de casos (p=0.42) ni en los elegibles (p=0.63) (ver tabla 3). El riesgo de microalbuminuria en pacientes con diabetes insulino dependientes se incrementa abruptamente con valores de HbA1c mayores a 8%.(18) De los casos elegibles el 65% tienen valores de HbA1c mayores al 8% lo cual sugiere que dos tercios de estos casos estaban en riesgo de presentar microalbuminuria.(ver tabla 4)

Trastornos de la excreción de albúmina:

En la etapa III descrita por Mongensen aparece después de 10 a 15 años de duración de la enfermedad, con un mal control metabólico aparece microalbuminuria patológica.(15) Nosotros encontramos en los casos elegibles 32% de microalbuminuria, 3% de macroalbuminuria y la media de excreción fue de 36.82 mcg/minuto lo que se considera anormal.(22,24) El 80 % de los pacientes con microalbuminuria tenía más de cinco años de duración de la enfermedad, los que no presentaban albuminuria el 90% tenía menos de cinco años de evolución y el caso con macroalbuminuria tenía más de diez años de evolución.(ver tabla 4)

Se ha descrito que el riesgo de microalbuminuria en pacientes con diabetes mellitus insulino dependiente esta fuertemente relacionado a la duración de la enfermedad en intervalos de seis años de duración de la enfermedad.(18) Encontramos en nuestros casos, un riesgo relativo de 6 de padecer microalbuminuria en los casos con más de cinco años de duración de la enfermedad, (ver tabla 7) lo cual es similar a lo referido en la literatura que describe esta asociación.

El incremento de la microalbuminuria en intervalos de seis años de duración de la enfermedad, no va en forma lineal con los valores de hemoglobina glicosilada.(18) Relacionamos la excreción de albúmina en orina con el promedio, el último y penúltimo control de HbA1c de nuestros casos. Tanto en todos los casos, como en los elegibles, no se encontró una asociación con significancia estadística entre estas variables ($p= 0.43$). Al efectuar análisis de regresión lineal para buscar asociaciones simples entre las dos variables (albuminuria y valores de hemoglobina glicosilada) no encontramos relación tanto con el último, penúltimo control ni con la promediada de todos los casos ($r = - 0.19$) ($r = - 0.16$) ($r = - 0,20$), así como tampoco de los casos elegibles ($r = - 0.21$) ($r = - 0.16$) ($r = -0.22$) respectivamente, por lo cual podemos afirmar que no encontramos una asociación entre los niveles de HbA1c y los valores de albuminuria en nuestro estudio.

El riesgo relativo calculado para microalbuminuria según los subgrupos de HbA1c fué de 1.71 (IC95% 0.78 - 3.75), lo que lo hace importante pero estadísticamente no significativo. Probablemente no se logró encontrar una relación importante entre la HbA1c mayor de 8% y la microalbuminuria por que el grupo que cumplió criterios fué pequeño, o porque se debería tener más controles de HbA1c de unos dos a cuatro años como lo refiere la literatura (18) y la ADJ tiene menos de dos años de realizar las jornadas trimestralmente, participando entre el 40 a 45% de los asociados. El caso que presentó macroalbuminuria tenía una HbA1c promedio se

encontraba entre 6-8%, probablemente por que estaba más consciente de su problema. Como no podemos asegurar absolutamente que no existe relación entre la HbA1c elevada y la microalbuminuria, se debe de continuar con las jornadas de medición y evaluar este estudio en dos años con un mayor banco de datos, este solo fué el principio para buscar una asociación existente entre dos variables de muchas en casos de diabetes mellitus insulino dependiente. Es importante notar que analizamos el total de casos y los elegibles que cumplieron criterios y no existió diferencias significativas en los dos grupos de casos estudiados.

IX. CONCLUSIONES:

1. Se encontró una alta incidencia de microalbuminuria en los casos de DMID juveniles estudiados (32%), y una significativa de macroalbuminuria 3%.
2. Un mal control metabólico de la DMID se observó por medio de los niveles de hemoglobinas glicosiladas de los casos estudiados, pues el 61% de ellos tenía una HbA1c mayor al 8%. Un mal control metabólico acelera el daño renal, manifestado ya como microalbuminuria.
3. El riesgo de microalbuminuria se incrementa en 6 veces cuando la enfermedad aumenta a intervalos de 5 años.
4. No encontramos una asociación entre los valores de HbA1c mayor al 8% y los niveles de albúmina en orina de los casos estudiados. Las hemoglobinas promediadas, así como las del último y penúltimo controles no se asociaron a los niveles de albúmina en orina, y sus medias fueron similares.
5. El grupo etáreo mayormente afectado fue el de 13 a 18 años, y fueron mujeres las que presentaron mayor tiempo de duración de la enfermedad.

X. RECOMENDACIONES:

Divulgar la información de este estudio a pacientes de la Asociación de Diabetes Juvenil en interesados para que conozcan la realidad del paciente con DMID en Guatemala.

Efectuar mediciones de albúmina en orina por lo menos 1 vez cada año para detectar daño renal temprano a todo caso con diabetes mellitus para ofrecer la prevención y educación oportunas.

Motivar al paciente con DMID a llevar un adecuado monitoreo de su control metabólico para evitar complicaciones tempranas y tardías renales.

XI. RESUMEN:

El presente es un estudio descriptivo deductivo, no experimental, ambispectivo, transversal en el tiempo realizado con la colaboración de diabéticos insulino dependientes que participan en actividades de la Asociación de Diabetes Juvenil, en el cual se investigó la asociación entre los valores de hemoglobina glicosilada, el tiempo de duración de la enfermedad y los valores de albuminuria. Se contó con un grupo de 84 casos, de los cuales únicamente 31 cumplieron criterios.

No hubo una predominancia entre sexos, la edades oscilaron entre 7 y 18 años, predominando el grupo entre 13 y 18 años. La duración de la enfermedad tuvo una media de 5 años, con un tiempo de evolución mínimo de 1 mes y máximo de 180 meses. El control metabólico se mostró deficiente, pues el 42% del total de los casos no se había realizado hemoglobinas glicosiladas y únicamente 37% de los casos se había realizado por lo menos 2 hemoglobinas glicosiladas en el último año, lo que nos demuestra que los casos estudiados no tienen un adecuado monitoreo del control metabólico.

La incidencia de microalbuminuria fue del 32%; el riesgo de microalbuminuria fue de 1.71 (IC95% 0.78-3.75 $p=0.19$) para HbA1c mayor al 8%, y de 6 (IC95% 1.47-24.55, $p=0.003$) para una duración de más de cinco años. La incidencia de macroalbuminuria fue del 3%. No se encontró asociación entre microalbuminuria y el promedio de hemoglobinas glicosiladas en estos casos.

XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Abranss. C. Proteinuria Diabética? su origen es glomerular o tubular Editado por Am. J. Nephrol. USA 4:337-344 1984
2. Beherman R, Tratado de Pediatría de Nelson. 14a. ed, Interamericana. Madrid, España 1992, pp 468-488
3. Bojestig M, et al. Glycemic control and prognosis in type I diabetic patients with microalbuminuria. Diabetes Care, 1996; 19(4):313-317
4. Bouten A. et al. Epidemiologic of microalbuminuria in type I diabetic patients in the Antwaerp University. Acta Clinical of Belgium, 1996;51(4):231-236
5. Bravo-Rios E, et al Microalbuminuria y factores de riesgo de daño macrovascular en niños diabéticos insulino dependientes. Rev Invest Clin 1996;48(1):19-25
6. Brenner-Anderson, Inhibición de la ECA para evitar el desarrollo de glomerulopatía diabética. Rev Mundo Médico Vol 8 No. 6 Dic/91; pp31-40
7. Bruno G, Pagano G. Low prevalenci of microalbuminuria in young italian insulin dependent diabetic patients with short duration of disease: A population based study. Diabet Med 1996;13(10):889-893
8. Internet Diabetics Statistics NIDDK
9. Diabetes Nestlé Nutrition Workshop Series. Vol 35 New York EE.UU. 1995
10. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). The effect of intensive treatment on the development and progression of long term complications in insulin dependent diabetes mellitus. N Engl J Med, 1993;329:977-986.
11. Diabetes Control and Complications Tiral (DCCT). The Abscense of a glycemic threshold for the development of long term complications. Diabetes, 1996;45(10):1289-1298
12. Diabetes Mellitus. Anales Nestlé. Vol. 49 No. 2. México 1992.

13. Dorman J. Molecular Epidemiology of insulin dependent diabetes mellitus. Epidemiologic Reviews Jhon Hopkins University, School of Hygiene and Public Health, 1997;49(1):91-97
14. Gómez-Pérez F. Tratado de Diabetología. Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Subirán. México. pp959
15. Guyton Arthur. Tratado de Fisiología Médica. 8va. ed. Interamericana, México 1992. pp 893-906.
16. Intensive therapy and progression to clinical albuminuria in patients with insulin dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. Microalbuminuria collaborative study group, United Kingdom. BMJ 1995;311(7011):973-977
17. Janssen W. et al Hypertension and renal disease: Role of microalbuminuria. J Hypertension, 1996 14(5):173-177
18. Krolewesky A, et al Glycosylated hemoglobin and the risk of microalbuminuria in patients with insulin dependent diabetes mellitus. N Engl J Med, 1995;332:1251-1255
19. Kruger M., et al Post exercise albuminuria in children with different duration of type I diabetes mellitus. Pediatric Nefrology, 1996 10(5):594-597
20. Mackin P., et al. Renal function in long duration type I diabetes. Diabetes Care, 1996;19(3):249-251
21. Martínez-Olmos M, et al. El control metabólico de la diabetes mellitus insulino dependiente y la nefropatía diabética, Revista Clínica Española, 1997;197(1):18-22
22. Mogensen C. Microalbuminuria. Science & Medicine. 1996;2:14-23
23. Mogensen C. Microalbuminuria. En: Mogensen C. Prevention and treatment of diabetes late complications. Edit by Walter de Gruyten & Co. Berlín, Alemania, 1989:45-68
24. Mogensen C. Microalbuminuria, elevación prematura de la presión arterial y nefropatía diabética Edit by Current. Opinion. In Endocrinologic and diabetes. 1994:239-247

25. O'brien S, et al. Exercise testing an a long term predictor of the development of microalbuminuria in normoalbuminuric IDDM patients. Diabetes Care, 1996;18(12):249-251
26. Olefsky J. Diabetes Sacarina. En: Cecil L. Tratado de Medicina Interna. 19 ed. Interamericana, México, 1994:1503-1525
27. Rudberg S, Dahlquist G. Determinant of progression of microalbuminuria in adolescents with IDDM. Diabetes Care, 1996;19(4):369-371
28. Rudberg S, et al. Predictor of renal morphological changes in the early stage of microalbuminuria in adolescents with IDDM. Diabetes Care, 1997;20(3):265-271
29. Rull J, et al. Complicaciones crónicas de la diabetes mellitus. Interamericana México, 1992. pp379
30. Shiled R, Et al. Is microalbuminuria progressive? Arch Disease Child 1995;73(6):512-514
31. Sodeman W. Sodeman T. Fisiopatología Clínica. 7ed. Interamericana México, 1992. pp1166
32. Yip J, et al. Glomerular hyperfiltration in the prediction of nephropaty in IDDM. Diabetes, 1996;45(12):1729-1733.
33. Bayer Método cuantitativo para la determinación de Hemoglobina A1c en sangre DCA 2,000

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

1. Número del caso en estudio: _____ Fecha de entrevista: ___/___/___
2. Nombre del caso: _____
3. Edad _____ años _____ meses
4. Sexo: _____ 1. Masculino 2. Femenino
5. Tiempo de Evolución de la enfermedad _____ meses
6. Valores de hemoglobinas glicosiladas: 1: _____ 2: _____ 3: _____ 4: _____
5: _____ 6: _____ Promedio: _____
7. Cantidad de albúmina excretada _____ mcg/min
8. Tiempo transcurrido entre última micción y toma de muestra: _____ horas

Lista General de Casos

| No. de caso | Edad (años y meses) | Sexo | Incluido |
|-------------|---------------------|-----------|----------|
| 1 | 16 años 5 meses | Masculino | si |
| 2 | 11 años 11 meses | Femenino | si |
| 3 | 7 años 6 meses | Masculino | si |
| 4 | 6 años 0 meses | Femenino | no |
| 5 | 16 años 0 meses | Masculino | no |
| 6 | desconocida | Femenino | no |
| 7 | 14 años 11 meses | Masculino | si |
| 8 | 17 años 10 meses | Femenino | si |
| 9 | 10 años 3 meses | Femenino | si |
| 10 | 18 años 6 meses | Masculino | si |
| 11 | 15 años 11 meses | Masculino | no |
| 12 | 12 años 6 meses | Masculino | si |
| 13 | 5 años 0 meses | Masculino | no |
| 14 | 12 años 0 meses | femenino | no |
| 15 | 19 años 0 meses | masculino | si |
| 16 | 10 años 0 meses | masculino | si |
| 17 | 18 años 1 mes | masculino | si |
| 18 | 13 años 4 meses | femenino | no |
| 19 | 6 años 0 meses | masculino | no |
| 20 | 7 años 5 meses | femenino | no |
| 21 | 3 años 0 meses | femenino | no |
| 22 | 13 años 9 meses | masculino | si |
| 23 | 7 años 0 meses | femenino | no |
| 24 | 10 años 5 meses | femenino | no |
| 25 | 11 años 0 meses | femenino | no |
| 26 | 14 años 0 meses | femenino | no |
| 27 | 15 años 1 mes | masculino | si |
| 28 | 15 años 0 meses | femenino | no |
| 29 | 12 años 8 meses | masculino | si |
| 30 | 12 años 5 meses | masculino | si |
| 31 | 10 años 9 meses | masculino | si |
| 32 | 18 años 11 meses | femenino | si |
| 33 | 15 años 0 meses | femenino | si |
| 34 | 16 años 0 meses | masculino | no |
| 35 | 16 años 9 meses | femenino | si |
| 36 | 4 años 0 meses | masculino | no |
| 37 | 18 años 10 meses | femenino | si |
| 38 | 15 años 0 meses | femenino | no |
| 39 | 18 años 1 meses | femenino | si |

| No. de caso | Edad (años y meses) | Sexo | Incluido |
|-------------|---------------------|-----------|----------|
| 40 | 18 años 10 meses | femenino | si |
| 41 | 13 años 10 meses | masculino | si |
| 42 | 14 años 0 meses | femenino | no |
| 43 | 17 años 0 meses | femenino | no |
| 44 | 18 años 1 mes | femenino | no |
| 45 | 17 años 6 meses | masculino | no |
| 46 | 18 años 7 meses | femenino | no |
| 47 | desconocida | femenino | no |
| 48 | 16 años 0 meses | masculino | si |
| 49 | desconocida | femenino | no |
| 50 | desconocida | femenino | no |
| 51 | 10 años 1 mes | masculino | no |
| 52 | 9 años 7 meses | masculino | no |
| 53 | 9 años 9 meses | masculino | no |
| 54 | 15 años 7 meses | femenino | no |
| 55 | 16 años 0 meses | masculino | no |
| 56 | desconocido | femenino | no |
| 57 | 13 años 10 meses | femenino | no |
| 58 | desconocido | masculino | no |
| 59 | desconocido | masculino | no |
| 60 | 7 años 0 meses | masculino | no |
| 61 | 18 años 4 meses | femenino | si |
| 62 | 8 años 4 meses | masculino | si |
| 63 | 18 años 11 meses | femenino | si |
| 64 | 18 años 0 meses | masculino | no |
| 65 | 13 años 1 mes | femenino | no |
| 66 | 15 años 11 meses | femenino | si |
| 67 | 17 años 8 meses | masculino | si |
| 68 | 17 años 3 meses | masculino | si |
| 69 | 17 años 1 mes | masculino | no |
| 70 | 16 años 3 meses | masculino | no |
| 71 | 12 años 5 meses | masculino | no |
| 72 | 1 años 9 meses | femenino | no |
| 73 | 17 años 0 meses | femenino | no |
| 74 | 13 años 5 meses | femenino | no |
| 75 | 18 años 10 meses | masculino | no |
| 76 | 14 años 6 meses | masculino | no |
| 77 | 16 años 4 meses | masculino | no |
| 78 | 11 años 3 meses | femenino | no |
| 79 | 16 años 9 meses | masculino | no |

| No. de caso | Edad (años y meses) | Sexo | Incluido |
|-------------|---------------------|-----------|----------|
| 80 | 17 años 9 meses | masculino | no |
| 81 | 9 años 6 meses | masculino | no |
| 82 | 13 años 9 meses | femenino | no |
| 83 | 18 años 0 meses | masculino | no |
| 84 | 12 años 0 meses | femenino | no |