



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN
SUBDIRECCIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA

“Correlación entre el índice brazo-tobillo y la albuminuria en pacientes diabéticos normotensos ”

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA
PRESENTADO POR LUIS JAVIER PALE TORRES
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

DIRECTOR DE TESIS

Dr. Alberto Francisco Rubio Guerra

ASESORES DE TESIS

Dra. María Guadalupe Flores Alcantar



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

“ Correlación entre el índice brazo-tobillo y la albuminuria en pacientes diabéticos normotensos ”

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA
PRESENTADO POR LUIS JAVIER PALE TORRES
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**Vo. Bo.
Dr. José Juan Lozano Nuevo**

Profesor Titular del Curso de Especialización en Medicina Interna

**Vo. Bo.
Dr. Antonio Fraga Mouret**

Director de Educación e Investigación

“ Correlación entre el índice brazo-tobillo y la albuminuria en pacientes diabéticos normotensos ”

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA
PRESENTADO POR LUIS JAVIER PALE TORRES
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

Vo. Bo.

Dr. Alberto Francisco Rubio Guerra

Director de Tesis

Jefe de Enseñanza Hospital General Ticomán, SSDF

Vo. Bo.

Dra. María Guadalupe Flores Alcantar

Asesor de Tesis

Jefe de Enseñanza Hospital General Xoco, SSDF

Dedicatorias y Agradecimientos

A mis padres que gracias a su esfuerzo y sacrificio pudieron darme la oportunidad de estudiar lo que tanto anhelaba, medicina.

A mis hermanas que siempre me dieron su apoyo incondicional y me motivaron a continuar a pesar de la adversidad.

A mi maestro el Dr. Lozano quien desde que ingrese a la especialidad sus palabras fueron de apoyo, motivación y superación.

Muy en especial a mi esposa que durante toda mi especialidad fue mi compañera en todas las noches de desvelo, siempre dándome ánimos para seguir adelante y dar lo mejor de mi, y principalmente quiero dedicar este trabajo a quien considero el motor de todo lo que hago, mi hija, quien gracias a sus sonrisas y diabluras a logrado formar en mi un ser que se entrega a su profesión, quien quiere ser día a día mejor médico pero sobre todo mejor persona.

Gracias a mi asesor y director de tesis Dr Rubio por la orientación que me brindo así como sus enseñanzas y su amistad.

INFORME FINAL

Resumen.....,	5
Introducción.....	6
Antecedentes.....,	6
Planteamiento del problema.....	16
Pregunta de investigación.....	16
Justificación.....	16
Hipótesis.....	17
Objetivos.....	17
Material y métodos.....	18
Aspectos metodológicos.....	18
Diseño.....	18
Definición de variables.....	18
Selección de la muestra.....	18
Tipo de muestreo.....	19
Cálculo del tamaño de muestra.....	19
Procedimientos.....	20
Plan de análisis estadístico.....	20
Resultados.....	21
Discusión.....	22
Conclusiones.....	23
Recomendaciones.....	23
Referencias bibliográficas.....	24
Anexos.....	26
Cronograma de actividades.....	26
Carta de consentimiento informado.....	27

Resumen

Los pacientes con diabetes mellitus frecuentemente presentan diversas complicaciones crónicas como el deterioro progresivo de la función renal. De forma concomitante desarrollan alteraciones cardiovasculares, entre las que se encuentran la insuficiencia vascular periférica y el daño endotelial, que además se han propuesto como factores que contribuyen a la progresión del daño renal. Objetivo: Determinar la correlación entre el índice brazo-tobillo y el grado de albuminuria en pacientes diabéticos normotensos.

Material y métodos: En este trabajo se incluyeron a 32 pacientes diabéticos y normotensos a los cuales se determinó el grado de albuminuria de 24 horas. Se determinó el índice tobillo-brazo (ITB), y se estimó su asociación y correlación con el grado de albuminuria. Resultados: En este estudio se encontró correlación pobre entre el ITB y la albuminuria ($r=0.21$, IC95% -0.14-0.52, $p=0.12$); mientras que la correlación del ITB a un punto de corte menor a 0.9 con cualquier grado de albuminuria fue de $r=-0.32\pm 0.11$; IC95% 0.027 a -0.6; $p=0.03$; y la correlación del ITB con albuminuria a un punto de corte mayor a 0.3 fue de $r= -0.45 \pm 0.11$; IC95% -0.015 a -0.76; $p=0.03$. El ITB <0.9 se asoció con albuminuria ≥ 0.3 (RR=1.07 IC95% 0.56-2.0; $p=0.58$).

Nuestros resultados sugieren que el ITB no es un marcador útil para estimar microalbuminuria en pacientes diabéticos normotensos.

Palabras clave: Diabetes mellitus, índice tobillo-brazo, albuminuria, insuficiencia renal, daño endotelial

Introducción

Antecedentes

El endotelio hace referencia a una capa unicelular de células que recubre vasos sanguíneos (arteriales y venosos), vasos linfáticos, cavidades cardiacas, cuerpos cavernosos y cámara anterior del ojo.

Las células endoteliales se orientan en el sentido del flujo sanguíneo. El endotelio constituye una estructura única en el organismo humano que hace veinte años se consideraba como un recubrimiento pasivo que permitía el paso de células y moléculas al interior de los tejidos vecinos.

En las últimas dos décadas se ha estudiado la célula endotelial de humanos en cordón umbilical, vellosidades sinoviales, prepucio, placenta y tejido adiposo de mama y abdomen.

(1)

El endotelio cumple una función vital de defensa del huésped e interviene en la organización de trece barreras (algunas de ellas con características de santuarios inmunológicos): alvéolo-capilar, placentaria, hepática, glomerular, hemato-encefálica, hemato-nerviosa, hemato-líquido cefalorraquídeo, hemato-oculares (hemato-retiniana y hemato-acuosa), hemato-testicular, hemato-esplénica, hemato-tímica y hemato-hematopoyética. (2)

La célula endotelial juega un papel importante en la regulación de la permeabilidad capilar, metabolismo de las lipoproteínas y envejecimiento tisular.

Una de las características más sorprendentes del recubrimiento endotelial es su capacidad de mantener la sangre en estado líquido aún en contacto prolongado con la pared vascular.

El mecanismo molecular de esta hemocompatibilidad del endotelio normal está dado por la expresión de trombomodulina, activadores del plasminógeno y glicosaminoglicanos de tipo heparán sulfato que pueden interactuar con la antitrombina III, todos producidos por el endotelio.

Pero al mismo tiempo el endotelio es capaz de sintetizar moléculas estabilizadoras del coágulo sanguíneo y producir trombosis al sintetizar inhibidor del activador del plasminógeno (PAI – 1), factor tisular, interleucina 1, factor de necrosis tumoral – alfa, todas estas citocinas son sintetizadas por el endotelio. (1, 2)

El recubrimiento endotelial tiene funciones vasoconstrictoras y vasodilatadoras, procoagulantes y anticoagulantes, proinflamatorias y antiinflamatorias, promueve el crecimiento celular y lo inhibe y favorece y detiene el proceso de angiogénesis.

Además, el endotelio presta el escenario y participa activamente en la respuesta inflamatoria y en el fenómeno inmunológico. (3)

La célula endotelial

El endotelio está constituido por células poliédricas unidas entre si por un sistema de uniones intercelulares de tipo íntimo (zónula occludens), discontinuo (fascia occludens, unión desmosomal) siendo el más común el tipo ocluyente, impermeable al tráfico celular y molecular.

Ejemplos típicos de la variedad de unión ocluyente serían el endotelio de la barrera hemato-encefálica y el endotelio de vasos mayores, medianos, y aún capilares de ciertos territorios como el del tejido adiposo. (3)

La célula endotelial reposa sobre la íntima, en microcapilares, está en íntimo contacto con el pericito (célula pluripotente, indiferenciada y competente) que abraza la célula endotelial conformando un sincitio.

En vasos de mayor calibre la célula endotelial reposa sobre un lecho de células mesenquimales indiferenciadas, de linaje hematopoyético, que posiblemente son las que se diferencian en célula endotelial en procesos de reendotelización

Los factores liberados por la célula endotelial van a ser fundamentales en la regulación del tono vascular. Un balance correcto entre los factores vasoconstrictores liberados por el endotelio (angiotensina II y endotelina) y los vasodilatadores (prostaciclina, bradicinina y óxido nítrico) va a permitir el mantenimiento de un tono vascular normal, que en condiciones fisiológicas es ligeramente vasodilatador.

Sin embargo, en una situación en la que este balance se desplace hacia el predominio de vasoconstricción, el tono vascular aumentará dando lugar a una situación de hipertensión.

Algunos de estos factores de origen endotelial no sólo tienen un importante papel como moduladores del tono vascular sino también en las interacciones que existen entre las células endoteliales y otras células componentes del microentorno vascular, como las células de la sangre.

El endotelio vascular recubre la pared interna de los vasos sanguíneos como una lámina continua. Actualmente se considera que es como un compartimento tisular de grandes dimensiones y de particular importancia funcional. (1, 3)

El endotelio es la capa de células que cubre el interior de los vasos sanguíneos, como una epidermis que facilita el desplazamiento de la sangre.

El endotelio participa así de la:

- **Regulación del tono vascular** sintetizando y liberando sustancias vasodilatadoras como óxido nítrico. Por otra parte sintetizan también compuestos vasoconstrictores como endotelina 1, tromboxano A2, prostaglandina F2 alfa y anión superóxido. De allí su importancia actual en la patogenia de la aterosclerosis, la hipertensión arterial y los trastornos hemodinámicos de la sepsis. Esta función determina aspectos como la reacción de los vasos sanguíneos ante las variaciones del flujo y el control de la resistencia vascular, por lo que es uno de los contribuyentes principales en el mantenimiento de la tensión arterial
- **Fisiología y fisiopatología de la inmunidad y la citotoxicidad.** De la relación de las células endoteliales con las células inmunitarias, polimorfonucleares y macrófagos, surge la explicación a patologías sistémicas como las enfermedades del tejido conectivo, las vasculitis y la sepsis. El endotelio participa en la función de defensa del organismo ayudando a que los neutrófilos y los macrófagos lo traspasen respondiendo a la fuente quimiotáctica tisular. El traspaso se hace por diapédesis.
- **Fisiología y fisiopatología de la coagulación y fibrinólisis.** La relación de plaquetas, endotelio y factores de coagulación tiende a mantener la fluidez de la sangre a través del equilibrio homeostático que conocemos como Hemostasia. El desequilibrio en uno u otro sentido producirá hemorragia o trombosis. (1, 3, 4)

Excreción urinaria de albúmina:

En la población general sana el rango normal de excreción urinaria de albúmina varía entre 1,5 y 20 $\mu\text{g}/\text{min}$ con una media de 6,5 $\mu\text{g}/\text{min}$. La definición de proteinuria clínica es cuando se supera los 200 $\mu\text{g}/\text{min}$ o bien los 300 mg/24 horas. Así el valor ubicado entre la normalidad y el de proteinuria, entre 20 y 200 $\mu\text{g}/\text{min}$ se define como microalbuminuria, lo que representa una concentración urinaria entre 30 y 200 mg/l y una excreción urinaria entre de 24 Hs entre 30 y 300 mg/24 horas. Puede resultar afectada por numerosos factores:

ejercicio extenuante, obesidad, posición ortostática, consumo excesivo de alcohol, tabaco, sobrecarga hidrosalina o proteínica, infección urinaria y embarazo. Es más elevada durante el día que por la noche y puede tener una variabilidad intraindividual de un día a otro de hasta casi un 40%, por lo que el diagnóstico debe confirmarse en 2 de 3 determinaciones consecutivas a lo largo de 3 meses. El método con mayor sensibilidad y especificidad es el cociente albumina/creatinina de la primera orina de la mañana. Una relación albúmina/creatinina superior a 4,4 mg/mmol en mujeres y 2,5 mg/mmol en varones indica presencia de microalbuminuria, representa un daño renal incipiente y conlleva mayor morbimortalidad cardiovascular, por lo que debe ser considerada como un factor de riesgo cardiovascular, tanto en diabéticos como no diabéticos, así como un marcador del riesgo de mortalidad cardiovascular y total . (3)

La microalbuminuria fue descrita hace casi 40 años, cuando Harry Keen en Londres, hizo referencia a que excreciones elevadas de albúmina por debajo del rango de proteinuria, podrían tener significación en la historia natural de la nefropatía diabética temprana. Pero fue recién hace poco más de 15 que se documentó a la microalbuminuria como elemento predictivo de la evolución de la nefropatía diabética y se evidenció la importancia de su control, mediante el tratamiento intensivo de la diabetes. Poco tiempo después se demostró similar importancia de la variación de la microalbuminuria en la valoración de la eficacia del tratamiento antihipertensivo y en el retardo de la evolución de la enfermedad renal en la diabetes. Muchos de estos conceptos se hicieron extensivos, con el tiempo, a las nefropatías no diabéticas, y de esta manera se consideró a la microalbuminuria en un importante y precoz marcador evolutivo de la enfermedad renal. (3, 5, 6, 7,)

La tercera parte de la población general presenta microalbuminuria ante un esfuerzo moderado, situación que es mucho más conocida en los pacientes diabéticos, y esto puede significar un alerta precoz de mayor riesgo cardiovascular. Es importante consignar que estrategias reconocidamente eficientes para disminuir la proteinuria como es el uso de los inhibidores de la enzima convertidora y de los inhibidores de los receptores de angiotensina II han sido eficientes en reducir la microalbuminuria de individuos normotensos. (8)

Estudios observacionales y ensayos de intervención, han establecido que incluso niveles bajos de albuminuria se asocian con riesgo aumentado de morbimortalidad cardiovascular y de mortalidad en general, especialmente en poblaciones de alto riesgo como los diabéticos. Parece haber una relación lineal entre el grado de excreción urinaria y el riesgo cardiovascular. Hasta ahora no está aclarada la relación entre microalbuminuria y

morbimortalidad cardiovascular aumentada, precisándose más estudios que expliquen esa asociación. (7, 8, 9)

Las complicaciones cardiovasculares, incluidas la insuficiencia cardiaca, todas las formas clínicas de cardiopatía isquémica, ictus y enfermedad arterial periférica, representan las causas principales de morbimortalidad en la población general y de manera especial en la insuficiencia renal crónica, de forma paralela al deterioro de la función renal. (9)

La enfermedad subyacente que condiciona este pronóstico adverso progresa a través de varios mecanismos, como la hipertrofia ventricular izquierda, la formación de placas de ateroma, la rigidez arterial, la inflamación, la disfunción endotelial y el estrés oxidativo. Estos mecanismos están presentes y pueden ser identificados antes de la aparición de las manifestaciones clínicas.

La primera manifestación de disfunción renal es la anómala filtración glomerular. (8, 9)

La microalbuminuria refleja un estado de disfunción endotelial y protrombótico, como aumento de las concentraciones de factor de von Willebrand, los valores plasmáticos de angiotensina II, endotelina, factor activador del plasminógeno, fibrinógeno, trombomodulina, complejos trombina-antitrombina III y deterioro de la actividad fibrinolítica, que conlleva un aumento de la viscosidad sanguínea y de la resistencia vascular periférica. La mayor permeabilidad del endotelio permite la penetración de lipoproteínas en la pared de los vasos, lo que inicia la formación de las placas de ateroma (2, 3, 4, 8, 9)

Probablemente haya un nexo fisiopatológico que interrelacione al menos parte de los aspectos comentados de la asociación entre la presencia de microalbuminuria y el riesgo cardiovascular, como la elevada coincidencia con factores de riesgo cardiovasculares clásicos; la mayor agresividad de éstos a la hora de provocar lesiones en el órgano diana y, sobre todo, la presencia de anomalías concomitantes como disfunción endotelial generalizada, desequilibrio coagulación/fibrinólisis, inflamación y otros factores de riesgo no tradicionales. (3)

La microalbuminuria coincide con componentes del síndrome metabólico

La asociación de microalbuminuria con un mayor riesgo cardiovascular puede explicarse, al menos parcialmente, por su asociación con una serie de marcadores de riesgo cardiovasculares bien establecidos, como dislipidemia, intolerancia a la glucosa, obesidad central, índice de masa corporal aumentado, hiperuricemia, sensibilidad a la sal,

hiperhomocisteinemia, dieta hiperproteínica, tabaquismo, sedentarismo, historia las concentraciones de insulina plasmática en ayunas y la severidad de enfermedad coronaria, así como una asociación positiva entre valores elevados de albúmina en orina y valores de triglicéridos y apo B, e inversa con colesterol unido a HDL, historia familiar de hipertensión, presión de pulso aumentada y ausencia de descenso tensional nocturno.

La presencia de microalbuminuria es un potente predictor para el futuro desarrollo de DM tipo 2. La hiperinsulinemia podría contribuir a la aparición de microalbuminuria a través de la alteración de la función endotelial. A su vez, la disfunción endotelial podría ser la causa de la microalbuminuria.

La hiperinsulinemia y la microalbuminuria pueden potenciar sus efectos aterogénicos, identificar subgrupos con especial evolución adversa o, simplemente que la microalbuminuria sea un factor de riesgo cardiovascular. La presencia de microalbuminuria puede identificar una situación de disfunción endotelial generalizada cardiovascular y renal y, por tanto, un incremento en el estrés oxidativo. (3, 5, 6, 8, 10)

La excreción urinaria de albúmina e inflamación

La albúmina urinaria aumentada puede ser marcador de una reacción inflamatoria, ya que hay una estrecha correlación con los valores de proteína C reactiva. El incremento de la albúmina en orina se asocia con un incremento de los valores de moléculas de adhesión (VCAM-1), proteína C reactiva y fibrinógeno en sujetos diabéticos y no diabéticos,

Microalbuminuria, inflamación, estrés oxidativo y disfunción endotelial

La microalbuminuria se asocia con una mayor extravasación transcapilar de la albúmina y un incremento del factor von Willebrand y otros marcadores de disfunción endotelial. La presencia de microalbuminuria puede identificar una situación de disfunción endotelial generalizada, cardiovascular y renal, así como un incremento del estrés oxidativo

En sujetos sin diabetes ni afectación renal, las concentraciones de proteína C reactiva se correlacionan con la reducción evolutiva de la filtración renal, así como la hiperfiltración compensadora, signo precoz de deterioro renal. La reducción de la masa de nefronas funcionantes conlleva un aumento de la filtración de proteínas plasmáticas, la proteinuria, lo que da lugar a una excesiva reabsorción tubular de proteínas que desencadena, por un lado,

hipertrofia de las células tubulares por la producción de factor de crecimiento transformador beta y su definitiva evolución a mioblastos, y por otro, fibrogénesis por expresión de colágeno tipo IV. Esa reabsorción excesiva de proteínas activa la vía del factor nuclear kappa beta y da lugar a la liberación de sustancias vasoactivas y citocinas proinflamatorias, así como factores de crecimiento en el intersticio, reclutamiento de células inflamatorias, proliferación de fibroblastos, fibrosis y deterioro progresivo de la función renal. Incluso en etapas precoces de la disfunción renal, hay signos de respuesta inflamatoria que parece contribuir al progreso de la enfermedad. (4)

La inflamación interactúa y activa múltiples mecanismos proaterogénicos. Así, la grasa visceral especialmente, y también en menor medida el Índice de Masa Corporal, se relacionan con los marcadores inflamatorios, interleucina 6 (IL-6), proteína C reactiva y factor de necrosis tumoral alfa. Valores bajos de adiponectina, adipocina procedente de la grasa visceral, se asocian con un aumento de los marcadores inflamatorios plasmáticos, la IL-6 y la proteína C reactiva. La adiponectina se relaciona inversamente con la función renal en la DM tipo 1 y se ha comprobado una estrecha relación entre la microalbuminuria y la adiponectina con la proteína C reactiva en hipertensos. La hiperglucemia aguda aumenta IL-6, el TNF- α y la IL-18, y la hemoglobina glucosilada, la memoria del control glucémico, se correlaciona estrechamente con los marcadores inflamatorios (4, 8)

El estrés oxidativo desencadena el proceso de lipoperoxidación y formación de las LDL oxidadas, citotóxicas para las células endoteliales, lo que inhibe la respuesta vasodilatadora mediada por el óxido nítrico y favorece la agregación plaquetaria. El estrés oxidativo altera el metabolismo celular de modo directo (roturas de ADN, aumento del Ca^{++} libre intracelular, daño en los transportadores de membrana y alteración de otras proteínas específicas) o indirecto (activación de proteasas secundaria al excesivo aumento de Ca^{++} libre intracelular, alteración de proteincinasas, síntesis de receptores de membrana, etc.)

La diabetes produce en los capilares, a través de una alteración en sus funciones o la destrucción del endotelio, modificaciones del actuar beneficioso de la Bradicinina.

El endotelio vascular tiene un rol fundamental en el mantenimiento de la homeostasis de la vasculatura a través de la síntesis de sustancias vasoactivas que modulan el tono vascular, inhiben la agregación plaquetaria y la proliferación de células musculares lisas. (6, 7, 8)

La disfunción endotelial ha sido sugerida como un evento temprano en el trastorno vascular diabético.

Además de ser una manifestación temprana de nefropatía, la microalbuminuria es un factor de riesgo independiente para morbilidad y mortalidad cardiovascular tanto para pacientes con diabetes mellitus tipo 1 como con diabetes mellitus tipo 2. La mortalidad por enfermedad cardiovascular en adultos con DM es 2 a 4 veces mayor que en adultos no diabéticos. La enfermedad cardiovascular es responsable del 65% de las muertes en personas con DM. La detección de microalbuminuria es una indicación de rastreo de enfermedad vascular e implica una intervención agresiva para reducir todos los factores de riesgo. (3,11)

La concentración de albúmina urinaria ha demostrado ser un predictor de mortalidad en la población general. En un estudio prospectivo, que incluyó 40548 personas entre 28-75 años se midió la concentración de albúmina urinaria de una muestra de la primera orina de la mañana, se recolectó información sobre factores de riesgo cardiovasculares y morbilidad cardiovascular mediante un cuestionario auto-administrado que les fue entregado a esta población.(4)

Se realizó un estudio en la ciudad de Guadalajara donde se valoró la microalbuminuria y el riesgo cardiovascular, el tiempo promedio del estudio fue de 961 días, reportándose durante este periodo de seguimiento 516 muertes. La tasa de mortalidad por enfermedad cardiovascular reportada en aquellas personas con concentración de albúmina urinaria (0-10 mg/l) fue de 1.2 por cada 1000 personas años y de 2.3 por cada 1000 personas años por causas no cardiovasculares. Aquellos con valores entre 20-200 mg/l la mortalidad cardiovascular y no cardiovascular fue de 4.7 y 6.5 por cada 1000 personas años respectivamente. Los sujetos con valores de concentraciones de albúmina urinaria > 200 mg/L la mortalidad cardiovascular y no cardiovascular fue de 16.6 y 12.5 por cada 1000 personas años.

La guía de la Asociación Americana de Diabetes recomienda la realización de un examen anual de microalbuminuria en todos los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 a 5 años del diagnóstico y en diabetes mellitus tipo 2 al diagnóstico de la enfermedad. A pesar de la disponibilidad del test, la facilidad que implica realizar este análisis y las recomendaciones realizadas; reportes recientemente publicados sostienen que el grado de cumplimiento con esta práctica es subóptima. (4)

Existen tres métodos de rastreo:

1. Medición del índice albúmina creatinina en una muestra de orina aislada.

2. Microalbuminuria en muestra de orina de 24 hs. Este estudio permite la evaluación simultánea de un aclaramiento de creatinina.

3. Microalbuminuria de una muestra de orina de 4 hs nocturnas.

Existe una alta variabilidad en la excreción de albúmina urinaria; por lo tanto para confirmar el diagnóstico de microalbuminuria son necesarios entre 2 y 3 análisis en un periodo de tiempo de 3 y 6 meses. Esta variabilidad puede obedecer a fluctuaciones en la excreción de albúmina urinaria secundarias a ejercicio, infecciones, fiebre, insuficiencia cardiaca, hiperglucemia, hipertensión, piuria y hematuria. La medición utilizando una muestra de la primera orina de la mañana permite documentar la variación diurna en la excreción de albúmina urinaria. (4,5)

El rastreo de microalbuminuria es una práctica fácil de realizar y accesible.

Se realizó una encuesta autoadministrada a atención primaria encargados del cuidado de pacientes con diabetes para evaluar el uso de métodos de rastreo de microalbuminuria y microalbuminuria en sus pacientes con diabetes.

El 85% de los médicos encuestados respondió que rutinariamente realizaba un análisis de orina para detectar macroalbuminuria en más de la mitad de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1. Sin embargo, solo el 17% refirió realizar rastreo para microalbuminuria en diabetes mellitus tipo 1 y un 12% en diabetes mellitus tipo 2. Siendo en este grupo el método de rastreo más usado para este fin fue la tira reactiva o dipstick, el cual no fue diseñado para evaluar el nivel de microalbuminuria.

La falta de conocimiento de pacientes y profesionales de la salud sobre el efecto que tiene la microalbuminuria como marcador de riesgo cardiovascular, en la progresión natural de la diabetes mellitus tipo 2 y el beneficio que tiene la detección temprana y el tratamiento constituyen barreras para el rastreo de microalbuminuria. Se debería enfatizar el conocimiento y en el cumplimiento de esta práctica ofreciendo métodos no complejos y accesibles para la detección de microalbuminuria en orina. (4-6, 8, 11-13)

La microalbuminuria es un indicador temprano de lesión endotelial y constituye un factor de riesgo para morbilidad y mortalidad cardiovascular en pacientes con diabetes. Los beneficios del rastreo temprano asociados a un tratamiento anticipado son múltiples. (4)

La enfermedad arterial periférica la cual es causada por una oclusión aterosclerótica de las arterias de las piernas y es una importante manifestación de la aterosclerosis sistémica. Los pacientes con enfermedad arterial periférica en ausencia de historia de infarto agudo al

miocardio o de enfermedad vascular cerebral tienen casi el doble de riesgo de muerte por causas cardiovasculares que aquellos pacientes que tienen historia de enfermedad coronaria o cerebrovascular. (12)

Los pacientes con isquemia severa de la pierna tienen un bajo valor del índice brazo-tobillo. (17)

Dentro de los riesgos mayores para enfermedad arterial periférica son la edad (>40 años), tabaquismo, y diabetes mellitus. La hiperlipidemias, hipertensión y la hiperhomocistinemia también son factores de riesgo importantes.

Se ha examinado el rol de un alto índice brazo-tobillo y la mortalidad relacionado con la diabetes y afectación de los vasos sanguíneos. Existen condiciones que pueden causar un aumento del índice brazo-tobillo, es común en diabetes y es asociado con un aumento del riesgo de mortalidad

La medición del ITB se realizó mediante un aparato automatizado, que incorpora esfigmomanómetro y Doppler bidireccional con sonda de 8 MHz, siguiendo estrictamente el procedimiento considerado de elección en la actualidad, después de que el paciente estuviera 5 min. en posición de decúbito supino, se midió la presión arterial sistólica de ambos brazos y se seleccionó para el cálculo del ITB (denominador) el valor más alto. Posteriormente se midió en cada pierna la presión arterial sistólica de la tibial posterior y de la pedia, tomando como referencia para el cálculo del ITB individual de cada pierna (numerador) el valor más alto (ya fuese la pedia o la tibial). Se registró el ITB tanto de la pierna izquierda como de la derecha, considerándose, con fines de valoración del riesgo cardiovascular global del paciente, el valor más bajo de los 2 lados. Se definió un ITB como bajo cuando su cifra era $< 0,9$. Teniendo en cuenta la posible relación de un ITB elevado ($> 1,4$) con una arteria de pared rígida, incompresible, afectada de arteriosclerosis, cuya presencia se ha asociado con un peor pronóstico, los valores de ITB $> 1,4$ también fueron evaluados como anormales. Por tanto, se establecieron las siguientes categorías de ITB: a) bajo, $< 0,9$; b) normal, $0,9-1,4$; c) alto, $> 1,4$, y d) patológico, $< 0,9$ o $> 1,4$. (12, 17, 19)

El índice brazo-tobillo se a relacionado como factor de daño endotelial en pacientes diabéticos, hipertensos, con enfermedad periférica vascular entre otras, se considera como normal en 0.90 hasta 1.3.

Es interesante examinar el rol de un valor alto del índice brazo-tobillo y la mortalidad que deriva de la relación en las personas con diabetes y en general aquellas con afectación de

los vasos sanguíneos. Un índice brazo-tobillo alto también se asocia a una alta incidencia de albuminuria en pacientes diabéticos.

El índice brazo-tobillo y la microalbuminuria son marcadores no invasivos de daño endotelial, ambos son indicadores también de aumento de riesgo cardiovascular. (11, 13, 17, 19)

Planteamiento del problema

La diabetes sigue siendo un grave problema de salud en México, el diagnóstico tardío de la misma así como de sus complicaciones sigue siendo un reto para los médicos debido a que no se cuenta en la mayoría de nuestros hospitales con la infraestructura necesaria para su estudio. En nuestros hospitales no existe una cultura sobre la realización del índice brazo tobillo ni de la determinación de microalbuminuria en orina de 24hrs un tanto debido a la falta de experiencia de los médicos así como la falta de material para realizar dichas determinaciones. El daño endotelial que ocasiona la diabetes es debida a múltiples factores algunos de estos puede ser corregidos, otros evitados y algunos ya son irreversibles de ahí la necesidad de detectar el daño endotelial en las primeras etapas de su formación para tener un diagnóstico oportuno de estas situaciones que a fin de cuenta conlleva a un aumento de factores de riesgo cardiovascular y con esto a mayor riesgo de mortalidad de los pacientes con diabetes.

Pregunta de investigación

¿Existe correlación entre el índice tobillo-brazo y el grado de albuminuria en pacientes diabéticos normotensos con daño endotelial?

Justificación

En nuestra consulta una de las patologías que más vemos es la diabetes mellitus, desgraciadamente muchos de estos pacientes cuando llegan al consultorio ya se encuentran con algún nivel de daño renal secundaria a la diabetes propia, o bien ni sabemos en que momento inician con el daño ya que no hay una cultura sobre la realización de microalbuminuria de 24hrs en el primer contacto con el paciente, aunado a esto el desconocimiento del uso y de la forma de realizar el índice brazo-tobillo nos hace retrasarnos

en el diagnóstico oportuno de la lesión endotelial en diabéticos normotensos, La microalbuminuria es un indicador temprano de lesión endotelial y constituye un factor de riesgo para morbilidad y mortalidad cardiovascular en pacientes con diabetes, lo mismo el índice brazo-tobillo, ambos al ser marcadores de lesión endotelial por lo cual esperaríamos encontrarlos alterados en un paciente diabético que ya presente daño endotelial. Los beneficios del rastreo temprano asociados a un tratamiento anticipado son diversos y benéficos para los pacientes por lo que es importante detectar a estos pacientes, detectar la lesión renal y tratar de manera adecuada y oportuna.

Hipótesis

a) Nula (H0):

El índice brazo-tobillo no correlaciona con el grado de albuminuria en pacientes diabéticos normotensos.

b) Alternativa (H1):

El índice brazo-tobillo correlaciona con el grado de albuminuria en pacientes diabéticos normotensos.

Objetivos

a) General:

Determinar la correlación entre el índice brazo-tobillo y el grado de albuminuria en pacientes diabéticos normotensos.

b) Específicos:

- Determinar el índice brazo-tobillo
- Determinar el nivel de albuminuria de 24 horas
- Determinar la correlación entre el índice brazo-tobillo y el grado de albuminuria

- Estimar la asociación entre el índice brazo-tobillo <0.9 y la presencia de microalbuminuria

Material y métodos

c) Diseño o tipo de estudio:

Estudio transversal, analítico, prospectivo.

d) Definición de variables

NOMBRE DE LA VARIABLE	FUENTE	DEFINICIÓN		ESCALA DE MEDICIÓN	CALIFICACIÓN
		Conceptual	operativa		
Género	Evaluación clínica	Papel bio-psico-social que caracteriza a un individuo como hombre o mujer	La misma	Cualitativa nominal	masculino femenino
Edad	Interrogatorio directo	Tiempo (años) transcurridos desde el nacimiento hasta el momento actual	La misma	Cuantitativa discreta	Tiempo en años
INDICE DE MASA CORPORAL (IMC)	Cálculo derivado de la talla y peso del individuo	Resultado de dividir el peso (kg) entre el cuadrado de la talla (m)	La misma	Cuantitativa continua	Resultado del cálculo del IMC
INDICE TOBILLO / BRAZO (ITB)	Ultrasonido Doppler para determinar la T/A brazo-tobillo	Resultado de dividir la presión arterial sistólica de las extremidades inferiores entre la presión sistólica de las extremidades superiores de forma bilateral.	La misma	Cuantitativa continua	Resultado del cálculo del ITB
albuminuria	Análisis de laboratorio	Niveles de albúmina excretados en la orina en 24 hrs	La misma	Cuantitativa continua	Concentración de albúmina en orina de 24 hrs.

Selección de la muestra.

Criterios de inclusión

1. Edad ente 20 y 45 años
2. Presión arterial menor a 130 / 85

Criterios de no inclusión

1. Diagnóstico de insuficiencia renal crónica
2. Tratamiento previo con IECAS y/o ARA-II.

Criterios de interrupción

1. Solicitud del paciente de no continuar en el estudio

Criterios de exclusión o eliminación

1. Falta de información suficiente para el análisis adecuado
2. Albuminuria mayor a 3.5 gr en 24 hrs.

Tipo de muestreo

Pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus, normotensos, que acudieron y fueron captados durante la consulta de Medicina Interna del H.G. de Ticomán, SSDF.

Cálculo del tamaño de muestra

Fórmula para cálculo de tamaño de muestra en estudios transversales

$$n = \frac{(Z_{\alpha/2})^2 \cdot (p(1-p))}{d^2}$$

*Referencia 49
Mejía-Aranguré JA et al.
Bol Med Hosp Infant Mex 1995;52:381.*

donde:

n = cálculo del tamaño de muestra.

$Z_{\alpha/2}$ = valor Z del error alfa con una confianza de 95%, asignando a alfa = 0.05

p = prevalencia poblacional esperada para el evento en estudio (de acuerdo a reportes previos).

d = diferencia entre el valor de prevalencia poblacional esperada y el error aceptable.

Aplicación de la fórmula con datos propios

La prevalencia

Prevalencia del evento en estudio = 25%

Diferencia entre la prevalencia esperrada y el error aceptable = 13.4%

$$n = \frac{(1.96)^2 (0.25 (1-0.25))}{(0.134)^2} \quad n = \frac{0.7203}{0.0179} = 40.24$$

Procedimientos

PACIENTES. Pacientes diabéticos normotensos, captados durante la consulta de Medicina Interna del H.G. de Ticomán, SSDF.

PROCEDIMIENTOS. Durante la consulta se detectó a pacientes diabéticos, sin hipertensión arterial, y se les invitó a participar en el protocolo. Posterior a la firma del consentimiento de informado, se obtuvo las siguientes variables: peso, talla, índice de masa corporal, presión arterial e ITB. Se otorgó una cita al laboratorio para determinar la albuminuria de 24 hrs. Finalmente, se analizó los datos para estimar el grado de asociación y correlación de las variables.

Plan de análisis estadístico, modelo matemático que se aplicará

Para la descripción estadística de los resultados se utilizó media y desviación estándar. Para el análisis estadístico se utilizó chi cuadrada y T student de acuerdo al tipo de variable. La correlación se realizó mediante prueba de Pearson. La asociación se estimó mediante riesgo relativo, y se consideró una significancia estadística cuando $p \leq 0.05$.

Resultados

En el estudio se incluyó a 32 pacientes, divididos en un grupo de albuminuria < 0.3 mg/dl (n=13, 42%) y otro grupo con albuminuria \geq 0.3 (n=19, 58%), cuyas características demográficas se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Análisis Poblacional

VARIABLE & ♂ / ♀	Albuminuria < 0.3 mg/dl	Albuminuria \geq 0.3 mg/dl	p
Género (/)	5 / 8	4 / 15	0.49
Edad (años)	49.7 \pm 9.6	52.1 \pm 10.3	0.25
IMC (kg/m ²)	30.3 \pm 4.3	29.4 \pm 5.2	0.46
IBT	1.06 \pm 0.19	0.99 \pm 0.21	0.13

Resultados expresados como media \pm desviación estándar:

Análisis chi cuadrada y T student de acuerdo al tipo de variable

IMC = Índice de Masa Corporal; ITB = índice tobillo-brazo

La correlación general entre el ITB y albuminuria fue baja ($r=0.21$, IC95% -0.14-0.52, $p=0.12$); mientras que el subgrupo de pacientes con ITB < 0.9 presentó una correlación con cualquier grado de albuminuria de $r=-0.32\pm 0.11$; IC95% 0.027 a -0.6; $p=0.03$. Así mismo, la correlación del ITB con albuminuria a un punto de corte mayor a 0.3 gramos fue de $r= -0.45 \pm 0.11$; IC95% -0.015 a -0.76; $p=0.03$. El ITB <0.9 se asoció pobremente con albuminuria \geq 0.3 (RR=1.07 IC95% 0.56-2.0; $p=0.58$).

Discusión

La población de estudio se puede considerar homogénea, de acuerdo al análisis poblacional, ya que no hubo diferencia en las características basales de los pacientes con microalbuminuria o aquellos con albuminuria clínicamente significativa (>0.3 mg/dl).

En este estudio se encontró una correlación general pobre entre el ITB y el grado de albuminuria que guarda similitud a lo encontrado en otros estudios (19), pero al disponer de los datos y separar a los pacientes en diferentes grado de albuminuria se observaron algunas significancias estadísticas importantes. El análisis de población específica que muestra una correlación inversa del ITB en los pacientes con albuminuria mayor a 0.3 mg/dl, además los pacientes con $ITB < 0.9$ muestran correlación inversa con cualquier grado de albuminuria, sugiriendo que la población de pacientes con enfermedad vascular periférica muestran mayor el daño renal, cuando su historia natural ha sobrepasado la etapa inicial de microalbuminuria. Observamos que el índice brazo tobillo presento una correlación inversa con cualquier grado de albuminuria con una significancia estadística significativa lo que traduce que a mayores niveles de albuminuria el índice brazo-tobillo puede mantenerse normal, esto a su vez nos indica que ambas mediciones no necesariamente pueden estar presentes en el momento de estudiar a pacientes que sugieren presentar daño endotelial, también podemos deducir que a menor índice brazo tobillo el grado de albuminuria será mayor, dicha correlación indicaría que al mantener dicho índice podríamos proteger al riñón de presentar albuminuria. Inicialmente se intentó determinar la asociación del riesgo cardiovascular elevado, determinado mediante el $ITB < 0.9$, con la presencia de microalbuminuria. Sin embargo, esto resultó poco conveniente, ya que todos los pacientes diabéticos incluidos tenían algún grado de albuminuria, tanto micro- como clínicamente significativa, pero no encontramos pacientes sin algún grado de albuminuria. Por lo que decidimos elevar el punto de corte a 0.3 mg/dl, y conformar nuestros dos grupos de estudio como 1) microalbuminuria (<0.3 mg/dl) y 2) albuminuria clínicamente significativa (≥ 0.3 mg/dl). No encontramos asociación entre un IBT y la albuminuria clínicamente significativa, lo cual no está en acuerdo con otros estudios que han encontrado $ITB < 0.9$ asociado con insuficiencia renal (20). Una probable explicación es que en estos estudios la insuficiencia renal se evaluó como el antecedente diagnóstico obtenido del expediente clínico, y no por el grado de albuminuria, además de que estos pacientes no se incluyeron pacientes normotensos únicamente.

Conclusiones

El ITB no guarda buena correlación con el grado de microalbuminuria, por lo que no se recomienda como un marcador para evaluar la microalbuminuria en pacientes diabéticos, normotensos.

Sin embargo, el IBT guarda una correlación inversa significativa con albuminuria > 0.3 grs, lo que sugiere que los pacientes con función endotelial normal no progresan a macroalbuminuria.

Recomendaciones

Es recomendable hacer interpretaciones cuidadosas al utilizar el $ITB < 0.9$ como único marcador de riesgo cardiovascular elevado. Además se deben buscar otros marcadores que reflejen la disfunción endotelial y el daño renal incipiente que presentan los pacientes diabéticos con presión arterial normal.

Referencias bibliográficas

- 1.- Bruce A. Perkins, M.D, M.P.H. Linda H. Ficociello. Regression of Microalbuminuria in Type 1 diabetes. NEJM 2003;348:2285-2293
- 2.- Jobian K. Olijhoek , Yolanda van der Graaf, Jan-Dirk Banga, Ale Algra. The Metabolic Syndrome is associated with advanced vascular damage in patients with coronary heart disease, stroke, peripheral arterial disease or abdominal aortic aneurysm. Eur Heart J 2004;25: 342-348
- 3.- Eberhard Ritz, M.D. Albuminuria and Vascular Damage- the Vicious Twins. NEJM 2003; 348:2349-2352
- 4.- Angélique M.E. Spoelstra-de Man, MD, Catherine B. Brouwer, MD. Rapid Progression of Albumin Excretion is an Independent Predictor of Cardiovascular Mortality in Patients With Type 2 Diabetes and Microalbuminuria. American Diabetes Association 24: 2097-2101, 2001
- 5.- Nicholas Tentolouris, Andreas Stylianou, Evangelia Lourida, Despoina Perrea. High Postprandial triglyceridemia in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. Am Society for Biochemistry and Molecular Biology volumen 48, 218-225, January 2007.
- 6.- Maarten J. Postma, Cornelis Boersma and Ron T. Gansevoort Pharmacoeconomics in nephrology: considerations on cost-effectiveness of screening for albuminuria. Nephrology Dialysis Transplantation January 8, 2007
- 7.-Luis M. Ruilope, Julian Segura. Predictors of the Evolution of Microalbuminuria. American Heart Association 2006;48:832-833
- 8.- Piero Ruggenti, Annalisa Perna, Maria Ganeva, Impact of Blood Pressure Control and Angiotensin-converting Enzyme Inhibitor Therapy on New-Onset Microalbuminuria in Type 2 diabetes. American Society of Nephrology 17: 3732-3481, 2006
- 9.- Coen D.A. Stehouwer and Yvo M. Smulders. Microalbuminuria and Risk for Cardiovascular Disease: Analysis of Potential Mechanisms. American Society of Nephrology 17: 2106-2111, 2006
- 10.- Piero Ruggenti M.D, Anna Fassi, M.D Preventing Microalbuminuria in type 2 diabetes, NEJM volume 351:1941-1951 noviembre 4, 2004, numero 19
- 11.- Kerry J. Stewart, Ed.D., William R. Hiatt, M.D., Judith G. Regensteiner, Ph.D., Exercise Training for Claudication. NEJM volume 347: 1941-1951, December 12, 2002 number 24.

- 12.- Andrew J Makin, Andrew D Blann, Natali A. Y Chung. Assessment of endothelial damage in atherosclerotic vascular disease by quantification of circulating endothelial cells. *European Heart Journal* 2004 25(5): 371-376
- 13.- Andrew Moran, Walter Palmas; Thomas G. Pickering. Office and Ambulatory Blood Pressure Are Independently Associated With Albuminuria in Older Subjects With Type 2 Diabetes. *American Heart Association*. 2006; 47:955-961
- 14.- Gianpaolo Zerbini, Ricardo Bonfanti, Franco Meschi. Persistent Renal Hypertrophy and Faster Decline of Glomerular Filtration Rate Precede the Development of Microalbuminuria in Type 1 Diabetes. *American Diabetes Association* 55:2620-2625, 2006.
- 15.- Laurent Weekers, Beatrice Bouhanick, Samy Hadjadj. Modulation of the Renal Response to ACE Inhibition by ACE Insertion/Deletion Polymorphism During Hyperglycemia in Normotensive Normoalbuminuric Type 1 Diabetes Patients. *American Diabetes Association*. 54: 2961-2967, 2005
- 16.- Helaine E. Resnick, PhD, MPH, Robert S. Lindsay, MB, PhD; Mary McGrae McDermott. Relationship of High and Low Ankle Brachial Index to All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality the Strong Heart Study. 2004: 109: 733-739
- 17.- Empar Lurbe, M.D, Josep Redon, M.D., Ajit Kesani. M.D. Increase in Nocturnal Blood Pressure and Progression to Microalbuminuria in Type 1 Diabetes. *NEJM* volume 347:797-805 september 12, 2002 Number 11
- 18.- Alastair J.J. Wood, M.D. Medical Treatment of Peripheral Arterial Disease and Claudication. *NEJM* volume 344: 21: 1621, mayo 24, 2001
- 19.- Chou CK, Weng SW, Chang HW, Chen CY, Su SC, Liu RT. Analysis of traditional and nontraditional risk factors for peripheral arterial disease in elderly type 2 diabetic patients in Taiwan. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008 Sep;81(3):331-7.)
- 20.- Mostaza JM, Suarez C, Manzano L, Cairols M, López-Fernández F, Aguilar I, Diz Lois F, Sampedro JL, Sánchez-Huelva H, Sanchez-Zamorano MA; Merito Study Group. Sub-clinical vascular disease in type 2 diabetic subjects: relationship with chronic complications of diabetes and the presence of cardiovascular disease risk factors. *Eur J Intern Med*. 2008 Jun;19(4):255-60

ANEXOS

Cronograma de actividades

ACTIVIDADES	2007	2008	2009	2010
Datos del expediente clínico Toma de muestras y biopsia	X	X		
Determinación de marcadores séricos		X		
Análisis de las biopsias hepáticas			X	
Análisis de concordancia			X	X
Preparación del trabajo para tesis / publicación				X

Carta de consentimiento informado

A quien corresponda.

México D. F., a

Día		Mes		Año	

Yo _____ acepto libre y voluntariamente participar en el estudio: **“correlación entre el índice brazo-tobillo y albuminuria en pacientes diabéticos normotensos con daño endotelial”**, que se realiza en esta institución y cuyos objetivos consisten en determinar la asociación entre el índice brazo-tobillo <0.9 y la presencia de microalbuminuria en pacientes diabéticos normotensos .

Estoy consciente de que los procedimientos, pruebas y tratamientos para lograr los objetivos mencionados consisten en medición del índice tobillo-brazo el cual se llevara a cabo mediante un ultrasonido Doppler y la determinación de microalbuminuria en orina de 24hrs y que ninguno de los dos procedimientos causa riesgo alguno a mi persona.

Entiendo que del presente estudio se derivarán los siguientes beneficios: determinar la asociación entre el índice brazo-tobillo <0.9 y la presencia de microalbuminuria en pacientes diabéticos normotensos . Esto significa importantes aplicaciones para detectar daño endotelial en pacientes con diabetes con la finalidad de detectar riesgos cardiovasculares oportunos sin riesgos para las personas, a bajo costo y con resultados rápidos.

Es de mi conocimiento que seré libre de retirarme de la presente investigación en el momento que yo así lo desee. También que puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos y beneficios de mi participación en este estudio.

Así mismo, cualquier trastorno temporalmente relacionado con esta investigación podré consultarlo con el Médico Tratante en turno, ó con los Médicos Investigadores responsable.

En caso de que decidiera retirarme, la atención que como paciente recibo en esta institución no se verá afectada.

Nombre.		Firma.
(En caso necesario, datos del padre, tutor o representante legal)		
Domicilio.	Teléfono	

Nombre y firma del testigo.		Firma.
Domicilio.	Teléfono	

Nombre y firma del testigo.		Firma.
Domicilio.	Teléfono	