



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO



SECRETARIA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MEXICO
DIRECCION DE FORMACIÓN, ACTUALIZACIÓN MÉDICA E INVESTIGACIÓN

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN
MEDICINA INTERNA

“TRANSFERRINA URINARIA COMO MARCADOR DE DISFUNCIÓN ENDOTELIAL TEMPRANA EN PACIENTES
CON DIABETES TIPO 2 SIN NEFROPATÍA.”

TRABAJO DE INVESTIGACION: CLÍNICA

PRESENTADO POR: JOSÉ JUAN SÁNCHEZ HIDALGO

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:

MEDICINA INTERNA

DIRECTOR(ES) DE TESIS:

DR. JOSÉ JUAN LOZANO NUEVO

DR. VICTOR HUGO GARCÍA LÓPEZ

DR. ALBERTO FRANCISCO RUBIO GUERRA

DR. JUAN ANTONIO SUÁREZ CUENCA

CIUDAD DE MÉXICO

-2021-



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DIRECTORES DE TESIS

Vo. Bo.

Dr. José Juan Lozano Nuevo
Profesor titular del curso de especialización en Medicina Interna: Hospital General Ticomán

Vo. Bo.

Dr. Juan Antonio Suárez Cuenca
Profesor asociado al curso de especialización en Medicina Interna: Hospital General Ticomán

Vo. Bo.

Dr. Víctor Hugo García López
Jefe de servicio Medicina Interna: Hospital General Tláhuac

Vo. Bo.

Dr. Alberto Francisco Rubio Guerra
Coordinador de enseñanza: Hospital General Ticomán

AGRADECIMIENTOS

Juan Antonio Suárez-Cuenca, José Juan Sánchez-Hidalgo, Silvia Nayeli Martínez-Vázquez, José Juan Lozano-Nuevo, Martha Elena Rodea-Rubio, Enrique González-Hernández, Jose Antonio Canela-Mayoral, Eduardo Murillo-Heredia, Eduardo Vera-Gómez, Alejandro Hernández-Patricio, Carlos Alemán, Gabriela Alexandra Domínguez-Pérez

Unidad de investigación médica Hospital 20 de Noviembre ISSSTE

ÍNDICE

Abstract.....	1
Introducción.....	2
Planteamiento del problema.....	3
Propósito de la investigación.....	3
Hipótesis.....	3
Objetivos	
Objetivo general.....	3
Objetivos específicos.....	3
Metodología	
Criterios de inclusión.....	4
Criterios de exclusión.....	4
Criterios de eliminación.....	5
Calculo de la n muestral.....	5
Metodología para la obtención y recolección de datos.....	7
Resultados.....	8

Tabla 1. Características basales de la población.....	8
Tabla 2. Factores de riesgo asociados a disfunción endotelial (FMD <11%).....	9
Tabla 3. Factores de riesgo asociados a disfunción endotelial (CIMT >0.7mm).....	10
Tabla 4. Correlación entre factores de riesgo y marcadores de disfunción endotelial (FMD).....	12
Tabla 5. Correlación entre factores de riesgo y marcadores de disfunción endotelial (CIMT).....	12
Gráfico 1. Correlaciones entre mediciones ultrasonográficas, y muestras urinarias y séricas.....	15
Discusión.....	16
Conclusión.....	17
Anexos.....	19
Bibliografía.....	21

Abstract:

Introducción: Además de la albúmina, se sabe que existen otros tipos de proteínas que se eliminan de manera anormal durante los estadios tempranos de la nefropatía diabética. Una de ellas es la transferrina, la cual tiene un peso molecular equiparable al de la albumina; sin embargo, tiene un punto isoeléctrico más alto. Basados en esta observación, algunos estudios se han realizado para evaluar la asociación entre transferrina urinaria y microalbuminuria en las recolecciones de orina de 24 horas; aunque, no hay estudios para evaluar la correlación entre el daño endotelial y la transferrina urinaria en muestras de orina aleatorias en pacientes con diabetes tipo 2.

Objetivo: Se realizó un estudio de casos y controles para evaluar las correlaciones entre la disfunción endotelial temprana y la transferrina urinaria en muestra aleatoria de pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 2 sin nefropatía.

Material y métodos: Los pacientes se ingresaron al estudio de dos sitios en la Ciudad de México: el Hospital General Ticomán para evaluar a los pacientes controles, y de la Clínica Especializada para el Manejo de la Diabetes Dr. Manuel González Rivera para los casos. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado para entrar al estudio. El objetivo primario fue determinar la correlación entre transferrina urinaria con lesión endotelial en pacientes sin albuminuria ni nefropatía. Se evaluó la disfunción endotelial mediante valores ultrasonográficos previamente validados del grosor de la media carotídea, así como dilatación mediada por flujo, en conjunto con el índice brazo-tobillo. Para cada grupo se asignaron un total de 30 pacientes, previamente calculando la n muestral para significancia estadística. Se realizó la determinación de biomarcadores séricos como hemoglobina glucosilada, creatinina, colesterol, triglicéridos, y todos los pacientes se evaluaron para albuminuria e infección urinaria por medio de tiras reactivas urinarias.

Resultados: El grupo de pacientes con diabetes tipo 2 mostró tener una población más vieja, presentando mayor resistencia a la insulina y menores valores de transferrina urinaria. De la misma manera este grupo mostró riesgo subclínico aterogénico caracterizado por valores más bajos de FMD, así como valores más elevados de CIMT. Los factores de riesgo para un FMD y CIMT más bajos fueron el tiempo desde el diagnóstico de diabetes, la resistencia a insulina, dislipidemia y sexo masculino en la población general. HbA1c y el tiempo de evolución de diabetes correlacionó con FMD y CIMT, sin embargo, la transferrina urinaria fue la única que correlacionó con los valores más elevados de CIMT en el grupo de pacientes con diabetes tipo 2.

Conclusión: La transferrina urinaria en muestra aleatoria tiene una buena correlación con la disfunción endotelial subclínica en pacientes con diabetes tipo 2, sin nefropatía y ésta puede ser usada para evaluar nefropatía temprana en pacientes sin albuminuria.

Introducción:

La enfermedad renal crónica es un síndrome que se define como alteraciones persistentes en la estructura, la función renal o ambas con implicaciones para la salud del individuo. La iniciativa de Resultados Mundiales para el Mejoramiento en la Enfermedad Renal (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*-KDIGO por sus siglas en inglés), clasifica a un individuo de tener enfermedad renal crónica (ERC-Anexo2) si estas anomalías en la estructura o función renal persisten por más de tres mesesⁱ.

En México, de acuerdo con los datos del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), no se tiene registro de prevalencia o defunción asociada a enfermedad renal, o complicaciones de su manejo y, hasta el 2016, solo se tienen registrados en la Ciudad de México a 10 235 defunciones asociadas a Diabetes mellitus desde los grupos etarios de 15 años hasta los 85 años o más. Esta asociación se realiza ya que los reportes del estudio de la Carga Global de Enfermedades indican que en los últimos 20 años se ha aumentado la población con ERC, para la cual, la diabetes ha sido el contribuyente más importanteⁱⁱ.

Dado que la ERC ha ido en aumento en nuestro país, y la principal causa de ésta se asocia a diabetes, se sugiere que las nuevas técnicas de diagnóstico así como los estudios de laboratorio para identificar a pacientes en riesgo o en estadios tempranos de nefropatía diabética ayudaría a emprender manejos preventivos para que los pacientes diabéticos retrasaran el desarrollo de nefropatía, y por consiguiente supondría una mejor calidad de vida al retrasar el inicio de terapias sustitutivas de la función renal.

En el desarrollo de la nefropatía diabética, la disfunción endotelial se considera un evento tempranoⁱⁱⁱ que es capaz de predecir el pronóstico clínico cardiovascular. Aunque la microalbuminuria está reconocida como el mejor marcador disponible de nefropatía diabética incipiente; en algunos existe disfunción endotelial que no se refleja en los niveles de albuminuria o incluso en sujetos con normo-albuminuria^{iv}.

Algunas otras proteínas además de la albumina pueden ser excretadas en cantidades anormales durante estadios tempranos de nefropatía diabética, un estado el cual se define por la ausencia de la excreción anormalmente incrementada de albúmina el cual, como se ha referido anteriormente es conocido como normo-albuminuria. La transferrina es muy similar a la albumina en peso molecular, sin embargo, ésta tiene un punto isoeléctrico más elevado. Basados en este hecho, de debe pensar de manera razonable que la excreción de transferrina puede preceder a la excreción de albumina en pacientes diabéticos.

La transferrina, es la principal proteína plasmática transportadora de hierro, esta consiste en una única cadena polipeptídica que contiene 679 residuos de aminoácidos y dos cadenas de glucano de tipo complejo unidas a N, que dan como resultado una masa molecular calculada 76.5 kDa. muy similar en peso, a la albúmina, pero más grande, con un radio molecular de 4.0 nm comparado con 3.6 nm de la albúmina. Cada molécula de transferrina (Tfr) posee dos sitios de unión para el hierro, el cual se une sólo en su forma oxidada (Fe^{3+}). Se sintetiza en el hígado y su nivel plasmático es regulado principalmente por hormonas esteroideas y la deficiencia nutricional de hierro que estimulan la síntesis de esta misma. Esta proteína es menos aniónica que la albumina y con un punto isoeléctrico más alto, una unidad; por lo tanto, se espera que sea filtrada más rápido a través de la barrera glomerular. Tiene una vida media de 8 a 10 días, se une al hierro y se encuentra en la plasma saturada por éste en una tercera parte.

Existen estudios que remarcan la correlación entre transferrinuria y albuminuria de 24 horas los cuales se han medido con respecto a la excreción de otro tipo de proteínas (alfa 1 microglobulina, beta 2 microglobulina, N acetil beta D-glucosaminidasa) como marcadores de disfunción tubular, los cuales han encontrado correlaciones positivas con $r=0.41$, $p<0.001$ para transferrinuria y microalbuminuria, así como $r=0.48$, $p<0.001$ para alfa 1 microglobulina y de la misma manera para n acetil beta D glucosaminidasa con $r=0.46$, $p<0.001$, concluyendo entonces que la transferrinuria puede ser un marcador incipiente de nefropatía^v.

Se ha encontrado esta misma relación en pacientes quienes se realizó biopsia renal para determinar recolección de transferrina urinaria y albuminuria, así como su correlación asociada a atrofia tubular, la cual puede afectar desde el 25% del espécimen biopsiado, hasta el 50% del mismo; encontrando niveles elevados de transferrina en muestras de 24 horas significativos en lesión micro tubular confirmada por biopsia^{vi}.

Planteamiento del problema:

Existen múltiples estudios que correlacionan de manera significativa la excreción de transferrina urinaria en muestras de 24 horas, así como alícuotas de muestra única que sugieren un daño glomerular temprano que podría preceder a la microalbuminuria en pacientes diabéticos, y en quienes por biopsia se ha identificado ya un daño tubular. Sin embargo, no se encuentra en la literatura correlación de transferrinuria en muestra única de orina con el desarrollo de lesión endotelial temprana, por lo que se decide el desarrollo del siguiente trabajo de investigación.

Propósito de la investigación:

El propósito de esta investigación es determinar si existe la presencia de transferrinuria en pacientes con diabetes mellitus que no presenten microalbuminuria ni nefropatía, y una vez corroborado, encontrar valores que se puedan correlacionar con daño endotelial medido por ultrasonido, para así poder determinar que la transferrinuria sea un marcador que preceda al desarrollo de microalbuminuria y de ser posible encontrar a los pacientes con mayor riesgo para evitar el inicio de nefropatía diabética. Esto realizado en pacientes del Hospital General de Ticomán, en conjunto con la Clínica Especializada en el manejo de la Diabetes Dr. Manuel González Rivera, en el periodo comprendido entre el 01 de septiembre del año 2019 y el 31 de enero del año 2020. Debido a esto se genera la siguiente pregunta de investigación:

¿Existirá una relación entre la existencia de transferrinuria en pacientes diabéticos sin nefropatía ni albuminuria, y la manifestación de lesión endotelial temprana medida por ultrasonido en este tipo de pacientes?

Generando las siguientes hipótesis de trabajo:

Hipótesis de causalidad: Si existe una lesión endotelial temprana en pacientes diabéticos sin nefropatía ni albuminuria, entonces se podrá observar algún nivel de transferrinuria en una muestra única de orina, por lo que se podrá determinar la presencia de nefropatía antes del desarrollo de la microalbuminuria en este tipo de pacientes.

Hipótesis nula (H_0): No existe relación entre la medición de transferrinuria en muestra única de orina y lesión endotelial temprana en pacientes diabéticos sin microalbuminuria ni nefropatía.

Hipótesis alterna (H_A): Existe una relación entre la medición de transferrinuria en muestra única de orina y lesión endotelial temprana en pacientes diabéticos sin microalbuminuria ni nefropatía.

Una vez determinada las hipótesis de trabajo, se realizaron los objetivos del estudio siendo los siguientes:

Objetivos:

Objetivo general: Determinar la correlación entre existencia de transferrinuria en muestra única de orina y lesión endotelial temprana medida por ultrasonido, en pacientes con diabetes mellitus que no presenten nefropatía ni microalbuminuria.

Objetivos específicos:

Objetivos específicos

Determinar la medición de transferrinuria en muestra única de orina de pacientes con diabetes sin nefropatía ni microalbuminuria.

Determinar los valores de transferrina sérica en este tipo de pacientes y sus controles.

Evaluar la función endotelial mediante la medición ultrasonográfica de la dilatación mediada por flujo (FMD: *Flow mediated dilation*).

Evaluar la función endotelial mediante la medición ultrasonográfica del grosor de la túnica media carotídea (CMT: *Carotid medial thickness*) como marcador de riesgo cardiovascular y lesión endotelial.

Determinar los valores de índice brazo tobillo (ITB) para el análisis de lesión endotelial.

Correlacionar los valores de transferrinuria, transferrina sérica, ITB, CMT y FMD entre los casos y controles

Generar la asociación entre los diferentes factores de riesgo para los pacientes con diabetes sin nefropatía para así poder evaluar sus correlaciones correspondientes posteriores.

Generar razones de momios y riesgo relativo de estos factores de riesgo asociados.

Metodología:

Se realizó un diseño de casos y controles (tipo analítico, no experimental, transversal y prospectivo). Se determinó la muestra de individuos definidos como casos a los pacientes quienes se encontraban ya con diagnóstico de diabetes mellitus quienes no se encontrarán con nefropatía o microalbuminuria; asimismo, se determinó a los individuos definidos como controles aquellos pacientes quienes se encontraban sin diagnóstico de diabetes corroborado con determinación de hemoglobina glucosilada (HbA1c) y quienes no tuvieran antecedentes de enfermedad renal. De estos grupos, los pacientes quienes cumplieran con los siguientes criterios de inclusión, exclusión y eliminación formaron parte del estudio:

Criterios de inclusión

Casos:

- Pacientes con diagnóstico de diabetes
- Que no tuvieran enfermedad renal crónica o aguda (medido por creatinina sérica)
- Sin diagnóstico previo de nefropatía
- Sin presencia de lesión endotelial (medida por microalbuminuria)
- Que contaran con consentimiento informado

Controles:

- Pacientes sin diagnóstico de diabetes (corroborado por HbA1c)
- Que no tuvieran enfermedad renal crónica o aguda (medido por creatinina sérica) de cualquier etiología
- Sin presencia de lesión endotelial (medida por microalbuminuria)
- Sin antecedentes de enfermedades glomerulares
- Que contaran con consentimiento informado

Criterios de exclusión

- Pacientes sin diagnóstico de diabetes (para los casos, corroborado por HbA1c)
- Que no tuvieran enfermedad renal crónica o aguda (medido por creatinina sérica) de cualquier etiología

- Sin presencia de lesión endotelial (medida por ITB o microalbuminuria)
- Sin antecedentes de enfermedades glomerulares
- Que contaran con consentimiento informado

Criterios de eliminación

- Quienes no autorizaron su ingreso al estudio.
- Pacientes que se encuentren con tira reactiva al momento del urinalisis con leucocitos o nitritos positivos al momento del estudio.
- Quienes presenten albumina positiva en tira reactiva urinaria.

Calculo de la *n* muestral

Se realizó determinación de muestreo probabilístico, para ajustar a la estadística inferencial que se requiere para el tipo de casos y controles ya que se realizaron dos grupos y se comparó la situación basal al inicio del estudio con el mismo paciente y su control pareado en muestras únicas, al cumplir con los criterios de inclusión al estudio, por conglomerados de las dos unidades de trabajo hospitalario.

Se realizó el cálculo de la muestra de acuerdo con la siguiente fórmula para poder ajustar el tamaño de la población para obtener resultados estadísticamente significativos (*Cálculo de tamaño de la muestra^{vii}*):

Con una población infinita, estimada con base en una proporción

$$n = Z_a^2 p(1-p) / d^2$$

Donde:

n = tamaño de la muestra

Z_a^2 = nivel de confianza 1.96 (con seguridad del 95%)

p = proporción de elementos que poseen la característica de interés (36.8% por estudio previo encontrando incidencia de microalbuminuria y transferrinuria en pacientes con diabetes y nefropatía por biopsia^{viii}).

q = 1-p (1-0.05 = 0.95) o probabilidad de fracaso

d = error máximo tolerable (también conocido como precisión o “d”) tomando 20%

Entonces.

$$n = (1.96)^2(0.368) (1-0.368) / 0.20^2$$

$$n = (3.8416) (0.2325) / 0.04$$

$$n = 0.8934/0.04$$

$$n = 22.3365$$

$$n = 23 \text{ pacientes}$$

Para cada grupo se asignaron 30 pacientes: tanto en el grupo de casos como de controles se determinó las mediciones séricas de HbA1c, creatinina, realización ultrasonográfica de CMT y FMD, así como tira reactiva de orina para microalbuminuria y determinación de infección de vías urinarias. Para el grupo de casos, se tomó también en cuenta el tipo de tratamiento para diabetes, y para el grupo control el tipo de tratamiento si presentaran alguna otra enfermedad no asociada a microalbuminuria o a enfermedad renal, usando los criterios de inclusión, exclusión y eliminación ya mencionados para garantizar la ejecución de la

intervención basados también en la declaración de Helsinki y al principio general de no maleficencia como sigue:

La Declaración debe ser considerada como un todo y un párrafo debe ser aplicado con consideración de todos los otros párrafos pertinentes. 2. Conforme al mandato de la AMM, la Declaración está destinada principalmente a los médicos. La AMM insta a otros involucrados en la investigación médica en seres humanos a adoptar estos principios. Principios generales 3. La Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial vincula al médico con la fórmula "velar solícitamente y ante todo por la salud de mi paciente", y el Código Internacional de Ética Médica afirma que: "El médico debe considerar lo mejor para el paciente cuando preste atención médica". 4. El deber del médico es promover y velar por la salud, bienestar y derechos de los pacientes, incluidos los que participan en investigación médica. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber. 5. El progreso de la medicina se basa en la investigación que, en último término, debe incluir estudios en seres humanos. 6. El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas (métodos, procedimientos y tratamientos). Incluso, las mejores intervenciones probadas deben ser evaluadas continuamente a través de la investigación para que sean seguras, eficaces, efectivas, accesibles y de calidad. 7. La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover y asegurar el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales. 8. Aunque el objetivo principal de la investigación médica es generar nuevos conocimientos, este objetivo nunca debe tener primacía sobre los derechos y los intereses de la persona que participa en la investigación. 9. En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en investigación. La responsabilidad de la protección de las personas que toman parte en la investigación debe recaer siempre en un médico u otro profesional de la salud y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento. 10. Los médicos deben considerar las normas y estándares éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que las normas y estándares internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico nacional o internacional disminuya o elimine cualquiera medida de protección para las personas que participan en la investigación establecida en esta Declaración. 11. La investigación médica debe realizarse de manera que reduzca al mínimo el posible daño al medio ambiente. 12. La investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas con la educación, formación y calificaciones científicas y éticas apropiadas. La investigación en pacientes o voluntarios sanos necesita la supervisión de un médico u otro profesional de la salud competente y calificado apropiadamente. 13. Los grupos que están subrepresentados en la investigación médica deben tener un acceso apropiado a la participación en la investigación. 14. El médico que combina la investigación médica con la atención médica debe involucrar a sus pacientes en la investigación sólo en la medida en que esto acredite un justificado valor potencial preventivo, diagnóstico o terapéutico y si el médico tiene buenas razones para creer que la participación en el estudio no afectará de manera adversa la salud de los pacientes que toman parte en la investigación. 15. Se debe asegurar compensación y tratamiento apropiados para las personas que son dañadas durante su participación en la investigación^{ix}

Se realizó el análisis estadístico usando el programa estadístico IBM SPSS *Statistics* en su versión 25.1 así como GraphPad Prism 8.2.1 (441). De manera inicial, se realizó un análisis descriptivo determinando normalidad con prueba de Shapiro Wilk o Kolmogorov Smirnov, dependiendo de variables para poder aplicar medidas de tendencia central en las variables poblacionales y poder determinar el uso de medianas o porcentajes como fuera el caso una vez ajustadas a la normalidad, y para poder parear ambos grupos. Posteriormente se compararon variables categóricas usando tablas de contingencia y con la prueba exacta

de Fisher y de esta manera poder realizar la asociación entre los factores de riesgo y las mediciones ultrasonográficas CMT y FMD, así como de ITB para determinar lesión endotelial y su razón de momios, de esta manera se evaluaron posteriormente la sensibilidad, especificidad, valores predictivos y razón de verosimilitud para asociar la lesión endotelial a los valores de los estudios ultrasonográficos realizados, y para posteriormente correlacionar los valores de estos al de transferrinuria, utilizando una significancia estadística con un valor de $p < 0.05$.

Metodología para obtención y recolección de datos

El proceso de recopilación de datos fue supervisado de manera estricta, para asegurar que se siguieran y cumplieran los criterios de inclusión y exclusión, se asegurara que cada paciente incluido fuera candidato a toma de muestras sérica, previa inclusión a través de muestra urinaria y de esta manera evitar puncionar pacientes que fuesen excluidos posterior a un resultado no valido de las muestras urinarias. Este proceso se describe de manera global como sigue: Una vez aseguradas las muestras urinarias, y quienes cumplían criterios de inclusión, se realizaba el interrogatorio para la toma de datos de las variables sociales y clínicas, y al termino de dicho interrogatorio se realizaba la toma de muestras séricas para química sanguínea y hemoglobina glucosilada (HbA1c), toma de signos vitales, realización de ultrasonido, determinación de ITB y al termino se egresaba al paciente.

Para la toma de muestra urinaria: Previo a la recolección de datos, se realizó toma de muestra única de orina, para poder determinar si presentaba infección urinaria asintomática, o se encontraba con leucocitos o nitritos urinarios, ya que dentro de los criterios de exclusión y para el procesamiento de transferrinuria, esto podría alterar los resultados. Se tomo las muestras de los pacientes y estas fueron llevadas al laboratorio clínico para determinación de estos valores por tira reactiva de urinalisis, los cuales fueron realizados por el investigador y/o por personal calificado de acuerdo con el siguiente procedimiento: Previo asepsia del lugar de trabajo, y protección personal con guantes estériles y cubrebocas, se procedía a introducir en cada muestra de orina, una tira reactiva de medición de valores por colorimetría, la cual se leía posterior a 60 segundos de exposición a la orina para nitritos y proteínas, y a 120 segundos para leucocitos, una vez tomados los datos, se desechaba la tira, y se procedía a conservar la muestra de orina en refrigeración a 4° para su traslado y procesamiento de transferrinuria. Aquellas muestras de pacientes quienes presentaban proteinuria, leucocituria o nitritos eran excluidas del estudio y desechadas dentro del laboratorio clínico de cada unidad.

Para el interrogatorio: Se realizo la recolección de los datos de las variables sociales y clínicas mediante interrogatorio dirigido al paciente. Se informo de manera completa de tipo de estudio al cual se incluyó al paciente y se extendió consentimiento informado (Anexo 1). Se realizo la obtención de datos generales por medio de un listado que incluía las variables de estudio, así como de los antecedentes del paciente y se realizo la colecta de estos por medio físico y en sistema electrónico por medio de programa de captura de información computacional, con respaldo en base de datos general por internet o en uso de discos de respaldo portátiles (USB, o disco duro).

Este interrogatorio se dirigió de manera directa: para los casos, se realizó en la Clínica Especializada en el manejo de la Diabetes en un consultorio asignado específicamente para el interrogatorio, para medición ultrasonográfica de CMT y FMD y para la toma de ITB; para los controles, el interrogatorio se dirigió en un consultorio asignado para la toma de los datos de los pacientes medición ultrasonográfica de CMT y FMD y para la toma de ITB.

Para la toma de muestras séricas: Para los casos la toma de muestra sérica se realizó por el equipo de laboratorio de la Clínica Especializada en el manejo de la Diabetes, por venopunción. En el caso de los controles, la toma de muestras se realizó por el investigador y/o por personal calificado asociado al servicio de Medicina Interna en el Hospital General Ticomán en el área de consulta externa. Una vez obtenidas, todas las muestras de los casos fueron trasladadas desde la Clínica Especializada, al laboratorio del Hospital General Ticomán para su procesamiento siendo conservadas durante su traslado a 4° C. Las muestras de los controles fueron procesadas de inmediato ya que se tomaban dentro del mismo Hospital.

Para la realización de medición ultrasonográfica (Anexo 3): Para ambos grupos se realizó la determinación ultrasonográfica de CMT y FMD, realizados ambos por el investigador, con previo adiestramiento del uso del ultrasonido portátil, como sigue:

Con el uso de un transductor portátil ultrasonográfico de 7.5mHz, con conexión inalámbrica tipo WiFi para equipo celular se realizaron las siguientes mediciones:

Grosor de la media carotídea CMT (*Carotid medial thickness*)^x: Se determino el grosor de la media, encontrando de manera ultrasonográfica a partir de la arteria carótida común, en plano transversal a nivel posterior, una vez encontrada se determinaba la medición en dos dimensiones de una imagen congelada del área entre dos líneas ecogénicas, correspondientes a la íntima y la adventicia, con su medición manual posterior en una escala milimétrica.

Dilatación reactiva mediada por flujo de arteria braquial-FMD (*Flow mediated dilation*)^{vi}: Con el paciente en sedestación o decúbito supino se toman imágenes en dos dimensiones con el ultrasonido aproximadamente a 5 cm de la fosa ante cubital tomando imagen basal en corte transversal y posteriormente se realizó prueba de estrés produciendo hiperemia reactiva, la cual se obtuvo al insuflar un baumanometro aneroide a 200 mmHg o 50 mmHg por arriba de la medición sistólica basal del paciente, durante 5 minutos, posicionando el baumanometro a nivel proximal de la extremidad, des insuflando el mismo y obteniendo la segunda medición 60 segundos posteriores a desinsuflar. Una vez obtenidos ambos valores, se tomaba una relación entre el primer valor y el segundo, obtenido mediante porcentaje de dilatación tanto positiva como negativa.

Medición de índice brazo tobillo: Se realizo la medición posterior a que el paciente estuviera en reposo por al menos 15 minutos, midiendo las presiones del tobillo a nivel de la arteria dorsal pedia y tibial posterior. Se realizó la medición con baumanometro aneroide, auscultando el primer ruido hasta que éste desapareció al insuflar el baumanometro, posteriormente se liberaba presión lentamente hasta auscultar de nuevo en la zona pedia tomándo la medición inicial sistólica, repitiendo el procedimiento en la pierna contralateral y de la misma manera en la zona braquial. Se determino el índice brazo tobillo al dividir la presión de tobillo entre la presión sistólica más elevada de la arteria braquial^{xii}.

Resultados

Dentro del periodo de estudio desde el 1° de septiembre del 2019 al 31 de enero del 2020, se evaluó un total de 60 pacientes. El grupo de casos constituido por pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 2 (n=30) y el grupo control (n=30) con pacientes sin diagnóstico de diabetes. Todos sin presentar enfermedad renal crónica, en quienes las características basales se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Características basales de la población de estudio

	t2DM (n=30)	No-t2DM (n=30)	Valor p
Edad (años)	56.7 (49.2, 64.2)	42.2 (30.7, 50.5)	0.01

Edad > 65a	6 (20.0%)	2 (6.7%)	0.01
Masculino	15 (50.0%)	10 (33.3%)	0.10
Peso (kg)	67.8 (54.3, 77.1)	70.5 (58.7, 84.2)	0.59
Talla (cm)	158.0 (150.0, 168.2)	161.6 (153.0, 168.5)	0.37
IMC (kg/m²)	26.7 (23.7, 28.5)	26.7 (23.3, 29.0)	0.90
Comorbilidades			
Hipertensión	0 (0)	2 (6.7%)	0.39
Dislipidemia	11 (36.7%)	16 (53.3%)	0.20
Química sanguínea			
Colesterol (mg/dL)	175.8 (150.5, 204.7)	175.1 (141.7, 203.7)	0.90
Triglicéridos (mg/dL)	146.9 (94.0, 153.0)	147.2 (94.0, 189.0)	0.90
Hb_{A1c} (%)	8.3 (6.4, 9.6)	N. A.	0.01
Historia de tabaquismo	13 (43.3%)	10 (33.3%)	0.41
Tiempo de diagnóstico de diabetes (años)	10.9 (5.0, 15.0)	N. A.	0.01
Complicaciones vasculares relacionadas a DM			
Ninguna	23 (76.7%)		
Retinopatía	1 (3.3%)	N. A.	0.01
Neuropatía	2 (6.7%)		
Combinada	4 (13.3%)		
Tratamiento farmacológico de DM			
MET	3 (10.0%)		
Insulina	2 (6.7%)		
Insulina + MET	9 (30.0%)		
Insulina + MET + Otro	7 (23.3%)	N. A.	0.01
MET + Otro	7 (23.3%)		
Insulina + Otro	2 (6.7%)		
Función renal			
Creatinina sérica	0.76 (0.67, 0.83)	0.75 (0.67, 0.81)	0.76
TFG (mL/min)	99.3 (74.6, 120.1)	118.06 (84.75, 146.65)	0.06
Transferrinuria (mg/ml)	15.3 (0.3-29.7)	19.3 (18.8-12.4)	0.04
Transferrinemia (mg/ml)	2.7 (0.16-0.165)	2.3 (0.3-2.2)	0.27
Transferrinuria/Transferrinemia	74.17 (0.00, 126.41)	49.52 (5.09, 68.7)	0.01
Índex			
Disfunción endotelial y aterogénesis			0.01
Valor FMD (%)	9.9 (3.2, 16.0)	19.5 (10.9, 26.2)	
Valor CIMT (mm)	1.19 (0.9, 1.3)	0.66 (0.5, 0.8)	0.01
Valor IBT	1.25 (1.14, 1.35)	1.19 (1.12, 1.26)	0.14

Los valores que se muestran fueron evaluados para determinar distribución paramétrica. Los datos se describen en números y porcentajes como n(%), así como mediana y rangos intercuartiles (q25, q75) dependiendo de la distribución de variables. IMC=Índice de masa corporal. MET=Metformina. FMD=Dilatación mediada por flujo. CIMT=Grosor de íntima carotídea media. IBT=Índice brazo-tobillo. T2DM=Diabetes tipo 2. TFG=Tasa de filtrado glomerular, medida por ecuación de Cockcroft-Gault. *La terapia incluida bajo la clasificación de "otra" incluye inhibidores de DPP-4, así como SLGT-2.

En comparación con los pacientes controles, el grupo de diabetes tipo 2 (t2DM) se caracterizó por ser una población más vieja (56.7 años IQR 49.2, 64.2), y se caracterizaban por presentar niveles más elevados de HbA1c 8.3% (IQR 6.4, 9.6), así como valores de transferrina urinaria más bajos 15.3mg/dl (IQR 0.3, 29.7). De la misma manera, los pacientes con t2DM mostraron mayor riesgo aterogénico caracterizado por valores de FMD más bajos 9.9% (IQR 3.2, 16.0) y de CIMT 1.19mm (IQR 0.9, 1.3) más elevados que el grupo de no diabetes (No-t2DM) con valores de FMD 19.5% (IQR 10.9, 26.2) y de CIMT 0.66mm (IQR 0.5, 0.8).

De acuerdo con el análisis estadístico, no se encontró diferencia significativa al comparar ambos grupos género masculino ($p=0.01$), peso ($p=0.59$), talla ($p=0.37$), índice de masa corporal ($p=0.9$), valores de colesterol y triglicéridos ($p=0.9$), valor de creatinina sérica ($p=0.76$), tasa de filtrado glomerular ($p=0.06$), ni con valores de transferrina sérica ($p=0.27$) ni con valores de índice brazo-tobillo ($p=0.14$) entre ambos grupos.

Tabla 2. Factores de riesgo asociados con disfunción endotelial (FMD<11%)

	n (%)	RM (IC 95%)	Valor p
Edad >65			
<i>Todos</i>	5 (8.3%)	1.7 (0.4-7.4)	0.42
<i>DMt2</i>	4 (6.6%)	0.7 (0.12-3.99)	0.69
<i>No-Diabetes</i>	1 (1.6%)	3.6 (0.19-67.6)	0.38
Género masculino			
<i>Todos</i>	12 (20%)	1.3 (0.4-3.9)	0.53
<i>DMt2</i>	10 (16.6%)	1.3 (0.3-5.91)	0.70
<i>No-Diabetes</i>	2 (3.3%)	0.7 (0.11-4.7)	0.70
Tabaquismo			
<i>Todos</i>	13 (21.6%)	2.4 (0.8-6.9)	0.11
<i>DMt2</i>	10 (16.6%)	2.9 (0.59-14.72)	0.18
<i>No-Diabetes</i>	3 (5%)	1.7 (0.3-9.7)	0.54
Hipertensión			
<i>Todos</i>	1 (1.6%)	1.3 (0.07-22.1)	0.84
<i>DMt2</i>	0	N.A.	--
<i>No-Diabetes</i>	1 (1.6%)	3.6 (0.19-67.6)	0.38
Dislipidemia (Frederickson tipo 3)			
<i>Todos</i>	3 (5%)	0.4 (0.1-1.7)	0.24
<i>DMt2</i>	2 (3.3%)	0.5 (0.06-4.4)	0.55
<i>No-Diabetes</i>	1 (1.6%)	0.4 (0.04-4.7)	0.52
Dislipidemia (Frederickson tipo 4)			
<i>Todos</i>	4 (6.6%)	1.3 (0.3-6.05)	0.68
<i>DMt2</i>	2 (3.3%)	1.1 (0.09-14.6)	0.90
<i>No-Diabetes</i>	2 (3.3%)	2.6 (0.3-20.5)	0.34
IMC>25			
<i>Todos</i>	18 (30%)	1.3 (0.4-4.1)	0.54
<i>DMt2</i>	13 (21.6%)	1.8 (0.3-8.3)	0.44
<i>No-Diabetes</i>	5 (8.3%)	1.3 (0.2-8.4)	0.76
Tiempo de evolución del diagnóstico de DM* (>5 años)			
<i>Todos</i>	19 (31.6%)	5.6 (1.8-17.4)	0.01
<i>DMt2 (>5 años)</i>	14 (23.3%)	0.2 (0.02-2.7)	0.27
<i>No-Diabetes</i>	0	N. A.	--
Hb_{A1c}>8.3%			
<i>Todos</i>	9 (15%)	3.07 (0.8-10.6)	0.07
<i>DMt2</i>	9 (15%)	1.08 (0.2-4.7)	0.90
<i>No-Diabetes</i>	0	N. A.	--
Transferrinuria			
<i>Todos</i>	11 ()	0.73 (0.26-2.05)	0.55
<i>DMt2</i>	9 ()	1.08 (0.24-4.7)	0.90
<i>No-Diabetes</i>	2 ()	0.36 (0.05-2.2)	0.28
Transferrinemia			

<i>Todos</i>	2 ()	0.32 (0.06-1.6)	0.18
<i>DMt2</i>	2 ()	1.1 (0.09-14.6)	0.90
<i>No-Diabetes</i>	0	N. A.	--

*Para la razón de momios calculada en el grupo total de pacientes, los valores se tomaron de los grupos que presentaban diagnóstico de diabetes y de no haber presentado dicho diagnóstico con valores iguales a 0 para el grupo de no diabetes. Para la razón de momios calculada en el grupo de diabetes tipo 2, el riesgo se calculó dependiendo si estos pacientes tenían más de 5 años con diagnóstico. RM=Razón de momios. IC=Intervalo de confianza al 95%. IMC= Índice de masa corporal

Tabla 3. Factores de riesgo asociados con disfunción endotelial (CIMT>0.7)

	N (%)	RM (IC 95%)	Valor p
Edad >65a			
<i>Todos</i>	6 (10%)	1.2 (0.2-5.7)	0.73
<i>DMt2</i>	6 (10%)	0.2 (0.01-5.03)	0.38
<i>No-Diabetes</i>	0	N. A.	--
Género masculino			
<i>Todos</i>	20 (33.3)	4.2 (1.2-13.8)	0.01
<i>DMt2</i>	14 (23.3%)	1 (0.05-17.6)	1
<i>No-Diabetes</i>	6 (10%)	8.5 (1.4-49.5)	0.01
Tabaquismo			
<i>Todos</i>	14 (23.3%)	0.9 (0.3-2.7)	0.9
<i>DMt2</i>	11 (18.3%)	N. A.	--
<i>No-Diabetes</i>	3 (5%)	1 (0.19-5.2)	1
Hipertensión			
<i>Todos</i>	2 (3.3%)	N. A. (0-INF)	--
<i>DMt2</i>	0 ()	N. A.	--
<i>No-Diabetes</i>	2 (3.3%)	N. A. (0-INF)	--
Dislipidemia (Frederickson tipo 3)			
<i>Todos</i>	6 (10%)	0.69 (0.18-2.6)	0.59
<i>DMt2</i>	4 (6.6%)	N. A. (0-INF)	--
<i>No-Diabetes</i>	2 (3.3%)	0.9 (0.14-5.9)	0.90
Dislipidemia (Frederickson tipo 4)			
<i>Todos</i>	2 (3.3%)	0.16 (0.03-0.88)	0.03
<i>DMt2</i>	2 (3.3%)	0.07 (0.003-1.7)	0.10
<i>No-Diabetes</i>	0	N. A.	--
IMC>25			
<i>Todos</i>	25 (41.6%)	1.3 (0.4-3.9)	0.59
<i>DMt2</i>	18 (30%)	1.8 (0.1-31.9)	0.68
<i>No-Diabetes</i>	7 (11.6%)	2.1 (0.3-13.04)	0.40
Tiempo de evolución del diagnóstico de DM* (>5 años)			
<i>Todos</i>	28 (46.6%)	32.6 (6.3-167.2)	0.001
<i>DMt2</i>	22 (36.6%)	N. A.	--
<i>No-Diabetes</i>	0	N. A.	--
Hb_{A1c}>8.3%			
<i>Todos</i>	12 (20%)	5.04 (1.01-25.09)	0.04
<i>DMt2</i>	12 (40%)	N. A.	--
<i>No-Diabetes</i>	0	N. A.	--
Transferrinuria			
<i>Todos</i>	16 ()	0.69 (0.24-1.98)	0.50
<i>DMt2</i>	13 ()	0.86 (0.04-15.2)	0.92

<i>No-Diabetes</i>	3 ()	0.45 (0.08-2.3)	0.34
Transferrinemia			
<i>Todos</i>	5 ()	0.74 (0.17-3.1)	0.68
<i>DMt2</i>	3 ()	N. A.	--
<i>No-Diabetes</i>	2 ()	1.2 (0.17-8.2)	0.84

*Para la razón de momios calculada en el grupo total de pacientes, los valores se tomaron de los grupos que presentaban diagnóstico de diabetes y de no haber presentado dicho diagnóstico con valores iguales a 0 para el grupo de no diabetes. Para la razón de momios calculada en el grupo de diabetes tipo 2, el riesgo se calculó dependiendo si estos pacientes tenían más de 5 años con diagnóstico. RM=Razón de momios. IC=Intervalo de confianza al 95%. IMC= Índice de masa corporal

Los factores de riesgo asociados con la progresión de aterogénesis, evaluada mediante valores elevados de CIMT fueron el género masculino, particularmente en pacientes del grupo de no-t2DM, hipertrigliceridemia, así como valores de HbA1c >8.3% (punto de corte valor medio) (tabla 3); mientras que el tiempo de evolución desde el diagnóstico de diabetes a los 5 años, así como los valores de HbA1c >8.3% se asociaron a disfunción endotelial, reflejado por los valores de FMD <11% (Tabla 2).

Tabla 4. Correlación entre factores de riesgo y marcadores de disfunción endotelial (FMD)

	Pearson	Valor p
FMD/HbA1c		
<i>Todos</i>	-0.26	0.04
<i>DMt2</i>	-0.07	0.71
<i>No-Diabetes</i>	-0.114	0.56
FMD/Tiempo de diagnóstico de DM*		
<i>Todos</i>	-0.17	0.18
<i>DMt2</i>	0.23	0.21
<i>No-Diabetes</i>	N. A.	---
FMD/IBT		
<i>Todos</i>	-0.16	0.22
<i>DMt2</i>	-0.15	0.41
<i>No-Diabetes</i>	-0.051	0.78
FMD/Colesterol		
<i>Todos</i>	0.11	0.37
<i>DMt2</i>	0.07	0.67
<i>No-Diabetes</i>	0.17	0.36
FMD/Triglicéridos		
<i>Todos</i>	-0.06	0.62
<i>DMt2</i>	0.03	0.86
<i>No-Diabetes</i>	-0.18	0.33
FMD/Transferrinuria		
<i>Todos</i>	0.013	0.92
<i>DMt2</i>	-0.014	0.94
<i>No-Diabetes</i>	-0.10	0.59
FMD/Transferrinemia		
<i>Todos</i>	-0.13	0.32

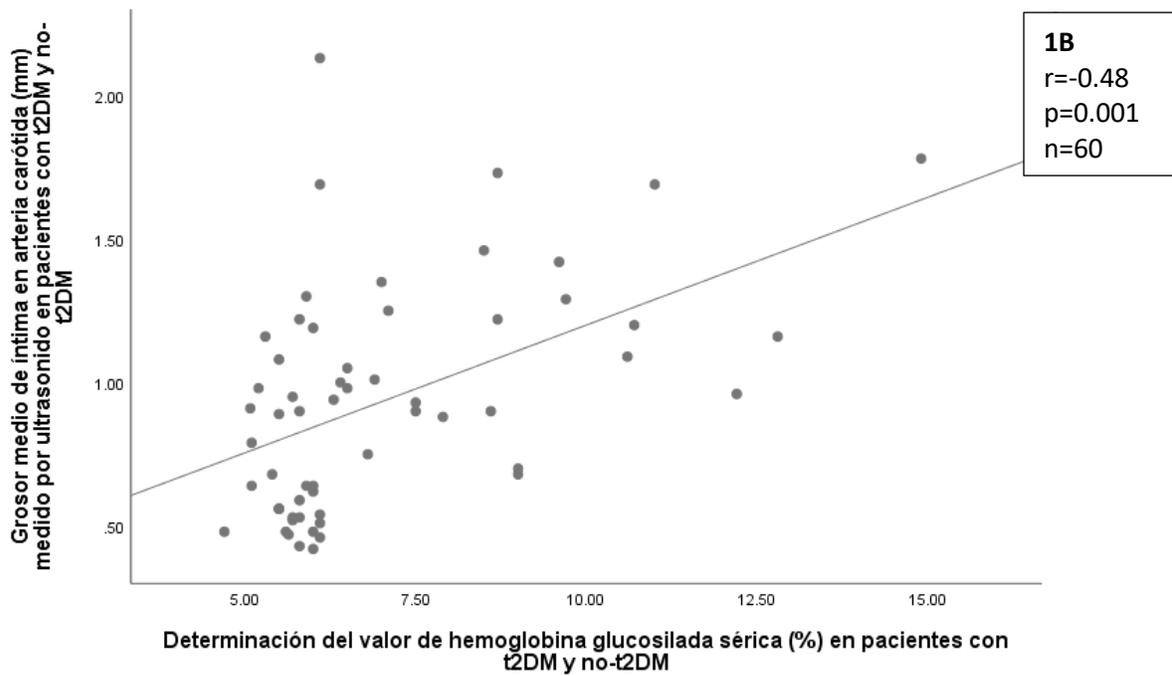
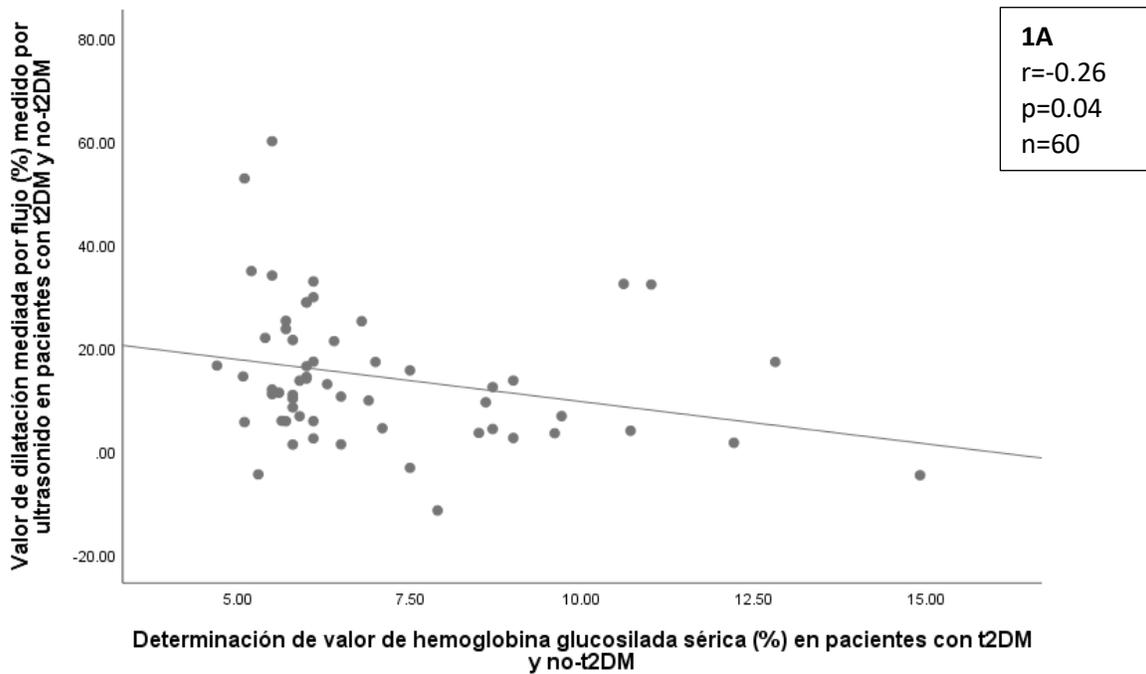
<i>Dm2</i>	-0.16	0.37
<i>No-Diabetes</i>	-0.10	0.57

*Para la correlación calculada en el grupo total, los valores se tomaron para los grupos de diabetes tipo 2 totales, para el grupo de no diabetes se tomaron los valores iguales a 0. Para la correlación calculada en el grupo de diabetes tipo 2, el valor se calculó dependiendo si el paciente tenía más de 5 años de diagnóstico de diabetes.

Tabla 5. Correlación entre factores de riesgo y marcadores de disfunción endotelial (CMT)

	Pearson	Valor p
CMT/HbA1c		
<i>Todos</i>	0.48	0.001
<i>Dm2</i>	0.14	0.44
<i>No-Diabetes</i>	-0.30	0.11
CMT/ Tiempo de diagnóstico de DM*		
<i>Todos</i>	0.48	0.001
<i>Dm2</i>	-0.02	0.9
<i>No-Diabetes</i>	N. A.	---
CMT/IBT		
<i>Todos</i>	-0.008	0.95
<i>Dm2</i>	-0.24	0.19
<i>No-Diabetes</i>	-0.10	0.59
CMT/Colesterol		
<i>Todos</i>	0.02	0.83
<i>Dm2</i>	0.20	0.28
<i>No-Diabetes</i>	-0.27	0.14
CMT/Triglicéridos		
<i>Todos</i>	-0.06	0.62
<i>Dm2</i>	-0.05	0.77
<i>No-Diabetes</i>	-0.16	0.39
CMT/Transferrinuria		
<i>Todos</i>	0.09	0.46
<i>Dm2</i>	0.37	0.04
<i>No-Diabetes</i>	0.11	0.55
CMT/Transferrinemia		
<i>Todos</i>	N.A.	--
<i>Dm2</i>	-0.05	0.79
<i>No-Diabetes</i>	0.04	0.79

*Para la correlación calculada en el grupo total, los valores se tomaron para los grupos de diabetes tipo 2 totales, para el grupo de no diabetes se tomaron los valores iguales a 0. Para la correlación calculada en el grupo de diabetes tipo 2, el valor se calculó dependiendo si el paciente tenía más de 5 años de diagnóstico de diabetes.



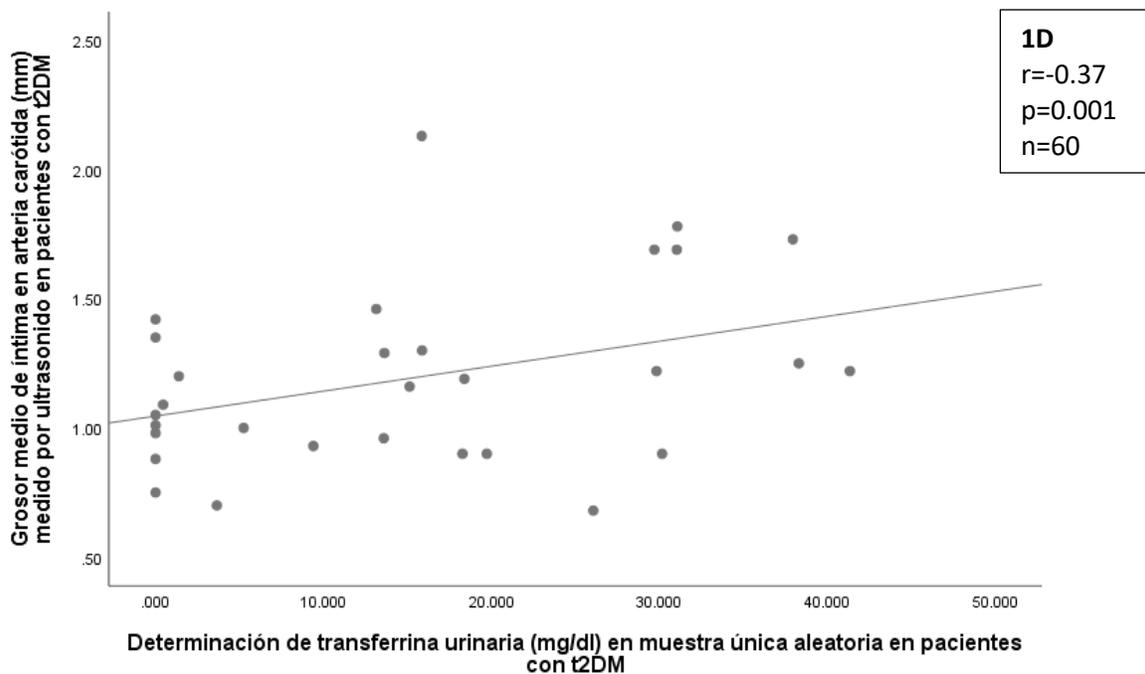
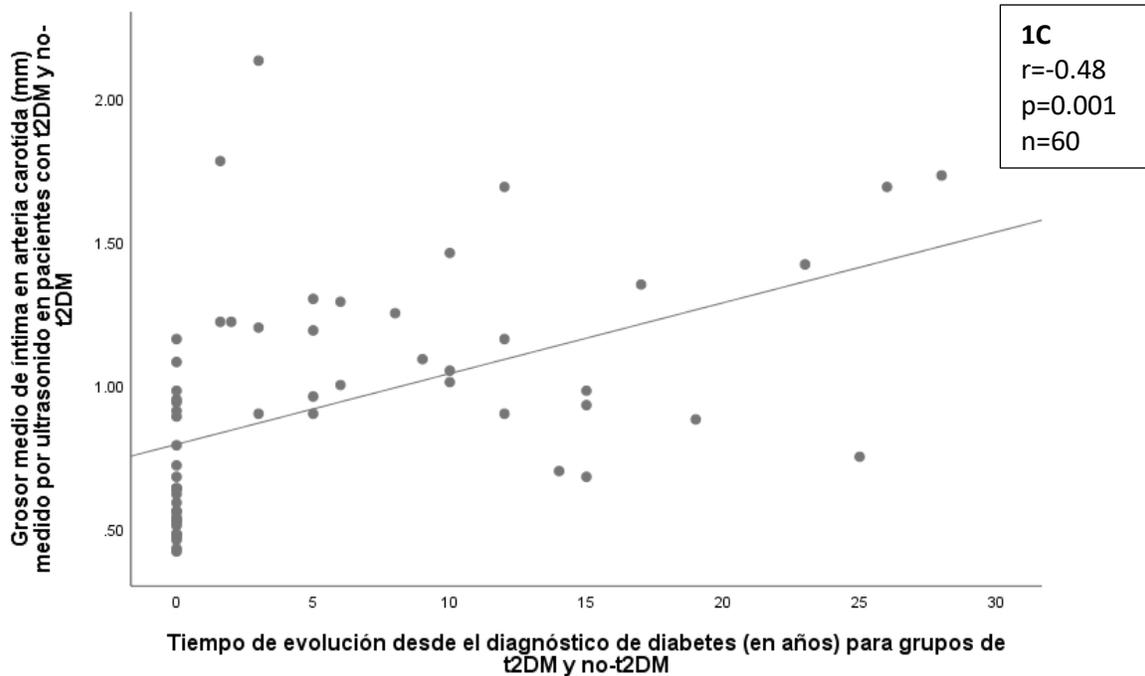


Grafico 1: Correlaciones entre mediciones ultrasonográficas, así como muestras urinarias y séricas. Panel 1A muestra la correlación entre hemoglobina glucosilada sérica, y los valores de FMD en el total del grupo de estudio. Panel 1B muestra la correlación entre hemoglobina glucosilada sérica y los valores de CIMT en el total del grupo de estudio. Panel 1C muestra la correlación entre el tiempo de evolución desde el diagnóstico de diabetes y el valor de CIMT en pacientes con t2DM. Panel 1D muestra la correlación entre los valores de transferrina urinaria en muestra aleatoria de orina y el valor de CIMT en el grupo de pacientes con t2DM. En la esquina superior derecha de cada imagen se muestra el factor de correlación (r), significancia estadística (valor de p) y el total de pacientes evaluados para cada correlación (n).

Una vez identificadas las asociaciones para cada uno de los factores de riesgo, se realizó la determinación de correlación por medio de Rho de Pearson para las variables de interés, encontrando al momento del análisis una correlación positiva entre el valor de HbA1c >8,3% ($r=0.48$, $p=0.001$, $n=60$, Gráfico 1B), el tiempo de evolución de diabetes por más de cinco años ($r=0.48$, $p=0.001$, $n=60$, Gráfico 1C), para el valor de riesgo del grosor de la íntima a nivel de carótida (CIMT), sin embargo este análisis incluyó al total de pacientes incluidos en el universo de estudio. De la misma manera se encontró una correlación negativa para el valor de HbA1c >8.3% y la medición de dilatación reactiva de la arteria braquial (FMD) siendo esta correlación para el total de pacientes ingresados en el estudio ($r=-0.26$, $p=0.04$, $n=60$, Gráfico 1A).

No obstante, se encontró una correlación positiva entre el valor de transferrina urinaria y el grosor de la íntima carotídea ($r=0.37$, $p=0.04$, $n=30$). en el grupo de pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 2 (gráfico 1D)

No se encontró correlación alguna en el resto de las variables para factores de riesgo evaluados mediante FMD para ITB, colesterol, triglicéridos, transferrina urinaria y transferrina sérica para ambos grupos (Tabla 4); de la misma manera no se encontró correlación en el resto de las variables evaluadas mediante CIMT para ITB, colesterol, triglicéridos ni transferrina sérica para ambos grupos (Tabla 5).

Discusión

La evaluación integral de un paciente con diagnóstico de diabetes en nuestro país usualmente no se logra de manera adecuada para prevenir las complicaciones asociadas a diabetes tipo 2, ya que muchas ocasiones encontramos a este tipo de pacientes en estadios más avanzados de la enfermedad o con un pobre control glucémico. Basados en las definiciones de KDOQI, el diagnóstico de nefropatía diabética se basa en una disminución de la tasa de filtrado glomerular, y un aumento de albuminuria^{xiii}. Sin embargo, existen muchas debilidades de la medición de albumina urinaria como marcador inicial de nefropatía diabética. Aun más importante, dentro de los pacientes con diabetes tipo 2 quienes desarrollan enfermedad renal con disminución de la tasa de filtrado glomerular, hay un aproximado de 30 a 45% de pacientes en quienes no se observa elevación de albuminuria.^{xiv} A pesar de estas observaciones continuamos evaluando a los pacientes cuando presentan descenso en su tasa de filtrado glomerular evaluados por creatinina sérica y cuando presentan datos incipientes de albuminuria, para lo cual, una vez encontrados estos hallazgos iniciamos manejo para prevenir la progresión de dicho daño, sin embargo, no iniciamos manejo para poder identificar a estos pacientes de alto riesgo. Un estudio de seguimiento a cinco años encontró que la transferrina urinaria, en comparación con Inmunoglobulina G y ceruloplasmina, tenían un valor predictivo positivo similar al de la albuminuria para predecir daño renal^{xv}, al observar pacientes que progresaban a daño renal en contra de quienes no progresaban.

La mayoría de estos estudios en donde se ha demostrado el uso de transferrina urinaria como marcador de daño endotelial, han asociado diferentes moléculas para el diagnóstico de nefropatía diabética, e inclusive en algunos de ellos se ha demostrado las correlaciones con base en lesiones histopatológicas o de la misma manera asociados a albuminuria, para poder determinar el valor de dicho marcador hacia el daño renal.

En un estudio de la Universidad de Shangdong, Zhang et al, observaron que se encuentra una correlación fuerte entre el valor de transferrina urinaria, comparado con el de otros biomarcadores (entre los que incluyeron IgG, NGAL y TNF-alfa) una vez ajustado por la razón albumina/creatinina urinaria ($p<0.001$)^{xvi}. Aunque en el análisis se incluyó cierto porcentaje de pacientes quienes ya tenían nefropatía diabética, establecida en sus grupos por años de evolución de esta. Este análisis incluyó pacientes con edad muy similar a la de nuestro estudio (rangos de 54 a 59 años $p=0.013$ vs 49.2 a 64.2 años $p=0.01$ respectivamente) y de la misma manera con valores de HbA1c equiparables a nuestro análisis, con un tiempo de evolución de diabetes muy similar al nuestro. Sin embargo, este nuestro estudio, no se documenta que los pacientes hayan presentado normo albuminuria, microalbuminuria y /o microalbuminuria, como en el estudio de

Zhang, por lo que, a pesar de que dicho análisis concluye una correlación alta para transferrina urinaria como marcador de nefropatía diabética incipiente, aun presenta pacientes quienes tenían ya un diagnóstico de nefropatía con albuminuria. Nuestro análisis muestra en comparación con aquellos que se han realizado previamente solo una correlación alta en pacientes quienes no presentan albuminuria, con modelos equiparables en relación a edad, género y valores de HbA1c, así como de tiempo de evolución de diabetes y sin ninguna otra comorbilidad que pueda alterar esta correlación.

De la misma manera algunos otros estudios que se han realizado como por ejemplo el realizado por Zylka et al, del Hospital de Distrito Clínico Numero 2, en Polonia, quienes muestran una asociación entre los valores de daño glomerular (cistatina sérica, IgG urinaria, y transferrina) así como de daño tubular (NGAL urinario, KIM-1 y uromodulina), usando una población equiparable a la nuestra^{xvii}. De esta manera se muestran algunos estudios en donde la mayoría de pacientes han demostrado tener una asociación y una correlación entre los niveles de transferrina urinaria y el daño glomerular asociado a nefropatía diabética sin embargo en la mayoría se han asociado a otras proteínas de lesión, así como a marcadores bioquímicos e histopatológicos de nefropatía diabética, sin embargo no se han correlacionado con determinaciones en pacientes sin nefropatía o sin albuminuria, como lo mostramos en nuestro estudio.

En este sentido, se han descrito marcadores de daño glomerular, los cuales incluyen a la transferrina, IgG, ceruloplasmina, colágeno tipo IV, Laminina, glucosaminoglicanos, lipocalina-tipo prostaglandina D sintetasa, fibronectina, podocalixina, factor de crecimiento endotelial vascular, cistatina C, o nefinina^{xviii}, para los cuales ya se han realizado estudios de comparación y dentro de los que nuestro análisis logra correlacionar de manera positiva a la transferrina urinaria como un marcador de lesión endotelial y glomerular. Mediante lo cual podríamos proponer como mecanismo de lesión directa al glomérulo para lo cual podría ser este de suma importancia para una medición sistemática en pacientes sin nefropatía y sin albuminuria.

De la misma manera, ya que la mayoría de estos análisis mostraron una muestra de pacientes muy similar a la nuestra en edad, género y niveles de HbA1c, a pesar de que en nuestro análisis no se logro parear a ambos grupos, no se encontró asociación significativa al momento de realizar el análisis estadístico entre la edad como factor de riesgo y alteración en las mediciones de CIMT y FMD, por lo que éste no se encuentra como un factor que pudiese alterar los resultados obtenidos. De la misma manera, al momento de evaluar los diferentes factores asociados a aterogénesis subclínica, en ambos grupos no se encontró diferencia significativa entre valores de colesterol y triglicéridos, para lo cual, la generación de una placa de ateroma a nivel carotídeo podría ser significativa. De acuerdo con nuestro análisis estadístico, no se encontraron diferencias en las medias de valores de dislipidemia, y los pacientes no se encontraban con alguna otra alteración que sugeriría lesión endotelial, por lo que esto sugiere que el análisis con respecto a transferrina urinaria significaría que éste puede ser un mejor marcador bioquímico para determinar lesión endotelial directa y a nivel glomerular una vez que los pacientes tengan un valor de CIMT >7mm medido por ultrasonido y de la misma manera asociado a los marcadores bioquímicos previamente mencionados.

Una de las limitaciones de nuestro estudio a pesar de haber calculado la muestra, resulta ser el numero de pacientes incluidos en la misma lo cual podría conllevar a un error tipo beta. De la misma manera otra limitación fue el determinar el grado de proteinuria por otro método además de tira reactiva, sin embargo, dado que el valor medible por tira reactiva es concordante con microalbuminuria se sugiere que el resultado para evaluar pacientes quienes no precisaban albuminuria podría adecuarse a nuestro análisis.

Una vez que encontramos la correlación entre transferrina urinaria y lesión endotelial, evaluado por CIMT, se realizó el índice transferrinuria/Transferrinemia para ambos grupos como parte del análisis posterior, encontrando un valor de media en el grupo de t2DM de 74.1 mg/mg (IQR 0.0, 126.4), y para el grupo control de 49.52 mg/mg (IQR 5.09, 68.7), con valor de $p < 0.001$, para lo cual proponemos el uso de dicho índice para

evaluar pacientes con antecedentes de t2DM de más de 5 años de evolución con CIMT>7mm como parte de evaluación para desarrollo de nefropatía diabética.

Conclusión

Se encuentra una correlación positiva entre el nivel de transferrinuria y la lesión endotelial medida por CMT en pacientes diabéticos. Se puede utilizar el valor de transferrina urinaria, así como el índice transferrinuria/Transferrinemia para evaluar a los pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 2 para estadificar como pacientes con alto riesgo de desarrollar nefropatía diabética sin que presenten previamente con albuminuria. No existe correlación entre el nivel de transferrinuria y lesión endotelial medida por FMD en pacientes diabéticos.

Anexo 1: Consentimiento informado para protocolo de estudio.

**CONSENTIMIENTO INFORMADO
Hospital General “Ticomán”, SSDF**

México DF a ____ de _____ del _____

Este documento tiene por objeto formalizar y hacer constar que Yo _____ otorgo mi **CONSENTIMIENTO DE INFORMADO** para participar en el proyecto de investigación denominado **Asociación de disfunción endotelial con transferrinuria en pacientes diabéticos con lesión renal temprana.**

El Dr. José Juan Sánchez Hidalgo, Médico Residente del Servicio de Medicina Interna, me ha proporcionado información completa del protocolo de estudio y mi participación, que incluye toma de presión en el brazo y pierna, toma de análisis en sangre y orina de 24 horas. También me ha informado de posibles complicaciones y medidas a tomar en caso necesario, las cuales son de un riesgo mínimo, y asociadas a la toma de muestras.

Entiendo que soy libre de retirarme cuando yo lo desee, o podré pedir información de mis datos y resultados.

Nombre y firma del participante
(Información manuscrita y autógrafa)

Nombre y firma del médico responsable

Nombre y firma del Investigador:

Hospital General Ticomán

Fecha de entrega a la Secretaría Técnica del Cuerpo Colegiado:

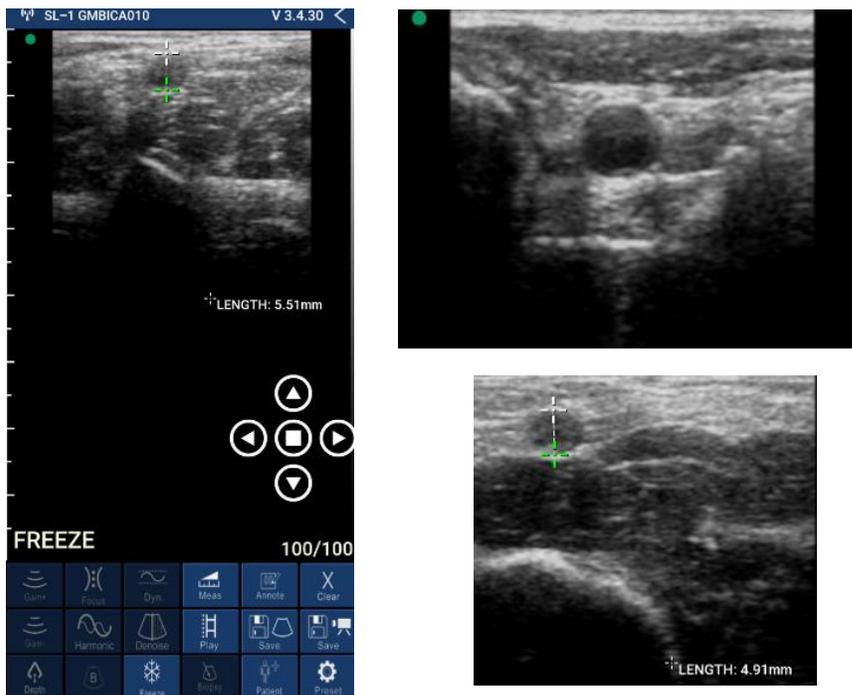
Sello y firma de recibo en la Secretaría Técnica del Cuerpo Colegiado

Anexo 2: Tabla de clasificación de la Enfermedad Renal Crónica de acuerdo con KDIGOⁱ

			Persistent albuminuria categories		
			A1 Normal to mildly increased <30 mg/g <3 mg/mmol	A2 Moderately increased 30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	A3 Severely increased >300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/1.73 m ²)	G1 Normal or high	>90	Low risk	Moderately increased risk	High risk
	G2 Mildly decreased	60–89	Low risk	Moderately increased risk	High risk
	G3a Mildly to moderately decreased	45–59	Moderately increased risk	High risk	Very high risk
	G3b Moderately to severely decreased	30–44	High risk	Very high risk	Very high risk
	G4 Severely decreased	15–29	Very high risk	Very high risk	Very high risk
G5 Kidney failure	<15	Very high risk	Very high risk	Very high risk	

Figure 1 | The KDIGO classification of CKD. This Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)

Anexo 3: Vista de mediciones ultrasonográficas de FMD Y CIMT



Bibliografía.

-
- ⁱ Paola Romagnani, Giuseppe Remuzzi, Richard Glasscock, Adeera Levin, Kitty J. Jager, Marcello Tonelli, Ziad Massy, Christoph Wanner and Hans-Joachim Anders “Chronic kidney disease”. *Nature reviews. Disease Primers*. Macmillan Publishers Limited, part of Springer Nature. VOLUME 3 ARTICLE NUMBER 17088. Año 2017
- ⁱⁱ Jager, K. J. & Fraser, S. D. S. The ascending rank of chronic kidney disease in the global burden of disease study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 32 (Suppl. 2), ii121–ii128 (2017).
- ⁱⁱⁱ Eleftheriadis T, Antoniadi G, Pissas G, Liakopoulos V, Stefanidis I. The Renal Endothelium in Diabetic Nephropathy. *Ren Fail.* 2013.
- ^{iv} Theilade S, Lajer M, Jorsal A, Tarnow L, Parving HH, Rossing P. Arterial stiffness and endothelial dysfunction independently and synergistically predict cardiovascular and renal outcome in patients with type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2012 Aug;29(8):990-4.
- ^v Ver nota vii.
- ^{vi} Masao Kanauchi, Hisayuki Nishioka. “Transferrinuria in type 2 diabetic patients with early nephropathy and tubulointerstitial injury” First department of Internal Medicine, Nara Medical University. Nara, Japan. *European Journal of Internal Medicine* 13 (2002) 190–193
- ^{vii} Jorge Camacho-Sandoval, “Tamaño de muestra en estudios clínicos”. *AMC*, vol 50 (1), enero-marzo 2008.
- ^{viii} Masao Kanauchi, Hisayuki Nishioka. “Diagnostic significance of urinary transferrin in diabetic nephropathy”. First department of Internal Medicine, Nara Medical University. Nara, Japan. *Jpn J Nephrol* 37:649-654, 1995.
- ^{ix} Delcaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio 1964 y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre 1975 35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983 41ª Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre 1989 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996 52ª Asamblea General, Edimburgo, Escocia, octubre 2000 Nota de Clarificación, agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington 2002 Nota de Clarificación, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013.
- ^x Herman Schargrodsky, MD, a Rafael Hernández-Hernández. “CARMELA: Assessment of Cardiovascular Risk in Seven Latin American Cities”. *The American Journal of Medicine* (2008) 121, 58-65. doi:10.1016/j.amjmed.2007.08.038
- ^{xi} Michael D. Faulx, Andrew T. Wright. “Detection of endothelial dysfunction with brachial artery ultrasound scanning”. From the Department of Medicine, Case Western Reserve University and University Hospitals of Cleveland, Cleveland, Ohio. *Am Heart J* 2003;145:943-51. doi:10.1016/S0002-8703(03)00097-8
- ^{xii} Taylor-Piliae RE, Fair JM, Varady AN, et al. Ankle brachial index screening in asymptomatic older adults. *Am Heart J* 2011; 161:979.
- ^{xiii} S. S. Kim, S. H. Song, I. J. Kim et al., “Nonalbuminuric proteinuria as a biomarker for tubular damage in early development of nephropathy with type 2 diabetic patients,” *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, vol. 30, no. 8, pp. 736–741, 2014
- ^{xiv} R. J. Macisaac and G. Jerums, “Diabetic kidney disease with and without albuminuria,” *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, vol. 20, no. 3, pp. 246–257, 2011
- ^{xv} Narita T, Hosoba M, Kakei M, Ito S. 2006. Increased urinary excretions of immunoglobulin g, ceruloplasmin, and transferrin predict development of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 29(1):142–144 DOI 10.2337/diacare.29.01.06.dc05-1063.
- ^{xvi} Zhang D, Ye S, Pan T. 2019. The role of serum and urinary biomarkers in the diagnosis of early diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *PeerJ* 7:e7079 DOI 10.7717/peerj.7079
- ^{xvii} Agnieszka Żyłka, 1 Paulina Dumnicka “Markers of Glomerular and Tubular Damage in the Early Stage of Kidney Disease in Type 2 Diabetic Patients”. *Hindawi Mediators of Inflammation* Volume 2018, Article ID 7659243, 12 pages <https://doi.org/10.1155/2018/7659243>
- ^{xviii} G. Currie, G. McKay, and C. Delles, “Biomarkers in diabetic nephropathy: present and future,” *World Journal of Diabetes*, vol. 5, no. 6, pp. 763–776, 2014.