



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
SUBDIVISIÓN DE MEDICINA FAMILIAR

SECRETARÍA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO
DIRECCIÓN DE FORMACIÓN, ACTUALIZACIÓN MÉDICA E INVESTIGACIÓN

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
MEDICINA FAMILIAR

**CISTATINA C COMO BIOMARCADOR PARA LA DETECCIÓN TEMPRANA DE
DAÑO RENAL EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS 2 EN EL
HOSPITAL GENERAL MILPA ALTA.**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN SOCIOMÉDICA

PRESENTADO POR
DR. ABRAHAM FLORES AVILES

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA FAMILIAR

DIRECTORA DE TESIS
DRA. CONSUELO GONZÁLEZ SALINAS

Cd. MX. 2022

REGISTRO
6341010122



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.



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO

Facultad de Medicina



**“CISTATINA C COMO BIOMARCADOR PARA LA DETECCIÓN TEMPRANA DE
DAÑO RENAL EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS 2 EN EL
HOSPITAL GENERAL MILPA ALTA.”**

RESIDENTE: ABRAHAM FLORES AVILES.

DRA. CONSUELO GONZÁLEZ SALINAS
PROFESORA TITULAR DE LA ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA FAMILIAR
DE LA SECRETARÍA DE SALUD

DRA. LILIA ELENA MONROY RAMÍREZ DE ARELLANO
DIRECTORA DE FORMACIÓN, ACTUALIZACIÓN MÉDICA E INVESTIGACIÓN,
SECRETARÍA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO

SECRETARÍA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO
DIRECCIÓN DE FORMACIÓN,
ACTUALIZACIÓN MÉDICA E
INVESTIGACIÓN



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO



**“CISTATINA C COMO BIOMARCADOR PARA LA DETECCIÓN TEMPRANA DE
DAÑO RENAL EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS 2 EN EL
HOSPITAL GENERAL MILPA ALTA.”**

**DIRECTORA DE TESIS
DRA. CONSUELO GONZÁLEZ SALINAS
PROFESORA TITULAR DE LA ESPECIALIDAD EN MEDICINA FAMILIAR DE
LA SECRETARÍA DE SALUD**



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO



**CISTATINA C COMO BIOMARCADOR PARA LA DETECCIÓN TEMPRANA DE
DAÑO RENAL EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS 2 EN EL
HOSPITAL GENERAL MILPA ALTA.**

AUTORIDADES DE LA SUBDIVISIÓN DE MEDICINA FAMILIAR



DR. JAVIER SANTACRUZ VARELA
Jefe de la Subdivisión de Medicina Familiar
División de Estudios de Posgrado
Facultad de Medicina UNAM



Dr. GEOVANI LÓPEZ ORTIZ
Coordinador de Investigación
División de Estudios de Posgrado
Facultad de Medicina UNAM



DR. ISAÍAS HERNÁNDEZ TORRES
Coordinador de Docencia
División de Estudios de Posgrado
Facultad de Medicina UNAM



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
SUBDIVISIÓN DE MEDICINA FAMILIAR

Agradecimientos:

Se agradece al servicio de laboratorio del Hospital Milpa Alta por permitirme realizar todas las actividades necesarias y pertinentes a mi investigación.

Al director del Hospital el Dr. Daniel López Mejía por autorizarme el acceso a la información necesaria y a las facilidades que necesite en todo momento para mi investigación.

Al Dr. Ramón Ortega Rosas por apoyarme y orientarme en todo momento para obtener la información correspondiente.

A la Dra Consuelo González Salinas por orientarme en cada uno de los pasos sobre la estructura de mi información plasmada en la tesis y en toda mi formación como especialista, brindándome los recursos necesarios para formarme como un médico de calidad y excelencia.

Al compañero Alan Castro, por ser un apoyo importante y valioso en la realización y término de la tesis a presentar.

Dedicatoria:

A Dios:

Por permitirme regalarme tiempo, vida y salud para seguir creciendo y nunca abandonarme en las adversidades que se presentan día con día.

A mis padres:

Por regalarme su amor, confianza y cariño para llegar a ser un hombre de bien en este mundo y darme la libertad de ser y hacer lo que me haga feliz en la vida.

A mi esposa:

Por brindarme todo su amor, por creer en mí y darme ánimos para levantarme en los momentos más difíciles. Por ser esa compañera de vida quien me da motivos para luchar por ella y mi familia y por mí mismo.

A mis compañeros de residencia:

Por apoyarme y brindarme las herramientas indispensables para que éste trabajo sea posible.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. MARCO TEÓRICO	2
2.1 Antecedentes	2
2.2 Planteamiento del problema	14
2.3 Justificación	15
2.4 Hipótesis de trabajo	16
2.5 Objetivos.....	16
2.5.1 Objetivo General.....	16
2.5.2 Objetivos específicos.....	16
3. MATERIAL Y MÉTODOS	17
3.1 Tipo de estudio	17
3.2 Diseño de la investigación del estudio.	17
3.3 Población, lugar y tiempo	18
3.4 Muestra	18
3.5 Criterios de selección.....	18
3.5.1 Inclusión	18
3.5.2 No inclusión	18
3.5.3 Eliminación.....	19
3.6 Variables (tipo y escala de medición).....	19
3.6.1 Definición conceptual	19
3.6.2 Definición operacional	20
3.7 Diseño estadístico.....	22
3.8 Instrumentos de recolección de datos	22
3.9 Método de recolección de datos	22
3.10 Maniobras para evitar y controlar sesgos	22
3.11 Procedimientos estadísticos	22
3.11.1 Diseño y construcción de la base de datos	23
3.11.2 Análisis estadístico.	23
3.12 Implicaciones éticas	23
4. RESULTADOS.....	28
5. DISCUSIÓN	32
6. CONCLUSIONES:.....	33
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	34
8. ANEXOS	37

RESUMEN

Introducción. La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es un trastorno metabólico de múltiples etiologías debido a alteraciones del metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas. Es una grave enfermedad crónica que se desencadena cuando el páncreas no produce suficiente insulina, o cuando el organismo no puede utilizar con eficacia la insulina que produce. La Diabetes Mellitus tipo 2 se caracteriza por hiperglucemia crónica y se asocia con complicaciones cardiovasculares y renales como la nefropatía diabética. La detección precoz de la enfermedad renal en sus grados más leves sería muy útil para comenzar con un tratamiento de preservación de la función renal y la rápida referencia al nefrólogo, lo que permitirá retardar de esta forma la aparición de la enfermedad renal terminal y la utilización de tratamiento sustitutivo. En los últimos años han surgido nuevos biomarcadores para detectar disminuciones del IFG de forma más precoz, entre ellos la Cistatina C la cual, es una proteína de bajo peso molecular que es sintetizada de forma constante en todas las células nucleares y es capaz de detectar el fracaso renal agudo, más precozmente que la creatinina.

Objetivo. Evaluar la utilidad de la Cistatina C vs creatinina para la detección temprana del daño renal en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2.

Material y métodos. Se realizó un estudio observacional retrospectivo de corte transversal, donde se tomaron los registros de expedientes de pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 de 5 años de evolución o más pertenecientes al Hospital General de Milpa Alta en el periodo comprendido de 2021-2022, se identificaron los resultados de creatinina y Cistatina C de cada paciente, se realizó la determinación de la tasa de filtrado glomerular con la formula CKD-EPI en cada uno de los biomarcadores y se realizó una comparación para determinar el daño renal y se determinó la asociación de los resultados

Resultados: Se estudiaron 39 registros de pacientes de los cuales 23 registros (58.9%) correspondió a mujeres y 16 (41%) a hombres. donde se obtuvo de acuerdo al coeficiente de correlación lineal significativa $p < 0.001$, por lo que se puede afirmar que los resultados obtenidos por cistatina C son más exactos, y creatinina se pueden observar con más variabilidad, posiblemente por factores externos a la enfermedad directa del paciente.

Conclusión. La Cistatina C es un biomarcador que promete identificar de forma precoz y oportunamente los inicios de daño renal en pacientes diabéticos considerando su mayor especificidad y sensibilidad en comparativa con la creatinina, biomarcador mayormente utilizado, pero con poca especificidad ya que puede ser modificado por distintos factores externos.

Palabras clave. Diabetes Mellitus 2, nefropatía diabética, Cistatina C, Creatinina.

ABSTRACT

Introduction. Type 2 diabetes mellitus (DM2) is a metabolic disorder of multiple etiologies due to alterations in the metabolism of carbohydrates, fats, and proteins. It is a serious chronic disease that is triggered when the pancreas does not produce enough insulin, or when the body cannot effectively use the insulin it does produce. Type 2 Diabetes Mellitus is characterized by chronic hyperglycemia and is associated with cardiovascular and renal complications such as diabetic nephropathy. The early detection of renal disease in its milder degrees would be very useful to begin treatment to preserve renal function and prompt referral to the nephrologist, thus allowing the onset of end-stage renal disease to be delayed and the use of substitution treatment. In recent years, new biomarkers have emerged to detect earlier decreases in GFR, among them cystatin C, which is a low molecular weight protein that is constantly synthesized in all nuclear cells and is capable of detecting GFR. acute renal failure, earlier than creatinine.

Objectives. To evaluate the utility of Cystatin C vs creatinine for the early detection of kidney damage in patients with Type 2 Diabetes Mellitus.

Material and methods. A retrospective cross-sectional observational study was carried out, where the records of patients with a diagnosis of Diabetes Mellitus type 2 of 5 years of evolution or more belonging to the General Hospital of Milpa Alta in the period between 2021-2022 were taken. The results of creatinine and cystatin C of each patient were identified, the glomerular filtration rate was determined with the CKD-EPI formula in each of the biomarkers and a comparison was made to determine renal damage and the association of the results

Results: 39 patient records were studied, of which 23 records (58.9%) corresponded to women and 16 (41%) to men. where it was obtained according to the significant linear correlation coefficient $p < 0.001$, so it can be affirmed that the results obtained by cystatin C are more accurate, and creatinine can be observed with more variability, possibly due to factors external to the direct disease of the patient.

Conclusion. Cystatin C is a biomarker that promises to identify early and timely the beginnings of kidney damage in diabetic patients considering its greater specificity and sensitivity compared to creatinine, a biomarker mostly used, but with little specificity since it can be modified by different factors. external.

Keywords. Diabetes Mellitus 2; chronic renal failure; Cistatine C; Creatinine.

1. INTRODUCCIÓN

Del año 1990 al 2017, la carga mundial de morbilidad atribuible a la enfermedad renal crónica (ERC) se incrementó en forma proporcional, que la ubicó entre las enfermedades que más aumentaron en ese periodo. Este fenómeno es, en gran parte, consecuencia del aumento mundial de la prevalencia de diabetes mellitus (DM) e hipertensión arterial (HTA). Entre las complicaciones microvasculares de la diabetes se encuentra la nefropatía diabética, que se presenta con frecuencia en pacientes con diabetes de tipo 1 y de tipo 2 de larga evolución. Se estima que entre el 20 y 40% de las personas con diabetes desarrollan enfermedad renal por esta causa. El diagnóstico de nefropatía diabética se basa en la presencia de albuminuria persistente (>300 mg/ 24 h) junto con otras complicaciones microvasculares asociadas a diabetes, como retinopatía, sin evidencia de otras causas de enfermedad renal. Entre los factores de riesgo asociados a esta nefropatía están el tiempo de duración de la diabetes, el pobre control glucémico, el sexo masculino, la hipertensión, ser obeso y fumar. El índice de filtrado glomerular (IFG) se mide a partir de la depuración renal de una sustancia o un marcador desde el plasma. Así, se han utilizado sustancias exógenas y endógenas para conocer el filtrado glomerular. La mayoría de los pacientes con función renal disminuida no son identificados de manera temprana debido a una evaluación incompleta, por ende, raramente son tratados en forma adecuada para impedir la progresión de la enfermedad renal a etapas más avanzadas. Más aun, estos pacientes son referidos al nefrólogo en forma tardía cuando no hay mucho más que ofrecer para la función de este órgano más que preparar al paciente para el inicio de diálisis. Recientemente se ha demostrado que la nefropatía diabética puede prevenirse y disminuir su progresión significativamente mediante estudios diagnósticos, los cuales al ser utilizados de forma oportuna durante la evolución de la enfermedad, reduce la morbilidad y mortalidad por esta causa. En los últimos años han surgido nuevos biomarcadores para detectar disminuciones del IFG de forma precoz, entre ellos la Cistatina C, la cual ha sido identificada como un marcador más sensible que la creatinina, dado que su concentración no se encuentra condicionada por la edad, el sexo o la ingesta de proteínas, y además presenta una mayor sensibilidad a pequeños cambios en el filtrado glomerular. Por lo anterior y por la gran escasez de nefrólogos que hay en México, parece claro que la mejor alternativa es que los médicos familiares detecten de forma oportuna y manejen adecuadamente la enfermedad renal. Sin embargo, es necesario que los mismos médicos tengan una adecuada competencia clínica para enfrentar el problema. Es por ello, que el presente trabajo tiene como propósito, realizar una comparativa entre la creatinina, biomarcador más comúnmente solicitado en pacientes que acudieron al servicio de urgencias del Hospital General de Milpa Alta, con el diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2, y la Cistatina C, biomarcador actual menos solicitado en la época actual pero que promete brindar resultados más exactos al calcular la tasa de filtración glomerular con la fórmula CKD EPI y su estadificación, independientemente de estado glucémico del paciente, con la finalidad de evitar su progresión a un estado dialítico y disminuir los costos de intervenciones en etapas irreversibles, en los diferentes sectores de salud.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

Diabetes Mellitus tipo 2

Definición

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es un trastorno metabólico de múltiples etiologías debido a alteraciones del metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas. Se caracteriza por hiperglucemia crónica y se asocia con complicaciones cardiovasculares y renales. Estas complicaciones resultan en una calidad y esperanza de vida reducida. Además, la enfermedad supone una carga económica considerable para los recursos sanitarios mundiales.¹

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se ha denominado durante mucho tiempo como diabetes no insulino dependiente o diabetes del adulto caracterizada por resistencia a la insulina, que podría empeorar progresivamente hasta convertirse en resistencia absoluta, pero en la última década se ha observado una función reducida de las células β . reconocido como un problema clave en T2DM.²

La diabetes es una grave enfermedad crónica que se desencadena cuando el páncreas no produce suficiente insulina (una hormona que regula el nivel de azúcar, o glucosa, en la sangre), o cuando el organismo no puede utilizar con eficacia la insulina que produce.

La diabetes tipo 2 es la que se observa más comúnmente en adultos mayores, pero se observa cada vez más en niños, adolescentes y adultos jóvenes por el incremento en los niveles de obesidad, sedentarismo y una dieta inadecuada.³

Panorama Epidemiológico

En el año 2000, se calculaba que había 151 millones de adultos con diabetes a nivel mundial. Para 2009, esta cifra había crecido en un 88%, hasta los 285 millones. Al día de hoy, se calcula que el 9,3% de los adultos de entre 20 y 79 años tienen diabetes: una abrumadora cifra de 463 millones de personas. Hace una década, en 2010, la proyección mundial de casos de diabetes para 2025 era de 438 millones. A falta de cinco años para llegar a esa fecha, esa predicción ya ha sido superada en 25 millones.

Se señala que hay globalmente 340 a 536 millones de personas con DM, según las estadísticas de la *International Diabetes Federation* (IDF), y que alrededor del 2040, se espera que estas cifras se incrementen a 521 a 821 millones respectivamente. Por tanto, según estimados, la prevalencia mundial de la DM, que fue de 2,8 % en el año 2000, aumentará a 10,4 % en el 2040.⁴

Aproximadamente 1 de cada 11 adultos en todo el mundo ahora tiene diabetes mellitus, el 90% de los cuales tiene diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

Países con el mayor número de personas con diabetes en 2019: China, India y Estados Unidos son los países con el mayor número de adultos con diabetes, y se pronostica que esta situación se mantendrá hasta el año 2030. Se prevé que para 2045 el número de

personas con diabetes en Pakistán superará el de Estados Unidos, lo que llevará al país al tercer lugar.

La mayor prevalencia de diabetes en adultos ocurre en países de altos ingresos, donde se calcula que el 10,4% de la población tiene diabetes. En países de ingresos bajos y medios, la prevalencia de diabetes es del 4% y del 9,5%, respectivamente. Durante los próximos 25 años se espera que la prevalencia de diabetes aumente en todos los países, aunque el mayor aumento se prevé en los países de ingresos medios. Si la tendencia actual continúa, los mayores incrementos se producirán a medida que las economías pasan de un nivel de ingresos bajos a uno medio.⁵

La diabetes tipo 2 es uno de los mayores problemas para los sistemas de salud de Latinoamérica, región que abarca 21 países y más de 569 millones de habitantes.

Esta enfermedad es uno de los desafíos sanitarios de mayor crecimiento del siglo XXI: el número de adultos que vive con diabetes se ha triplicado durante los últimos 20 años.

La Federación Internacional de Diabetes (IDF por sus siglas en inglés) estimó en el 2017 que la prevalencia ajustada de diabetes en la región era de 9.2% entre los adultos de 20 a 79 años, solo Norteamérica (11.1%) y el Sur de Asia (10.8%) tenían tasas mayores. De los 371 millones de adultos que viven con diabetes, 34 millones (9%) residen en nuestra región. El crecimiento en el número de casos esperado (62%) para el año 2045 es mayor en nuestros países que lo pronosticado para otras áreas. La expectativa de crecimiento se basa en la prevalencia alta de las condiciones que preceden a la diabetes como la obesidad y la intolerancia a la glucosa. Aún más grave es que el 40% de los pacientes con diabetes ignoran su condición. Dos de los diez países con mayor número de casos se encuentran en la región (Brasil y México). Doce países latinoamericanos tienen una prevalencia mayor al valor promedio mundial (8.3%).

Los resultados de la más reciente Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT, 2018) 10 podrían advertir sobre la demanda potencial de servicios de salud referente a las enfermedades renales, dado que la prevalencia de DM en población ≥ 20 años con diagnóstico médico previo aumentó de 9.2 (2012) a 10.3% (2018).⁶

Para el año 2014 la Federación Mexicana de Diabetes determinó que existen 4 millones de personas con este padecimiento en nuestro país. Los estados de mayor prevalencia son: la Ciudad de México, Nuevo León, Veracruz, Tamaulipas, Durango y San Luis Potosí. Esto representó un gasto importante de 3,430 millones de dólares (68,600,000 millones de pesos) al año en su atención y en el manejo de las complicaciones. (Federación mexicana de Diabetes, A.C. 2014) Se estima que, en nuestro país, 1 de cada 11 adultos vive con diabetes, de esta cifra, las personas con Diabetes Mellitus tipo 2, tienen una edad entre 40 y 59 años. De éstos, 5% no tienen un diagnóstico y el 77% vive en países con ingresos medios y bajos, originando, a su vez, 548 millones de dólares del gasto sanitario en el 2012. (Federación Mexicana de Diabetes, 2014).⁷

Factores de Riesgo

Una amplia variedad de factores relacionados con el estilo de vida. son de gran importancia para el desarrollo de la DM2, como el sedentarismo, la inactividad física, el tabaquismo y el consumo de alcohol. Estudios epidemiológicos sustanciales han demostrado que la obesidad es el factor de riesgo más importante para la DM2, lo que puede influir en el desarrollo de la resistencia a la insulina y la progresión de la enfermedad.⁸

Etiopatogenia

Tanto en la Diabetes tipo 1 como tipo 2, diversos factores ambientales y genéticos pueden resultar en la pérdida progresiva de la función y/o la masa de células beta que se manifiesta clínicamente como hiperglucemia. Una vez que la hiperglucemia aparece, los pacientes con cualquier forma de diabetes se encuentran en riesgo de desarrollar las mismas complicaciones crónicas, aunque las tasas de progresión pueden diferir.⁹

La diabetes mellitus 2, previamente conocida como Diabetes no insulino dependiente ó diabetes del adulto, representa el 90-95% de todos los casos de Diabetes. Esta forma engloba a los individuos que tienen una deficiencia de insulina relativa y que presentan resistencia periférica a la insulina. Estos individuos, al menos de inicio, y muy comúnmente durante el resto de su vida, no necesitan tratamiento con insulina para sobrevivir. Existen diversas causas de Diabetes tipo 2. Aunque no se conoce con exactitud las etiologías específicas, no ocurre una destrucción autoinmune de células beta, y los pacientes no tienen alguna de las otras causas conocidas de diabetes. La mayoría de estos pacientes presentan sobrepeso u obesidad. El exceso de peso causa por sí mismo un grado de resistencia a la insulina. Los pacientes con Diabetes que no tienen sobrepeso u obesidad pueden tener un incremento en el porcentaje de grasa corporal distribuida predominantemente en la región abdominal. Se han descrito múltiples factores de riesgo. Dentro de los más importantes están: La presencia de Diabetes Mellitus tipo 2 en familiares de primer grado, tener hipertensión arterial, sedentarismo, un índice de masa corporal mayor de 25, y una circunferencia de cintura de más de 102 cm en hombres y 88 en mujeres.¹⁰

Factores ambientales como los cambios en los patrones de alimentación, el incremento en el acceso y consumo de alimentos y bebidas con alta densidad calórica, la disminución del tiempo dedicado a la actividad física y el incremento de los periodos asignados a labores sedentarias son las causas mayores del incremento en la prevalencia de la obesidad. Cambios en la dinámica de las familias, la depresión, las alteraciones de la conducta alimentaria y el consumo de alcohol son otras condiciones involucradas.

El síndrome metabólico es un constructo clínico que permite la detección de casos con alto riesgo de tener diabetes incidente a mediano plazo. Su prevalencia es alta en Latinoamérica, pero el valor exacto depende del tipo de muestreo empleado o del criterio usado para el diagnóstico.¹¹

Los estudios farmacológicos modernos han demostrado que la flora intestinal desempeña un papel vital en la aparición y el desarrollo de la DM2, al igual que los factores genéticos, ambientales y dietéticos.¹²

Clasificación de la Diabetes Mellitus

La clasificación de la DM se basa fundamentalmente en su etiología y características fisiopatológicas, pero adicionalmente incluye la posibilidad de describir la etapa de su historia natural en la cual se encuentra la persona.

De acuerdo con la American Diabetes Association 2019, la clasificación de la Diabetes Mellitus contempla cuatro grupos:

- Diabetes tipo 1 (DM1)
- Diabetes tipo 2 (DM2)
- Diabetes gestacional (DMG)
- Otros tipos específicos de diabetes

La DM2 se presenta en personas con grados variables de resistencia a la insulina, pero se requiere también que exista una deficiencia en la producción de insulina que puede o no ser predominante. Ambos fenómenos deben estar presentes en algún momento para que se eleve la glucemia. Aunque no existen marcadores clínicos que indiquen con precisión cuál de los dos defectos primarios predomina en cada paciente, el exceso de peso sugiere la presencia de resistencia a la insulina mientras que la pérdida de peso sugiere una reducción progresiva en la producción de la hormona. Aunque este tipo de diabetes se presenta principalmente en el adulto, su frecuencia está aumentando en niños y adolescentes obesos.^{7,9}

Tamizaje

Cuando una persona adulta entra en contacto con un servicio de salud, se aconseja evaluar todos los factores asociados con mayor riesgo de diabetes, los cuales son:

- Índice de masa corporal (IMC) mayor a 25 o al percentil 85.
- Perímetro de la cintura > 80 cm en mujeres y > 90 cm en hombres. (Valores > 94 en hombres y > 90 en mujeres indican un exceso de grasa visceral).
- Antecedente familiar de diabetes en primero y segundo grado.
- Procedencia rural con urbanización reciente.
- Antecedente obstétrico de diabetes gestacional o hijos con peso > 4 kg al nacimiento.
- Enfermedad isquémica coronaria o vascular de origen aterosclerótico.
- Hipertensión arterial.
- Triglicéridos \geq 150 mg/dL.
- Colesterol HDL < 40 mg/dL.
- Bajo peso al nacer o macrosomía.
- Sedentarismo (< 150 minutos de actividad física/semana).
- Adultos con escolaridad menor a la educación primaria.

- Enfermedades asociadas (deterioro cognitivo, déficit de audición, esquizofrenia, apnea, cánceres y esteatosis hepática).
- Síndrome de ovario poliquístico.
- Acanthosis nigricans.

Algunos también aplican a niños y adolescentes si tienen obesidad.

Si la persona tiene varios de los factores de riesgo, se recomienda medir la glucemia en ayunas al menos una vez cada 1 a 5 años. La frecuencia de las mediciones depende del número y de la magnitud de los factores de riesgo, además del valor de la glucemia obtenida en la medición inicial. Se recomienda utilizar en estos casos una escala de riesgo de diabetes validada, como el FINDRISC. Si la persona tiene un puntaje superior a 12 en esa escala, debe medirse la glucemia en ayunas.

Si a una persona se le ha detectado previamente una glucemia anormal en ayuno (100-125 mg/dL), o intolerancia a la glucosa (glucemia 2 horas poscarga de 75 g de glucosa 140-199 mg/ dL), o tiene historia de hiperglucemia transitoria, se recomienda medirle la glucemia de ayuno anualmente.

Si una persona tiene una glucemia de ayuno mayor o igual a 100 mg/dl, pero inferior a 126 mg/ dL, se recomienda practicar una prueba de tolerancia oral a la glucosa, con el objeto de identificar individuos con intolerancia a la glucosa o diabetes.

El cuestionario FINDRISC ha demostrado en numerosos ensayos realizados en diversas partes del mundo, incluidos varios países de nuestra región, que constituye un instrumento simple, de aplicación rápida, de bajo costo, no intervencionista y potencialmente autoaplicable o aplicable por personal no profesional entrenado, pero no existe evidencia sobre su valor diagnóstico obtenida de la comparación de esta estrategia con otras similares.

La aplicación del FINDRISC aporta al paciente una conciencia de sus factores de riesgo susceptibles de cambios y eventualmente de la necesidad de someterse a una determinación de la glucemia cuando el riesgo calculado por la puntuación así lo determine. Es fácilmente aplicable y aceptable por la población por su bajo costo.^{3,7}

Cuadro clínico y Diagnóstico

Para el diagnóstico de la DM se puede utilizar cualquiera de los siguientes criterios:

- Síntomas de diabetes más una glucemia casual medida en plasma venoso que sea igual o mayor a 200 mg/dL (11.1 mmol/l). Casual se define como cualquier hora del día sin relación con el tiempo transcurrido desde la última comida. Los síntomas clásicos de diabetes incluyen aumento en el apetito, poliuria, polidipsia y pérdida inexplicable de peso.
- Glucemia de ayuno medida en plasma venoso que sea igual o mayor a 126 mg/dL (7 mmol/l). Ayuno se define como un período sin ingesta calórica de por lo menos ocho horas.
- Glucemia medida en plasma venoso que sea igual o mayor a 200 mg/dL (11.1 mmol/l) dos horas después de una carga de 75 g de glucosa durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG).

– Una A1c mayor o igual a 6.5%, empleando una metodología estandarizada y trazable al estándar NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program).⁷

Para el diagnóstico en la persona asintomática es esencial tener al menos un resultado adicional de glucemia igual o mayor a las cifras que se describen en los numerales dos y tres. Si el nuevo resultado no logra confirmar la presencia de DM, es aconsejable hacer controles periódicos hasta que se aclare la situación. En estas circunstancias el clínico debe tener en consideración factores adicionales como edad, obesidad, historia familiar, comorbilidades, antes de tomar una decisión diagnóstica o terapéutica.¹³

Tratamiento

No farmacológico

Se recomienda que en individuos con hiperglucemia pero sin diabetes (glucemia de ayuno anormal y/o intolerancia a la glucosa), se inicie una intervención estructurada de cambios en el estilo de vida en forma inmediata y persistente, basada en la obtención de metas específicas, que incluya pérdida moderada de peso y actividad física regular.

Se define como programa estructurado a la intervención multidisciplinaria detallada en aspectos nutricionales y de actividad física que tengan como meta conseguir una pérdida $\geq 5\%$ del peso corporal, una ingesta total de grasa inferior al 30% del total de energía consumida, una ingesta de grasa saturada menor del 10% del total de energía consumida, una ingesta de fibra de al menos 15 gramos por cada 1000 calorías consumidas, y actividad física moderada por lo menos 30 minutos cada día o por lo menos 150 minutos por semana divididos en 5 sesiones. En pacientes con hiperglucemia debe existir un énfasis en esta intervención no farmacológica para lograr la prevención de la diabetes, como terapia inicial costo-efectiva.

En un metaanálisis, se ha confirmado que los cambios terapéuticos en el estilo de vida con obtención de metas, previenen la progresión de intolerancia a la glucosa siendo la combinación de dieta y ejercicio más eficaz que el ejercicio y la dieta aisladamente.^{7,13}

Farmacológico

Los siguientes medicamentos han demostrado reducir significativamente la incidencia de diabetes tipo 2 en personas con intolerancia a la glucosa: Metformina, acarbosa, orlistat, rosiglitazona, agonistas GLP-1, inhibidores de la DDP-4, antagonistas SGLT-2 e insulina glargina. La pioglitazona ha demostrado lo mismo en mujeres con diabetes gestacional previa. Por consiguiente, todos ellos se pueden utilizar como parte de una estrategia de prevención de diabetes tipo 2.

Se aconseja que el uso de fármacos se reserve para individuos que, a pesar de tener una intervención estructurada para obtener cambios en el estilo de vida, persistan luego de seis meses con hiperglucemia (primordialmente con IHC, obesidad y edad menor a 60 años).

Se aconseja que se prefiera a la metformina como la primera opción al considerar terapia farmacológica para prevenir o diferir el desarrollo de DM2, por ser segura, tolerable y económica.¹⁴

Metas de control

Toda persona con diabetes mellitus tipo 2 debe tener un peso correspondiente a un índice de masa corporal (IMC) entre 18.5 y 25 kg/m². Si esto no es posible a mediano plazo, la persona con obesidad debe disminuir al menos un 10% de su peso corporal en el primer año de tratamiento.

Para hombres y mujeres latinoamericanos, el perímetro de cintura debe ser menor a 94 cm y 90 cm, respectivamente.

La meta general de A1c en pacientes con diabetes tipo 2 debe ser menos de 7.0%.

En pacientes con menos de 60 años de reciente diagnóstico y sin comorbilidades importantes, se puede considerar una meta de 6.5%.

En el adulto mayor con deterioro funcional importante y/o comorbilidades que limitan la expectativa de vida, se puede considerar una meta de A1c hasta 8.0%.^{7,14}

Complicaciones

Cada vez hay más pruebas de que los mecanismos subyacentes en la patogenia de las complicaciones diabéticas incluyen el estrés oxidativo creado por la sobreproducción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y defectos en la vía de transducción de señales de insulina en la que la ceramida, un esfingolípido bioactivo, puede tener un importante efecto inhibitor.

Los pacientes con diabetes mellitus desarrollan complicaciones a largo plazo, no siendo la intensidad y duración de la hiperglucemia los únicos factores determinantes para la aparición de dichas complicaciones, en cuyo desarrollo intervienen también otros factores de riesgo, como son la hipertensión arterial, dislipemia y tabaquismo, fundamentalmente. Las complicaciones crónicas de la diabetes se clasifican en:

a) Macrovasculares (equivalente a arteriosclerosis), que son las que afectan a las arterias en general produciendo enfermedad cardíaca coronaria, cerebrovascular y vascular periférica.

b) microvasculares, que incluiría la retinopatía, nefropatía y neuropatía.

c) el pie diabético, que aparecería como consecuencia de la neuropatía y/o de la afección vascular de origen macroangiopático.

Las repercusiones de las complicaciones macrovasculares comportan un incremento de 3 a 4 veces en la morbilidad cardiovascular, constituyendo la principal causa de muerte en los diabéticos. Por otra parte, las repercusiones de las complicaciones microvasculares

y del pie diabético afectan notablemente a la calidad de vida de estos pacientes a la vez que comportan un elevado coste para el sistema sanitario.

Retinopatía diabética

La retinopatía es la afección de la microvascularización retiniana. La retina es la estructura ocular más afectada por la diabetes, pero la enfermedad puede afectar a cualquier parte del aparato visual, provocando la oftalmopatía diabética en la que, aparte de la retina se puede afectar el cristalino (cataratas: 1,6 veces más frecuentes en la población diabética, con aparición en edad más temprana y progresión más rápida), la cámara anterior (glaucoma de ángulo abierto: 1,4 veces más frecuente en los diabéticos), la córnea, el iris, el nervio óptico y los nervios oculomotores.

Fases de la retinopatía diabética

La retinopatía diabética evoluciona en tres fases correlativas:

- Retinopatía de origen o no proliferativa. Se caracteriza por la aparición de microaneurismas, hemorragias, exudados duros. En esta fase como en todas puede aparecer también edema macular.
- Retinopatía preproliferativa. Caracterizada por exuda algodonosos, anomalías venosas (duplicaciones, tortuosidades), anomalías arteriales (oclusiones, estrechamientos) y capilares (dilataciones y tortuosidades).
- Retinopatía proliferativa. Es la forma más grave de retinopatía. Se caracteriza por neoformación de nuevos vasos en retina y humor vítreo, hemorragias vítreas o prerretinianas con proliferación de tejido fibroso y secundariamente, desprendimiento de retina.

Neuropatía diabética

La neuropatía diabética es la gran desconocida, la gran olvidada de las complicaciones crónicas de la diabetes, y ello a pesar de su alta prevalencia y de sus importantes implicaciones en la morbilidad del paciente diabético. La neuropatía está presente en el 40-50% de los diabéticos después de 10 años del comienzo de la enfermedad, tanto en los tipo 1 como en los tipo 2, aunque menos del 50% de estos pacientes presentan síntomas. Su prevalencia aumenta con el tiempo de evolución de la enfermedad y con la edad del paciente, relacionándose su extensión y gravedad con el grado y duración de la hiperglucemia.

Entre las complicaciones microvasculares de la diabetes se encuentra la nefropatía diabética, que se presenta con frecuencia en pacientes con diabetes de tipo 1 y de tipo 2 de larga evolución. Se estima que entre el 20 y 40% de las personas con diabetes desarrollan enfermedad renal por esta causa. El diagnóstico de nefropatía diabética se basa en la presencia de albuminuria persistente (> 300 mg/ 24 h) junto con otras complicaciones microvasculares asociadas a diabetes, como retinopatía, sin evidencia de otras causas de enfermedad renal. Entre los factores de riesgo asociados a esta nefropatía están el tiempo de duración de la diabetes, el pobre control glucémico, el sexo masculino, tener hipertensión, ser obeso y fumar.¹⁵

Nefropatía Diabética

La nefropatía diabética (ND) es una complicación que evoluciona de forma crónica y progresiva a lo largo de años, desde las etapas más tempranas, que se caracterizan por la presencia de alteraciones funcionales, hasta la insuficiencia renal terminal, pasando por estadios intermedios marcados por la aparición de microalbuminuria y proteinuria. El estudio de la DM tipo 1, dado que en este tipo es posible determinar el inicio de la enfermedad, ha permitido caracterizar la historia natural de la ND. Sin embargo, en la DM tipo 2 el curso de la afectación renal puede presentar diferencias significativas en las fases previas a la ND establecida, dada la heterogeneidad de esta forma de DM, así como la dificultad en muchos casos de determinar el inicio de la enfermedad.¹⁶

La enfermedad renal crónica a menudo no se diagnostica debido a la falta de síntomas aparentes en las primeras etapas. Se estima que el 94 % de las personas con deterioro leve a moderado de la función renal y alrededor del 48 % de las personas con disfunción renal grave no son diagnosticadas.¹⁷

La prevalencia de la enfermedad renal crónica (ERC) ha alcanzado un nivel global (8-16%), debido principalmente a la incidencia de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y de hipertensión arterial (HTA). La educación o formación de los pacientes con enfermedades crónicas se considera una herramienta fundamental para prevenir el empeoramiento de estas.¹⁸

En la DM tipo 2, casi la mitad de los casos presentará microalbuminuria ya en el momento del diagnóstico. Finalmente, es importante resaltar que la evolución de la ND se ve afectada por diversos factores que influyen en el desarrollo y progresión de esta complicación, como son los factores raciales y genéticos, el control metabólico y de la presión arterial, el tabaquismo o los cuidados básicos iniciales que haya recibido el paciente.¹⁹

La patogenia del desarrollo y la progresión de la DN es compleja y multifactorial, con la participación de muchas vías y mediadores. Convencionalmente, el mecanismo de desarrollo de la ND es el resultado de una homeostasis anormal, que incluye anomalías hemodinámicas, trastornos metabólicos y síntesis de hormonas como la Ang-II. Sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS), formación del producto final de glicación avanzada (AGE), activación del factor de crecimiento transformante- β 1 (TGF- β 1), el factor de crecimiento del tejido conjuntivo (CTGF), la proteína quinasa C (PKC), la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK) y las especies reactivas de oxígeno (ROS) son vías importantes para el desarrollo y la progresión de la ND. Cada vía causa daño a través de múltiples mediadores o interactúa con otras vías.²⁰

La detección precoz de la enfermedad renal en sus grados más leves sería muy útil para comenzar con un tratamiento de preservación de la función renal y la rápida referencia al nefrólogo, lo que permitirá retardar de esta forma la aparición de la enfermedad renal terminal y la utilización de tratamiento sustitutivo. Una de las principales preocupaciones es que la enfermedad renal progresiva cursa en la mayoría de los casos de manera asintomática. Además, el método que se usa para medir su funcionabilidad y la estimación del filtrado glomerular, se realiza habitualmente mediante la medición del nivel de creatinina sérica, o mediante fórmulas que estiman la tasa de filtrado glomerular (TFG), que no reflejan

adecuadamente la función renal, pues no se elevan los niveles de creatinina hasta que la filtración glomerular desciende por debajo de un 50% del valor normal. Además de que este parámetro también varía con la edad, el peso, el sexo y el ejercicio físico.^{16,17}

Tanto la TFG como la albuminuria son pruebas indispensables para el diagnóstico de la nefropatía diabética. La albuminuria persistente, definida como una excreción > 30 mg/24 h, es considerada el signo clínico más temprano de esta enfermedad, y se puede clasificar en dos rangos: 30-299 mg/24 h y ≥ 300 mg/24 h.⁷ En pacientes con diabetes de tipo 1, se ha observado que una albuminuria/creatinuria persistente entre 30 y 299 mg/24 h indica el estadio inicial de la nefropatía, mientras que en pacientes con diabetes de tipo 2 es un marcador de enfermedad renal.²¹

La albúmina en orina traduce un trastorno de las células endoteliales glomerulares. La albuminuria es considerada patológica, una concentración entre 30 y 300 mg en 24 horas se denomina microalbuminuria, y tiene una estrecha relación con la elevación de niveles séricos de creatinina, la progresión hacia la falla renal terminal y el aumento considerable del riesgo cardiovascular. La albuminuria es una manifestación de daño renal, que se puede asociar con alteraciones en otros órganos, incluyendo miocardio y cerebro. También refleja un trastorno generalizado de la función endotelial, que aparece en una etapa precoz en el desarrollo de la enfermedad aterosclerosa.²²

Es importante detectar biomarcadores de diagnóstico de ND en una etapa temprana, en la que el fármaco puede retrasar la pérdida de la función renal y prevenir la progresión de la enfermedad.²³

Evaluación de la función renal en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2

A toda persona adulta con diabetes tipo 2 se le debe evaluar la función renal anualmente desde el momento del diagnóstico mediante la medición de la creatinina sérica y el cálculo de la tasa de filtración glomerular usando la fórmula del estudio CKD-EPI.

En 2002 la National Kidney Foundation norteamericana publicó las guías K/DOQI (Kidney Disease Outcome Quality Initiative)²⁴, en las que se estableció la definición actual de la ERC, la clasificación en grados y los métodos básicos de evaluación, como son la estimación de la función renal mediante ecuaciones para el cálculo del filtrado glomerular (FG) basadas en la determinación de la creatinina sérica y la evaluación de la albuminuria mediante la determinación del cociente albúmina/creatinina en una muestra aislada de orina.

La gravedad de la enfermedad renal crónica (ERC) se ha clasificado en 5 categorías o grados en función del filtrado glomerular (FG) y 3 categorías de albuminuria (Ver anexo 1). Esto es debido a que la proteinuria destaca como el factor pronóstico modificable más potente de progresión de ERC. El deterioro del FG es lo característico de los grados 3-5, no siendo necesaria la presencia de otros signos de daño renal. Sin embargo, en las categorías 1 y 2 se requiere la presencia de otros signos de daño renal. Se trata de una clasificación dinámica y en constante revisión. Esta clasificación, que va sufriendo ligeros cambios sutiles con el tiempo, tiene la ventaja de unificar el lenguaje a la hora de referirnos

a la definición y magnitud del problema, definido previamente como ERC. Por todo ello la metodología para la medición del FG y la determinación de la proteinuria, son herramientas claves para el diagnóstico y manejo de la ERC.²⁴

El Instituto Nacional de la Diabetes y las Enfermedades Digestivas y Renales (NIDDK) creó en el año 2009 la fórmula CKD-EPI (Colaboración sobre Epidemiología de la Enfermedad Renal Crónica), cuyo objetivo era superar las deficiencias de la ecuación del estudio MDRD del año 2006.

Según el estudio de validación externa en 3896 sujetos agrupados en otros 16 estudios, la comparación de CKD-EPI frente a MDRD pone en manifiesto que la primera brinda mejores resultados, en especial para valores de TFG > 60 ml/min/1,73m², disminuyendo su imprecisión frente a la medida directa del filtrado glomerular. Dado a esto, llegan a la conclusión que la CKD-EPI debería sustituir la MDRD en la práctica clínica. Esta es la ecuación recomendada por las últimas guías Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) del 2012 para estimar el filtrado glomerular. También se han desarrollado otras ecuaciones CKD-EPI con Cistatina C y CKD-EPI con creatinina-Cistatina.²⁵

Además de calcular la tasa de filtración glomerular, se debe medir anualmente la albuminuria, para fines de identificación y clasificación de la nefropatía diabética. La detección de la albuminuria puede hacerse estimando la relación albumina/creatinina en una muestra al azar o midiendo su concentración en una recolección de orina de 24 horas.

Las personas con diabetes tipo 2 pueden llevar varios años con la enfermedad encubierta y por lo tanto pueden tener nefropatía diabética al momento del diagnóstico. Además, puede haber deterioro de la función renal por otra causa diferente a la diabetes como la hipertensión arterial o infecciones repetidas.²⁶

En los últimos años han surgido nuevos biomarcadores para detectar disminuciones del IFG de forma más precoz, entre ellos la Cistatina C, descrita en 1961 en el fluido cerebroespinal, la cual ha sido identificada como un marcador más sensible que la creatinina, dado que su concentración no se encuentra condicionada por la edad, el sexo o la ingesta de proteínas, y además presenta una mayor sensibilidad a pequeños cambios en el filtrado glomerular. Igualmente, su concentración en plasma es constante (aproximadamente 1 mg/L) a partir del año de vida, aunque en fluidos biológicos es baja, lo que hace que se requieran métodos de determinación de elevadas sensibilidad y especificidad analíticas.^{21,26}

En 2012, el Comité Estatal de Evaluación Médica y Social, SBU, publicó el documento "Evaluación de la función renal. Una revisión sistemática de la literatura", en la que se evaluó la estimación de la TFG basada en la creatinina y la Cistatina C. Las conclusiones de esta evaluación fueron que varias ecuaciones diferentes de GFR basadas en Cistatina C y creatinina funcionan bien, pero que las basadas en Cistatina C, en contraste con las basadas en creatinina, no dependen de "términos de corrección" para contrarrestar la influencia de la masa muscular en el resultado calculado.²⁷

Cistatina C.

Existen biomarcadores exógenos y endógenos de función renal. Con respecto a los marcadores endógenos, la creatinina es el más utilizado para medir filtrado glomerular a pesar de estar sometido a diferentes fuentes de variabilidad (edad, dieta, sexo, y masa muscular), su sensibilidad diagnóstica para identificar estadios tempranos de disfunción renal es insuficiente, debido a que su concentración en suero no se eleva hasta que el filtrado glomerular no está por debajo de 50% del límite de referencia.²⁸

La cistatina C es una proteína de bajo peso molecular que es sintetizada de forma constante en todas las células nucleares. Es un potente inhibidor de las proteincinasas y posee un amplio volumen de distribución de los fluidos corporales. Su eliminación de la circulación se realiza casi exclusivamente por filtrado glomerular y al igual que otras proteínas de bajo peso molecular, es reabsorbida y catabolizada por la célula tubular proximal. Su producción constante y eliminación renal le confieren una propiedad de excelente marcador de filtrado glomerular. Sus concentraciones están aumentadas en la enfermedad renal aguda y crónica y al contrario de la creatinina es independiente de la talla, peso, edad, sexo, estado nutricional y procesos inflamatorios.²⁹

Es capaz de detectar el fracaso renal agudo, más precozmente que la creatinina. Debido a que su concentración sérica se eleva entre las 36 y las 48 horas antes de la concentración de creatinina sérica. Esto sucede porque la cistatina C tiene una vida media más corta y una menor distribución corporal, de ahí que constituya un marcador ideal para medir funcionamiento renal. En los últimos años se han realizado estudios al respecto con muy buena crítica y de gran interés en la clínica, donde cada día aumenta su uso por su valor predictivo y de pronóstico en la enfermedad renal.³⁰

Debido a su pequeño tamaño y a que su punto isoeléctrico de 9,3 le confiere una carga positiva a pH fisiológico, la cistatina C se filtra libremente por el glomérulo y se reabsorbe en el túbulo proximal donde es catabolizada completamente por las células tubulares por lo que no retorna hacia el torrente sanguíneo. Por consiguiente, en ausencia de daño tubular, su concentración en orina es muy baja, de 0,03 - 0,3mg/L.³¹

Por todas sus propiedades, la cistatina C es un parámetro ideal en el laboratorio para el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad renal de causa primaria o relacionada con enfermedades que de manera secundaria provocan lesión del riñón.³²

En 13 estudios revisados en distintos artículos, el nivel medio de cistatina C en suero fue mayor en pacientes con nefropatía diabética ($1,87 \pm 0,51$ mg/l) que en pacientes con nefropatía no diabética ($1,025 \pm 0,30$ mg/l), y la diferencia fue significativa con un valor de $p < 0,001$. Los resultados revelaron una correlación significativa entre la cistatina C sérica y la creatinina ($r = 0,55$; $p < 0,001$) fue mayor en todos los pacientes que tenían un nivel de creatinina sérica anormalmente alto. El estudio sugirió que la medición de cistatina C sérica es útil para la detección temprana de insuficiencia renal de una manera mejor que la creatinina sérica en pacientes con diabetes. Otro estudio mostró que los valores medios de cistatina C sérica en diabetes tipo 2 con normoalbuminuria fueron 1,73 y en diabetes tipo 2 con microalbuminuria fueron 2,07. Los resultados muestran que los valores de cistatina C

sérica estaban elevados en los pacientes con microalbuminuria. El estudio sugirió que la cistatina C sérica puede considerarse un marcador más temprano que la microalbuminuria y la creatinina sérica. El énfasis en la cistatina C sérica fue significativamente mayor en los pacientes diabéticos con microalbuminuria o macroalbuminuria, en comparación con los diabéticos con normoalbuminuria. Finalmente, hubo una correlación negativa entre eGFR y cistatina C sérica en todos los grupos de pacientes ($r = -0,726$, $p = 0,001$). El estudio sugirió que el nivel de cistatina C en suero estaba indicado para usarse como un biomarcador temprano de nefropatía diabética. Todos estos datos sugieren que la cistatina C sérica es un biomarcador prometedor para la ND temprana en diabéticos tipo 2.³³

En una encuesta de 2020 de un subconjunto de encuestados de nefrología del Atlas mundial de salud renal de la Sociedad Internacional de Nefrología, el 67 % informó que la prueba CysC estaba disponible en su región. Sin embargo, la Encuesta de Química General de 2019 del Colegio de Patólogos Estadounidenses mostró que solo el 7 % de los laboratorios clínicos de EE. UU. ofrecían pruebas de CysC, y >90 % de estos laboratorios remitían las pruebas de CysC a laboratorios comerciales externos.³⁴

2.2 Planteamiento del problema

Durante el tiempo de rotación en el Hospital General de Milpa Alta, me percaté que la mayoría de los pacientes con diagnóstico de diabetes, se encuentran atendidos por las complicaciones agudas más comunes y que se presentan secundariamente a un descontrol metabólico, sin embargo, no se indaga sobre su abordaje para la detección oportuna de complicaciones microvasculares crónicas, que también pueden estar alteradas por la misma causa. Una de las complicaciones tardías es la nefropatía diabética que puede estar presente en más de un 30% de las personas atendidas en el segundo nivel de atención pero que son poco diagnosticadas a tiempo.

El hospital registró un total de 1500 pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 del periodo 2021-2022 de los cuales, se estima que el 30% presentaron un tiempo de evolución mayor o igual a 5 años. Esta población es citada cada mes por los servicios médicos de la unidad para su atención, sin embargo existe una deficiente valoración de la función renal, ya que únicamente se toma de referencia la tasa de filtración glomerular con el reporte del biomarcador creatinina, no obstante, en algunos casos, se complementa el estudio con la determinación con microalbuminuria, cuyas cifras sugieren manejo especializado al servicio de medicina interna o nefrología de forma tardía o en una fase probablemente dialítica.

Reportes recientes sugieren la utilización del biomarcador Cistatina C, el cual, nos permite identificar de manera precisa la existencia de algún daño renal de manera temprana y reversible, al no presentar factores que generen su modificación o alteración a nivel sistémico en comparación con la creatinina.

Por lo que surge la siguiente pregunta de investigación:

¿Qué utilidad tienen la cistatina C en comparación con creatinina para la detección oportuna de daño renal en pacientes con Diagnóstico de Diabetes Mellitus 2 de 5 años de evolución en el segundo nivel de atención?

2.3 Justificación

La Diabetes Mellitus en general es una enfermedad de alto impacto a nivel mundial, altamente estudiada y con formas actualizadas para su atención oportuna, sin embargo, aún se encuentra infravalorada por el gremio médico y el paciente. Es difícil ver que la atención del paciente con DM 2, se enfoque en ser integral y se personalice de acuerdo a estatus socioeconómico y estilo de vida de cada persona. Es por ello que las complicaciones de esta enfermedad siguen siendo un problema de salud pública, teniendo que intervenir las distintas especialidades para atender padecimientos irreversibles. Muchas de estas complicaciones impactan directamente a la familia, o a las personas que viven con el paciente, ya que su impacto se centra en la responsabilidad integral de realizar modificaciones en la alimentación, la obligación a realizar las actividades físicas y de acompañar al paciente en las consultas subsecuentes cuando éste ya ha sido diagnosticado con Diabetes, generando un ambiente difícil para cada uno de los integrantes de la familia como del paciente.^{3,6}

La diabetes mellitus (DM) como causa de Enfermedad Renal Crónica (ERC) ha incrementado su incidencia y prevalencia de forma creciente en los últimos años en todo el mundo. Se han hecho cálculos respecto al número global de pacientes diabéticos en el mundo y se ha estimado que podrían llegar a 366 millones de personas en el año 2025, sobre todo a expensas de la DM tipo 2 (DM2)

La enfermedad renal crónica (ERC) es un padecimiento que progresivamente ha venido incrementando su incidencia y prevalencia en los últimos años, considerándose que afecta a más del 10% de la población mundial, catalogándose como una epidemia mundial.^{15,16}

En 2010, Méndez-Durán et al., en pacientes mexicanos en diálisis de 10 a 84 años de edad, encontraron que las causas de ERC terminal fueron DM en el 48.5%, HTA en el 19%, glomerulopatías crónicas en el 12.7% y otras en el 19.8% (9.2% no determinado).³⁶

Dentro de las complicaciones mayormente asociadas a un proceso de enfermedad renal crónica, se encuentra el uso continuo de terapias de sustitución renal, como la diálisis o hemodiálisis, del cual será dependiente el paciente, afectando su calidad de vida y los recursos económicos del mismo. Al mismo tiempo las redes de apoyo con las que cuenta el paciente se verán afectadas, ya que se verán involucradas en la asistencia del enfermo, generando una modificación casi completa del estilo de vida de los familiares involucrados y en la mayoría de las ocasiones, conflictos que limiten el apoyo de la persona en tratamiento.²⁴

Es por ello que se consideran los nuevos métodos de diagnóstico oportuno de daño renal, como un recurso que pueda implementarse en el primer nivel de atención y que evite las fases dialíticas en los pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus de larga evolución,

mejorando su calidad de vida y disminuyendo los costos a nivel familiar y de servicios públicos de salud.

La Cistatina C es una prueba totalmente automatizada, rápida y no invasiva. No depende de edad, sexo, raza, talla, por lo que la hace más sensible con respecto a la creatinina en cuanto a diagnóstico. Es útil en el inicio de varias patologías clínicas que presentan daño renal para evitar llegar a la ERC.³⁴

Con la utilización de la cistatina C en pacientes con factores de riesgo para enfermedad renal crónica (ERC), se avanza notablemente en la detección y tratamiento precoz de un daño renal irreversible, ya que es una prueba confiable para estimar la tasa de filtrado glomerular en personas asintomáticas, disminuyendo así los costos en tratamientos dialíticos en el sector salud.

El estudio fue posible ya que, el Hospital cuenta con una población registrada de pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, y cuentan con el biomarcador disponible en una base de datos, el cual permitió identificar su tiempo de evolución, edad, control o descontrol de la enfermedad, estudios paraclínicos, contando además con el biomarcador (cistatina C y creatinina) esencial para la valoración de los pacientes en el servicio de urgencias.

No existen estudios registrados en este hospital que valoren la eficacia de este marcador.

2.4 Hipótesis de trabajo

Los pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus 2, valorados con estudio de cistatina C, presentan cifras mayormente confiables para la detección de daño renal por las tasas de filtración obtenidas, en comparación al cálculo con creatinina, utilizando la misma fórmula para detección oportuna de daño renal (CKD-EPI).

2.5 Objetivos

2.5.1 Objetivo General

Evaluar la utilidad de la Cistatina C vs creatinina para la detección temprana del daño renal en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2.

2.5.2 Objetivos específicos

- Identificar el tiempo de evolución de la Diabetes Mellitus tipo 2 en los pacientes registrados.
- Identificar los niveles de Creatinina y cistatina C en cada uno de los registros obtenidos.
- Calcular la tasa del filtrado glomerular con base a la fórmula CKD-EPI utilizando los biomarcadores Cistatina C y creatinina.
- Estadificar el daño renal con las tasas de filtrado glomerular obtenidos.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

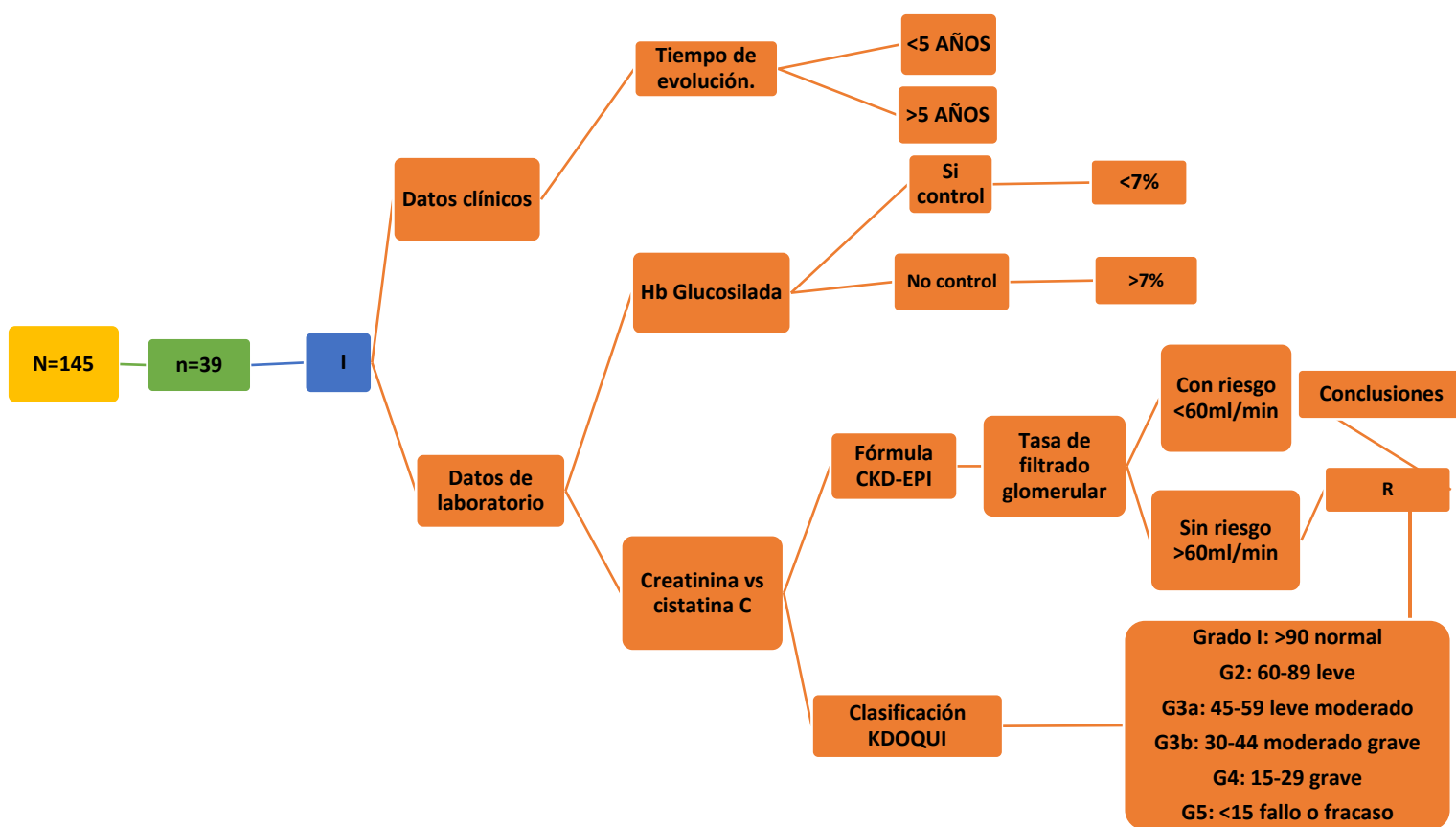
3.1 Tipo de estudio

-Observacional retrospectivo y descriptivo de corte transversal

-Población: Expedientes de pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 de 5 años de evolución o más pertenecientes al Hospital General de Milpa Alta en el periodo comprendido de 2021-2022

-Muestra: muestra no probabilística determinada a conveniencia.

3.2 Diseño de la investigación del estudio.



N: Total de pacientes registrados.

n: Pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 (muestra)

I: Instrumento.

Hb: Hemoglobina.

3.3 Población, lugar y tiempo

Registro de pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 de 5 años de evolución o más pertenecientes a la población del Hospital General de Milpa Alta en el periodo comprendido de 2021-2022.

3.4 Muestra

El tamaño de muestra se calculó con base a una Prueba t dependiente para muestras pareadas, para determinar la diferencia entre dos variables para el mismo sujeto.

En este caso, las dos variables (cistatina y creatina) son independientes de tiempo, ya que las pruebas son capturadas de manera transversal sin variación en el tiempo. Por lo tanto, para cada sujeto se calculó la diferencia en el resultado CKD-EPI de cada prueba para determinar insuficiencia renal.

Específicamente, con la prueba T de dos colas se buscaron tanto diferencias positivas como negativas en el resultado. Utilizamos error alfa y el poder estándar de 0.05 y 0.95, respectivamente.

Se calculó el tamaño del efecto a través de los parámetros de promedio y desviación estándar para cada grupo. Según la literatura de población general de raza latina o hispana, el valor promedio de Cistatina C es de 0.96 ± 0.4 y el valor de creatinina 1.4 ± 0.6 . La correlación estimada entre estas pruebas es de 0.594. Dando un tamaño de efecto final de 0.9078825.

Por lo tanto, el tamaño de muestra determinado fue de 18 pacientes.

Posterior al resultado de la muestra mínima se procedió a identificar el número de pacientes con los criterios e inclusión, obteniendo una muestra total de 39.

3.5 Criterios de selección

3.5.1 Inclusión

- Registro de pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 pertenecientes al Hospital General Milpa Alta.
- Mayores de 18 años.
- Sin lesión renal previamente diagnosticada

3.5.2 No inclusión

- Diabetes Mellitus tipo 1
- Enfermedad Renal previamente diagnosticada.
- Tratamiento con diálisis o hemodiálisis.

3.5.3 Eliminación

- Base de datos de pacientes incompletos
- Expedientes repetidos o mal llenados

3.6 Variables (tipo y escala de medición)

3.6.1 Definición conceptual

Tiempo de evolución

Tiempo transcurrido del inicio del diagnóstico a la última cita médica.

Creatinina

Biomarcador derivado del metabolismo de la fosfocreatina presente en el músculo, así como de la ingerida por consumo de carnes o suplementos de creatina y filtrado por vía renal.

Cistatina C

Proteína producida por todas las células nucleadas humanas y se encuentra distribuida por todo el líquido extracelular. Se reabsorbe en el túbulo proximal en un 99%, donde es catabolizada completamente por las células tubulares y no retorna hacia el torrente sanguíneo.

Tasa de filtrado glomerular

Procedimiento para calcular el nivel de daño renal, por medio de evaluación con fórmula establecida y clasificación.

3.6.2 Definición operacional

Tabla de operacionalización de las variables

VARIABLE	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medicion	Calificación.	Fuente
Tiempo de evolución.	El tiempo transcurrido de tratamiento en su unidad de salud	Cuantitativa	Continua.	Números enteros.	Cédula de datos
Creatinina	Se valora el resultado del biomarcador por laboratorio a identificar elevación o descenso a nivel sérico	Cuantitativa	Discreta	1.-<1.2mg/dL (normal). 2.->1.2mg/dL (anormal)	Cédula de datos.
Cistatina C	Se valora el resultado del biomarcador por laboratorio a identificar elevación o descenso a nivel sérico	Cuantitativa	Discreta	1.-<1.1mg/L (normal) 2.->1.1mg/L (anormal).	Base de datos

Fórmula CKD-EPI	Ecuación destinada al cálculo de la tasa de filtración glomerular con los 2 biomarcadores solicitados	Cuantitativa	Continua	Bajo riesgo: >60ml/min Riesgo moderado: 45-59ml/min Riesgo alto: <45ml/min	Base de datos
Clasificación KDOQUI	Tabla con cifras universales para determinar el grado de daño renal con la tasa de filtración glomerular obtenida.	cualitativa	ordinaria	Grado 1= Normal o alto (>90ml/min/1.73m ²) Grado 2= disminución leve (60-89) Grado 3a=descenso leve-moderado (45-59). Grado 3b=Descenso moderado grave (30-44) Grado 4=Descenso grave (15-29) Grado 5=Fallo o fracaso renal (<15).	Base de datos,

3.7 Diseño estadístico

Para el cálculo de la muestra, se utilizaron medidas de tendencia central y dispersión.

Se ocuparon para variables cualitativas (categóricas): frecuencias y porcentajes.

Para determinar la asociación entre variables cuantitativas (numéricas) se empleó T de Student con valores de $p < 0.05$ y correlación de Pearson.

Los datos se representaron en tablas y figuras.

3.8 Instrumentos de recolección de datos

La información contenida en los registros que proporcionó el hospital, se complementó con la revisión de los expedientes de acuerdo a los criterios de inclusión del presente estudio, lo cual se concentró en una base de datos en Excel.

3.9 Método de recolección de datos

Se solicitó la aprobación y autorización del protocolo por Directivos del Hospital para la revisión de registros y expedientes de pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2. (Ver anexo 3 y 4).

Por otro lado, se contó con el apoyo del personal de laboratorio de dicho Hospital para identificar a los pacientes que ya contaban con los estudios de creatinina y Cistatina C.

Una vez capturada la información y los resultados obtenidos del laboratorio, se procedió a calcular la tasa de filtración glomerular del paciente con cada uno de los biomarcadores y se realizará la comparación y su valoración.

3.10 Maniobras para evitar y controlar sesgos

Toda información proveniente de los expedientes clínicos de cada paciente, así como la comprobación completa de los datos se realizaron únicamente por el investigador principal asegurándose de la legibilidad y entendimiento de la información captada.

3.11 Procedimientos estadísticos

El propósito de la investigación fue evaluar la utilidad de las tasas de filtrado glomerular con los biomarcadores de creatinina y cistatina C para la detección oportuna de daño renal en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 de más de 5 años de evolución con una muestra seleccionada por conveniencia a través de un análisis de los registros de pacientes con los biomarcadores mencionados. Al finalizar se realizó una comparación de las tasas de filtrado glomerular obtenidos y se determinó la utilidad.

3.11.1 Diseño y construcción de la base de datos

Cada uno de los datos previamente verificados y aceptados fueron capturados en una base de Excel y al mismo tiempo, se realizó la tasa de filtración glomerular de cada paciente con cistatina C y creatinina. (ver anexo 2).

Se ingresaron 4 variables y 10 observaciones. 3 de 4 variables son numéricas. mientras que Evolución, Cistatina y Creatinina son variables que corresponden al estatus de diabetes mellitus tipo 2 del paciente. Finalmente, los resultados de CKD-EPI para Creatinina y Cistatina fueron variables calculadas a partir de los resultados de Creatinina y Cistatina.

3.11.2 Análisis estadístico.

Se empleó estadística descriptiva a través de las comparaciones en las variables mostradas con anterioridad, para identificar la similitud y distribución de las mismas.

Los resultados y registros fueron sometidos a una prueba de T de student, para grupos apareados y posteriormente graficados en tablas de contingencia para realizar un análisis visual del comportamiento de cada variable.

En el análisis inferencial se revisó la asociación entre los resultados de tasa de filtrado glomerular obtenido en cistatina C y creatinina para la identificación de daño renal.

Los valores estadísticamente significativos estuvieron representados con un valor $p < 0.001$.

3.12. Implicaciones éticas

Declaración de Helsinki

I. Principios básicos

1. La investigación biomédica que implica a personas debe concordar con los principios científicos aceptados universalmente y debe basarse en una experimentación animal y de laboratorio suficiente y en un conocimiento minucioso de la literatura científica.

2. El diseño y la realización de cualquier procedimiento experimental que implique a personas debe formularse claramente en un protocolo experimental que debe presentarse a la consideración, comentario y guía de un comité nombrado especialmente, independientemente del investigador y del promotor, siempre que este comité independiente actúe conforme a las leyes y ordenamientos del país en el que se realice el estudio experimental.

3. La investigación biomédica que implica a seres humanos debe ser realizada únicamente por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un facultativo clínicamente competente. La responsabilidad con respecto a las personas debe recaer siempre en el facultativo médicamente calificado y nunca en las personas que participan en la investigación, por mucho que éstas hayan otorgado su consentimiento.

4. La investigación biomédica que implica a personas no puede llevarse a cabo lícitamente a menos que la importancia del objetivo guarde proporción con el riesgo inherente para las personas.

5. Todo proyecto de investigación biomédica que implique a personas debe basarse en una evaluación minuciosa de los riesgos y beneficios previsibles tanto para las personas como para terceros. La salvaguardia de los intereses de las personas deberá prevalecer siempre sobre los intereses de la ciencia y la sociedad.

6. Debe respetarse siempre el derecho de las personas a salvaguardar su integridad. Deben adoptarse todas las precauciones necesarias para respetar la intimidad de las personas y reducir al mínimo el impacto del estudio sobre su integridad física y mental y su personalidad.

7. Los médicos deben abstenerse de comprometerse en la realización de proyectos de investigación que impliquen a personas a menos que crean fehacientemente que los riesgos involucrados son previsibles. Los médicos deben suspender toda investigación en la que se compruebe que los riesgos superan a los posibles beneficios.

8. En la publicación de los resultados de su investigación, el médico está obligado a preservar la exactitud de los resultados obtenidos. Los informes sobre experimentos que no estén en consonancia con los principios expuestos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación.

9. En toda investigación en personas, cada posible participante debe ser informado suficientemente de los objetivos, métodos, beneficios y posibles riesgos previstos y las molestias que el estudio podría acarrear. Las personas deben ser informadas de que son libres de no participar en el estudio y de revocar en todo momento su consentimiento a la participación. Seguidamente, el médico debe obtener el consentimiento informado otorgado libremente por las personas, preferiblemente por escrito.

10. En el momento de obtener el consentimiento informado para participar en el proyecto de investigación, el médico debe obrar con especial cautela si las personas mantienen con él una relación de dependencia o si existe la posibilidad de que consientan bajo coacción. En este caso, el consentimiento informado debe ser obtenido por un médico no comprometido en la investigación y completamente independiente con respecto a esta relación oficial.

11. En el caso de incompetencia legal, el consentimiento informado debe ser otorgado por el tutor legal en conformidad con la legislación nacional. Si una incapacidad física o mental imposibilita obtener el consentimiento informado, o si la persona es menor de edad, en conformidad con la legislación nacional la autorización del pariente responsable sustituye a la de la persona. Siempre y cuando el niño menor de edad pueda de hecho otorgar un consentimiento, debe obtenerse el consentimiento del menor además del consentimiento de su tutor legal.

12. El protocolo experimental debe incluir siempre una declaración de las consideraciones éticas implicadas y debe indicar que se cumplen los principios enunciados en la presente Declaración.

II. Investigación médica combinada con asistencia profesional (Investigación clínica)

1. En el tratamiento de una persona enferma, el médico debe tener la libertad de utilizar un nuevo procedimiento diagnóstico o terapéutico, si a juicio del mismo ofrece una esperanza de salvar la vida, restablecer la salud o aliviar el sufrimiento.

2. Los posibles beneficios, riesgos y molestias de un nuevo procedimiento deben sopesarse frente a las ventajas de los mejores procedimientos diagnósticos y terapéuticos disponibles.

3. En cualquier estudio clínico, todo paciente, inclusive los de un eventual grupo de control, debe tener la seguridad de que se le aplica el mejor procedimiento diagnóstico y terapéutico confirmado.

4. La negativa del paciente a participar en un estudio jamás debe perturbar la relación con su médico.

5. Si el médico considera esencial no obtener el consentimiento informado, las razones concretas de esta decisión deben consignarse en el protocolo experimental para conocimiento del comité independiente (v. Principios básicos, punto 2).

6. El médico podrá combinar investigación médica con asistencia profesional, con la finalidad de adquirir nuevos conocimientos médicos, únicamente en la medida en que la investigación médica esté justificada por su posible utilidad diagnóstica o terapéutica para el paciente.

III. Investigación biomédica no terapéutica que implique a personas (Investigación biomédica no clínica)

1. En la aplicación puramente científica de la investigación médica realizada en personas, es deber del médico seguir siendo el protector de la vida y la salud de la persona participante en la investigación biomédica.

2. Las personas participantes deben ser voluntarios, o bien personas sanas o pacientes cuya enfermedad no esté relacionada con el protocolo experimental.

3. El investigador o el equipo investigador debe suspender la investigación si estimasen que su continuación podría ser dañina para las personas.

4. En investigaciones en el hombre, el interés de la ciencia y la sociedad jamás debe prevalecer sobre consideraciones relacionadas con el bienestar de las personas.

Ley General de Salud

Investigación para la Salud

ARTÍCULO 96.- La investigación para la salud comprende el desarrollo de acciones que contribuyan:

I.- Al conocimiento de los procesos biológicos y psicológicos en los seres humanos.

II.- Al conocimiento de los vínculos entre las causas de enfermedad, la práctica médica y la estructura social.

III.- A la prevención y control de los problemas de salud que se consideren prioritarios para la población.

IV.- Al conocimiento y control de los efectos nocivos del ambiente en la salud.

V.- Al estudio de las técnicas y métodos que se recomienden o empleen para la prestación de servicios de salud.

VI.- A la producción nacional de insumos para la salud.

ARTICULO 97. La Secretaría de Educación Pública, en coordinación con la Secretaría de Salud y con la participación que corresponda al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, orientará al desarrollo de la investigación científica y tecnológica destinada a la salud.

La Secretaría de Salud y los gobiernos de las entidades federativas, en el ámbito de sus respectivas competencias, apoyarán y estimularán el funcionamiento de establecimientos públicos destinados a la investigación para la salud.

ARTICULO 98.- En las instituciones de salud, bajo la responsabilidad de los directores o titulares respectivos y de conformidad con las disposiciones aplicables, se constituirán: una comisión de investigación; una comisión de ética, en el caso de que se realicen investigaciones en seres humanos, y una comisión de bioseguridad, encargada de regular el uso de radiaciones ionizantes o de técnicas de ingeniería genética. El Consejo de Salubridad General emitirá las disposiciones complementarias sobre áreas o modalidades de la investigación en las que considere que es necesario.

ARTÍCULO 100.- La investigación en seres humanos se desarrollará conforme a las siguientes bases:

I.- Deberá adaptarse a los principios científicos y éticos que justifican la investigación médica, especialmente en lo que se refiere a su posible contribución a la solución de problemas de salud y al desarrollo de nuevos campos de la ciencia médica.

II.- Podrá realizarse sólo cuando el conocimiento que se pretenda producir no pueda obtenerse por otro método idóneo.

III.- Podrá efectuarse sólo cuando exista una razonable seguridad de que no expone a riesgos ni daños innecesarios al sujeto en experimentación.

IV.- Se deberá contar con el consentimiento por escrito del sujeto en quien se realizará la investigación, o de su representante legal en caso de incapacidad legal de aquél, una vez enterado de los objetivos de la experimentación y de las posibles consecuencias positivas o negativas para su salud.

V.- Sólo podrá realizarse por profesionales de la salud en instituciones médicas que actúen bajo la vigilancia de las autoridades sanitarias competentes.

VI.- El profesional responsable suspenderá la investigación en cualquier momento, si sobreviene el riesgo de lesiones graves, invalidez o muerte del sujeto en quien se realice la investigación.

VII.- Las demás que establezca la correspondiente reglamentación.

ARTÍCULO 101.- Quien realice investigación en seres humanos en contravención a lo dispuesto en esta Ley y demás disposiciones aplicables, se hará acreedor de las sanciones correspondientes.

ARTICULO 102. La Secretaría de Salud podrá autorizar con fines preventivos, terapéuticos, rehabilitatorios o de investigación, el empleo en seres humanos de medicamentos o materiales respecto de los cuales aún no se tenga evidencia científica suficiente de su eficacia terapéutica o se pretenda la modificación de las indicaciones terapéuticas de productos ya conocidos. Al efecto, los interesados deberán presentar la documentación siguiente:

I. Solicitud por escrito.

II. Información básica farmacológica y preclínica del producto.

III. Estudios previos de investigación clínica, cuando los hubiere.

IV. Protocolo de investigación.

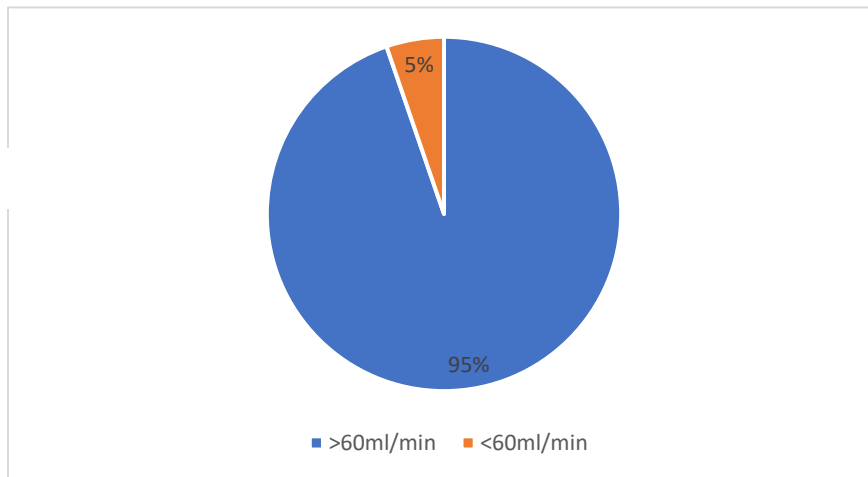
V. Carta de aceptación de la institución donde se efectúe la investigación y del responsable de la misma.

4. RESULTADOS

Del registro total se identificaron a 19 pacientes con un tiempo de evolución de la diabetes mellitus menor a 5 años de los cuales solo 1 corresponde a una tasa de filtrado glomerular de riesgo alto para daño renal (<60ml/min) con el resultado de creatinina, sin embargo 3 se obtuvieron con el mismo riesgo de daño obtenido con Cistatina C. (ver figura 1 y 2).

Pacientes con tiempo de evolución de Diabetes Mellitus 2 menor a 5 años con tasa de filtración glomerular obtenida con el calculo de creatinina y CKD-EPI.

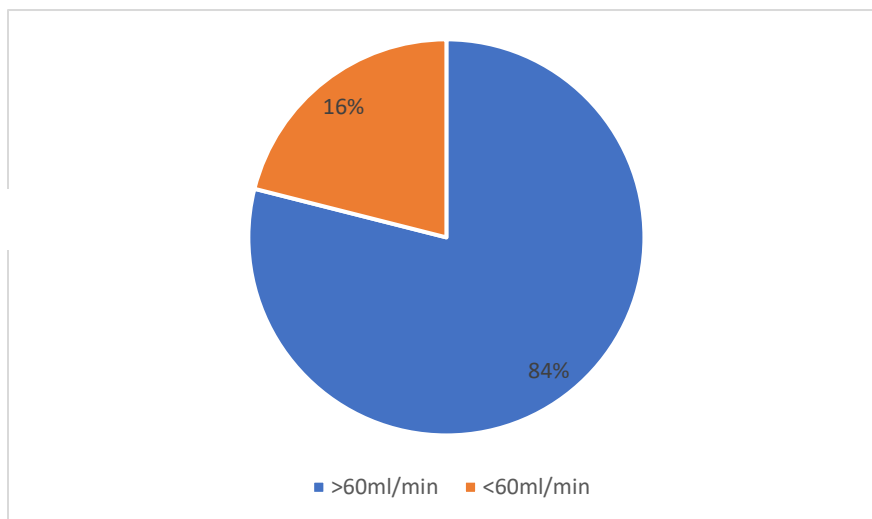
Figura 1



Fuente: Registro de la Base de Datos

Pacientes con tiempo de evolución de Diabetes Mellitus 2 menor a 5 años con tasa de filtración glomerular obtenida con el cálculo de Cistatina C y CKD-EPI.

Figura 2

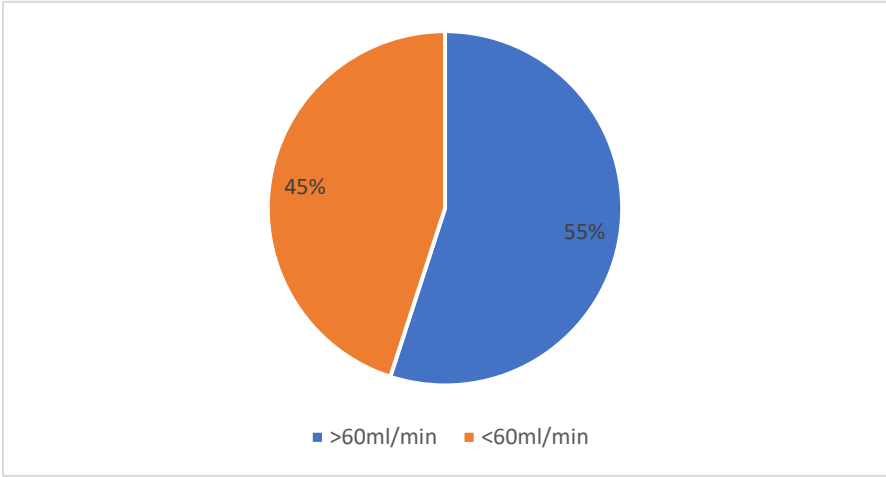


Fuente: Registro de la Base de Datos

De los 20 registros restantes pertenecientes a pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 con un tiempo de evolución mayor a 5 años, 11 corresponden a una tasa de filtración glomerular de alto riesgo alto para daño renal (<60ml/min) con el resultado de creatinina y 15 se obtuvieron con el mismo riesgo de daño obtenido con Cistatina C. (Ver figura 3 y 4)

Pacientes con tiempo de evolución de Diabetes Mellitus 2 mayor a 5 años con tasa de filtración glomerular obtenida con el cálculo de creatinina y CKD-EPI.

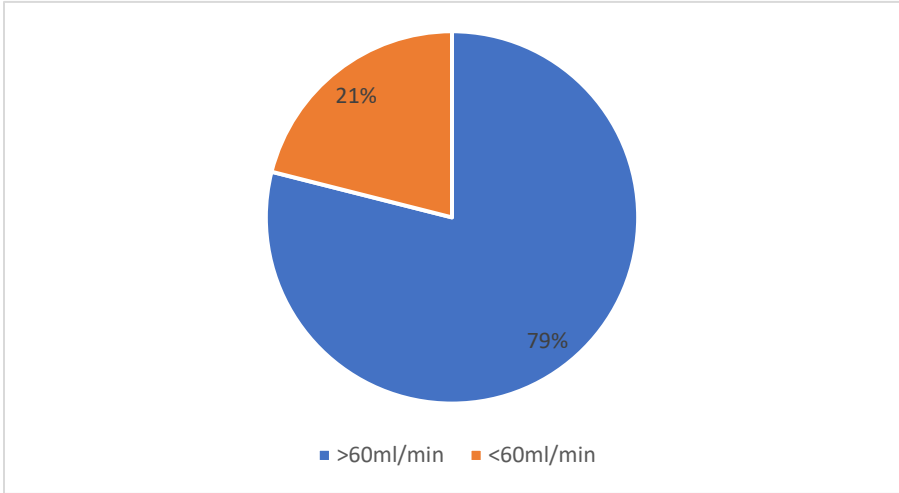
Figura 3



Fuente: Registro de la Base de Datos

Pacientes con tiempo de evolución de Diabetes Mellitus 2 mayor a 5 años con tasa de filtración glomerular obtenida con el cálculo de Cistatina C y CKD-EPI.

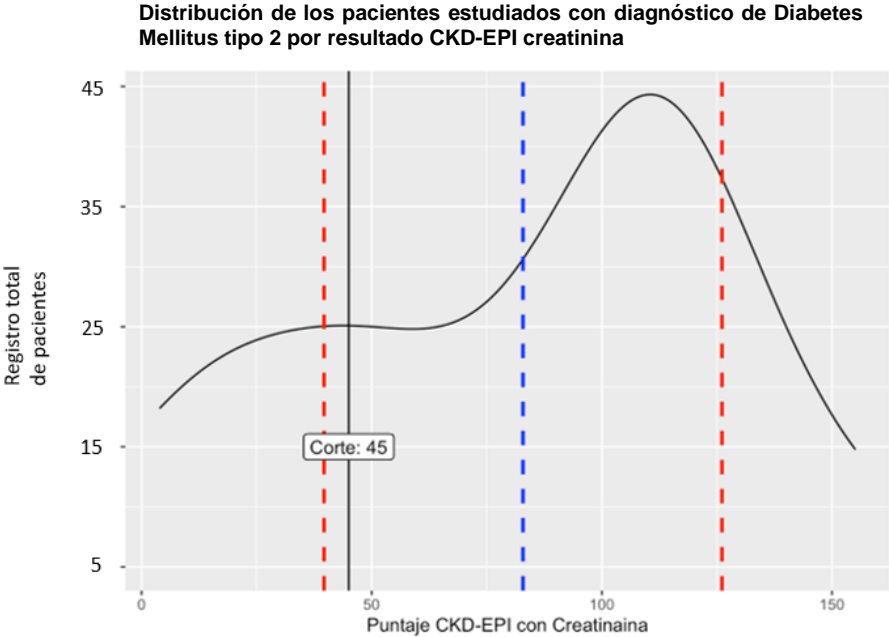
Figura 4



Fuente: Registro de la Base de Datos

Con respecto a los resultados obtenidos de la tasa de filtración glomerular con creatinina, el punto de corte considerado para sospecha de daño renal fue de $< 45 \text{ ml/min/1.73m}^2$. En este punto se observa que más del 80% de los registros se encuentra en cifras de filtrado glomerular adecuados. (Ver figura 3)

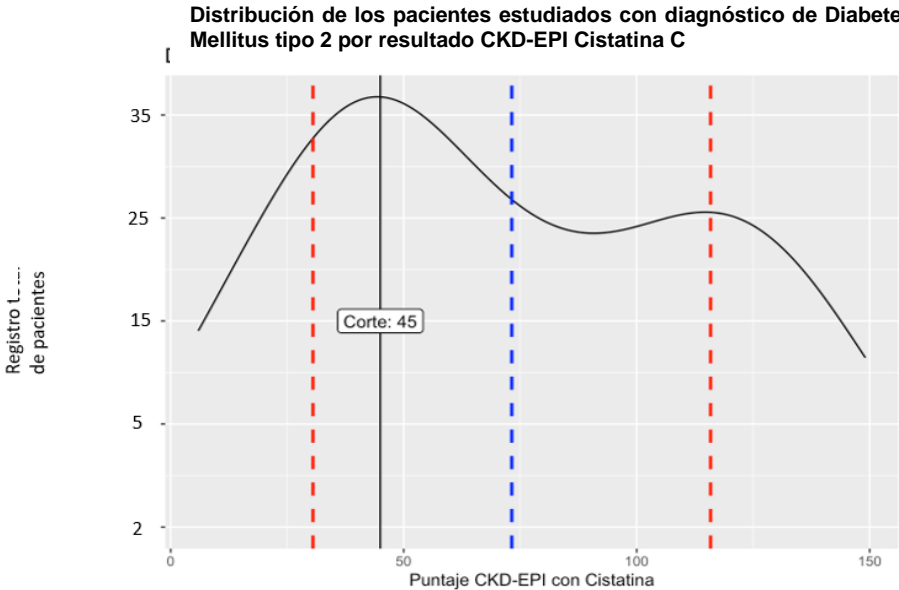
Figura 3



Fuente: Registro de la Base de Datos

Distribución de los pacientes estudiados con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 por resultado CKD-EPI Cistatina C. (Ver figura 4)

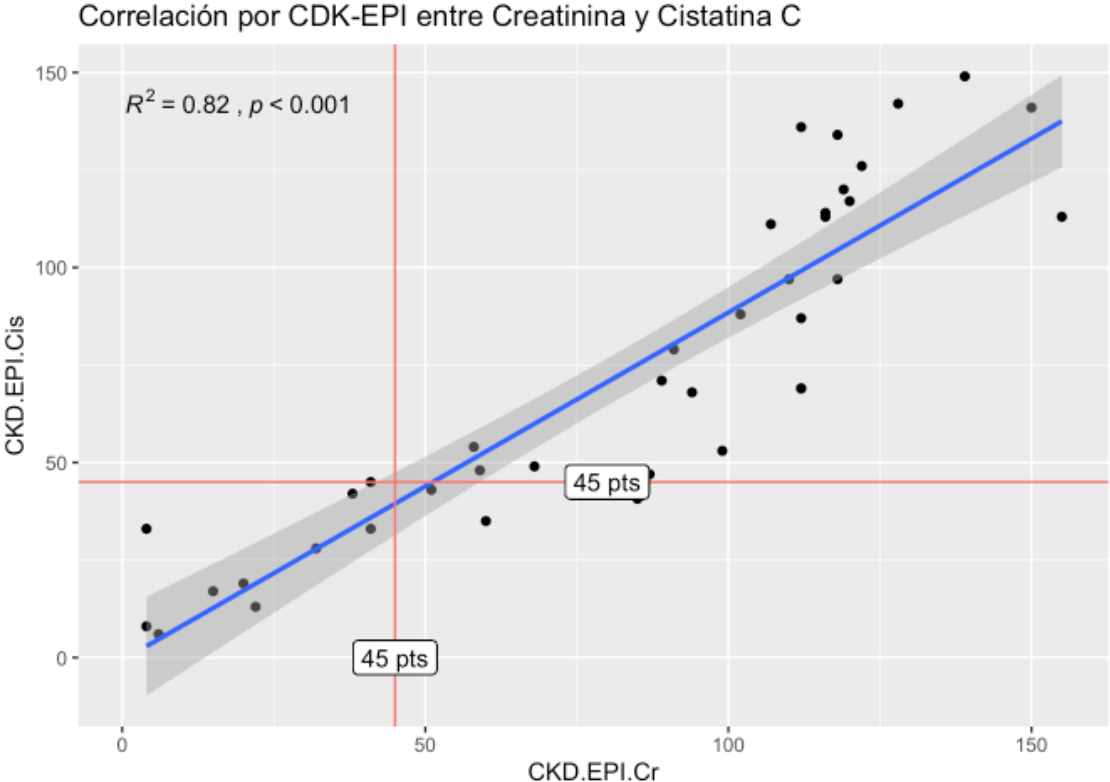
Figura 4



Fuente: Registro de la Base de Datos

Al correlacionar los resultados de tasa de filtración glomerular obtenidos con creatinina y Cistatina C, se obtuvo un valor significativo $p < 0.001$. (Ver Figura 5)

Figura 5



Fuente: Registro de la Base de Datos

5. DISCUSIÓN

En los registros de los pacientes estudiados, se encontraron concentraciones de creatinina fueron variables (1.3-2.2mg/dL). De igual manera, se presentaron alteraciones con Cistatina C (2.48-4.78mg/dL), identificando tasas de filtrado glomerular alteradas, independientemente del tiempo de evolución y del control o descontrol de la enfermedad en cada paciente. Esto permite comprender lo descrito por Carlos A. Aguilar.⁷ Donde menciona que, a toda persona adulta con DM2 se le debe evaluar la función renal anualmente desde el momento del diagnóstico mediante la medición de la creatinina sérica y el cálculo de la tasa de filtración glomerular. Esto afirma que a pesar de identificar a los pacientes que presentaron niveles de glucosa normales, con concentraciones de Cistatina C elevadas, es importante realizar una valoración del filtrado glomerular para la detección de daño renal.

Los valores de tasa de filtrado glomerular obtenidos con creatinina, como Cistatina C en este estudio, son similares a los reportados por "Chen DC"³⁴ y la sociedad estadounidense de Nefrología, donde manifiesta que la reclasificación de tasa de filtrado renal cistatina C (eGFRcys) a un estadio de ERC menos grave en comparación con Tasa de filtrado renal creatinina (eGFRcr) se asoció con un riesgo reducido de ERC, mientras que la reclasificación de eGFRcys a un estadio de ERC peor se asoció con un mayor riesgo, mismo que se presentó en los pacientes en estudio en el presente trabajo. Tanto en el presente estudio como con los resultados del autor anteriormente mencionado, se observó que las personas que fueron reclasificadas a una etapa más avanzada de CKD por eGFRcys tenían un riesgo de ERT cuatro veces mayor que aquellas que fueron reclasificadas a etapas más tempranas de CKD. En el Cardiovascular Health Study, una eGFR de <60 ml/min por 1,73 m² se asoció con un riesgo elevado de enfermedad renal solo si se confirma con CysC.

Aunque la ERC es un resultado importante para las personas con enfermedad renal, la mayoría de los pacientes con ERC mueren antes de progresar a la ERC. En los últimos 20 años, múltiples estudios observacionales a gran escala y un metanálisis que incluyó a participantes con y sin ERC demostraron que la Cistatina C tiene asociaciones más fuertes y lineales con la mortalidad y el riesgo de ECV que la Creatinina. En conjunto, estos estudios demuestran que Cistatina C identifica un subgrupo sustancial de personas con ERC de alto riesgo que pueden pasar desapercibidas por Creatinina y brindan evidencia sólida que respalda la utilidad de Cistatina C para la detección, estadificación y estratificación de riesgo precisas de pacientes con ERC.

En una revisión bibliográfica realizada por Ikechi O.³⁵ en Estados Unidos, se menciona, que una de las principales razones para la detección debería ser la implementación de enfoques apropiados para prevenir la progresión de la ERC y/o sus complicaciones en los casos identificados. Los principios consolidados de detección recomiendan el tratamiento o la intervención, y la atención de seguimiento que modificará la historia natural y la vía clínica de la enfermedad debe estar disponible, accesible y aceptable para los afectados. En

general, <1 de cada 10 estudios informaron intervenciones, aunque es posible que tales intervenciones se instituyeron, pero no se informaron. Una de las controversias que rodean a los programas de identificación temprana es que la detección temprana no siempre se traducirá en cambios en el tratamiento. De acuerdo con el paradigma de manejo actual, el control de los factores de riesgo es la piedra angular del manejo de la ERC, lo que significa un cambio relativamente pequeño en el manejo recomendado para personas con factores de riesgo clave, como diabetes e hipertensión, ya sea que se detecte o no la ERC. Tonelli *et al.* encontraron que la mayoría de los individuos adicionales con ERC identificados por los programas de detección basados en la población no necesitaban un cambio en el tratamiento en comparación con una estrategia de evaluación de los factores de riesgo y concluyeron que la detección de casos era más eficiente que la detección basada en la población para la ERC.

6. CONCLUSIONES:

La enfermedad Renal Crónica es una complicación muy frecuentemente asociada a la Diabetes Mellitus tipo 2, la cual es de suma importancia detectar tempranamente para evitar la progresión a etapas irreversibles y que compliquen la calidad de vida del paciente como de la familia, además de involucrar mayores costos para el sector salud en los tres niveles de atención médica.

Con este estudio llego a la conclusión de que la Cistatina C es un biomarcador que promete identificar de forma precoz y oportunamente los inicios de daño renal en pacientes diabéticos considerando su mayor especificidad y sensibilidad en comparativa con la creatinina, biomarcador mayormente utilizado, pero con poca especificidad ya que puede ser modificado por distintos factores externos.

Considero que es de vital importancia que los distintos sectores de salud, tengan en consideración este biomarcador como implementación al primer nivel de atención, ya que, de esta manera, se pueden atender de forma oportuna a todos los pacientes que presentan Diabetes Mellitus tipo 2 y que son en la actualidad la población más frecuentemente atendida por centros de salud, así como unidades médico Familiares y clínicas de primer contacto.

Cabe señalar que los costos del biomarcador Cistatina C son mayormente elevados en comparación con creatinina, sin embargo, si se de forma adecuada, cumpliendo el objetivo de evitar que el paciente evite lesión renal irreversible, evitamos que los costos sean aún mayores en la atención con diálisis o hemodiálisis, en los cuales se encuentra involucrado el sector salud.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arturo RH, Sebastian IO. Factores asociados a diabetes mellitus tipo 2 en pacientes atendidos en un hospital amazónico de Perú. Univ Méd Pinareña. Mayo-Agosto 2020; 16(2):e493.
2. Artasensi A, Pedretti A, Vistoli G, Fumagalli L. Type 2 Diabetes Mellitus: A Review of Multi-Target Drugs. *Molecules*. 2020 Apr 23;25(8):1987.
3. Guía de práctica clínica gpc. Diagnóstico y tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2 en el primer nivel de atención. evidencias y Recomendaciones Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica: gpc.
4. Florentino VZ. Actualización en diabetes tipo 2: nuevas opciones y recomendaciones. Vol. III Número 29. Agosto 2020: 43-69.
5. Rhys W, Stephen C, Reem A, Pablo AM, et al. Atlas de la diabetes de la fid. Novena edición 2019. Pag 34-37.
6. Reyna-Sevilla A, Borrayo-Sánchez G, Duque-Molina C, Ascencio-Montiel IJ, Torres-Toledano M. Análisis geográfico de nefropatía diabética e insuficiencia renal en el primer nivel de atención, IMSS 2019. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2022; 60(2):156-63.
7. Carlos A, Pablo A, Roberto G, Edgar MB, Marcela R. Guías ALAD sobre el Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia Edición 2019. Mallorca, Barcelona (Cataluña), España. Guías ALAD. 2019.
8. Wu Y, Ding Y, Tanaka Y, Zhang W. Risk factors contributing to type 2 diabetes and recent advances in the treatment and prevention. *Int J Med Sci*. 2014 Sep 6;11(11):1185-200
9. Erick GBN, Gary Felipe CC, Yorlin María GF. Estilo de vida saludable en diabetes mellitus tipo 2: beneficios en el manejo crónico. *Rev Méd Sinergia* Feb 6;2, 2021.
10. Ma Q, Li Y, Li P, Wang M, Wang J, Tang Z, Wang T, Luo L, Wang C, Wang T, Zhao B. Research progress in the relationship between type 2 diabetes mellitus and intestinal flora. *Biomed Pharmacother*. 2019 Sep;117:109138.
11. Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, et al. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 372:2197.
12. Fletcher, Barbara RN, MN, FAAN; Gulanick, Meg PhD, RN; Lamendola, Cindy RN, MSN, ANP. Risk Factors for Type 2 Diabetes Mellitus. *The Journal of Cardiovascular Nursing* 16(2):p 17-23, January 2002.
13. Carvajal Martínez F, Bioti Torres Y, Carvajal Aballe M. Diabetes mellitus tipo 2: una problemática actual de salud en la población pediátrica. *Ciencia y Salud*, Vol. IV, No. 1, enero-abril, 2020.

14. Organización Panamericana de la Salud. Diagnóstico y manejo de la Diabetes de tipo 2. OPS-W/NMH/NV/20-0043. 2020.
15. J,J, Mediavilla Bravo. Complicaciones de la diabetes mellitus. Diagnóstico y tratamiento. SEMERGEN: 2001; 27: 132-145.
16. Nasser Abdel PF, Francisco RC. Detección temprana de nefropatía diabética, a propósito de su cribado, Rev Nefrol Dial Traspl. 2018; 38 (4): 258-67
17. Naber T, Purohit S. Chronic Kidney Disease: Role of Diet for a Reduction in the Severity of the Disease. Nutrients. 2021 Sep 19;13(9):3277.
18. María Tablado MÁ. Impact of training in diabetes and hypertension in cronic kidney disease: Determinants of renal function loss]. Semergen. 2022 Oct 1;49(2):101832.
19. J. Rico et al. Guía de práctica clínica para la enfermedad renal diabética. Rev. Colomb. Nefrol. 2021; 8(2), e561. <https://doi.org/10.22265/acnef.8.1.56>
20. Samsu N. Diabetic Nephropathy: Challenges in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. Biomed Res Int. 2021 Jul 8;2021:1497449.
21. Jose LG, Liria T. Clínica y Anatomía Patológica de la Nefropatía Diabética. Rev Nef. 2021.
22. Beatriz FF, Alberto O. Tratamiento de la Enfermedad Renal Diabética. Rev Nef. 2021.
23. Khan NU, Lin J, Liu X, Li H, Lu W, Zhong Z, Zhang H, Waqas M, Shen L. Insights into predicting diabetic nephropathy using urinary biomarkers. Biochim Biophys Acta Proteins Proteom. 2020 Oct;1868(10):140475.
- 24 J A Jojoaa, C Bravoc, C Vallejud. Clasificación práctica de la enfermedad renal crónica 2016: una propuesta. rept med cir. 2016;25(3):192–196.
25. Dany MV, Ignacio AB, Amanda CR. Fórmulas y marcadores endógenos para la evaluación de la función renal en adultos mayores. Revista Médica Sinergia Vol. 7, Núm. 3, marzo 2022.
26. Guía de práctica clínica gpc. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad renal crónica. Evidencias y Recomendaciones Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica: GPC-IMSS-335-19.
27. Grubb A, Christensson A, Segelmark M. Använd ekvationer utan »ras«-termer för att bestämma GFR [Use cystatin C-based GFR-estimating equations]. Lakartidningen. 2022 Jan 24;119:21212
28. María FG, et al. Cistatina C en la evaluación de la función renal. Rev Lab Clin. 2011;4(1):50, 62.
29. Benavides-Couto A, Rodríguez-Jiménez Y, González-Borges D, Martinez-Serrano I, Hernandez-Palet I, Vilaboy-Perez B. Utilización del biomarcador de cistatina C en pacientes con posible fallo renal. Revista Finlay; 9(4): Disponible en: <http://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/717>.

30. Juan Pablo HE, Ana María G , Rodrigo T. Uso de la cistatina C como biomarcador para estimar la tasa de filtración glomerular. *Rev Med Chile* 2021; 149: 98-102.
31. José M. GA, et al. La cistatina C aporta más información que otros parámetros de función renal en la estratificación del riesgo de los pacientes con síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62(5):510-9.
32. María FG, et al. Cistatina C en la evaluación de la función renal. *Rev Lab Clin.* 2011;4(1):50, 62.
33. Thipsawat S. Early detection of diabetic nephropathy in patient with type 2 diabetes mellitus: A review of the literature. *Diab Vasc Dis Res.* 2021 Nov-Dec;18(6)
34. Chen DC, Potok OA, Rifkin D, Estrella MM. Advantages, Limitations, and Clinical Considerations in Using Cystatin C to Estimate GFR. *Kidney360.* 2022 Aug 23;3(10):1807-1814.
35. Okpechi IG, Caskey FJ, Gaipov A, Tannor EK, Hamonic LN, Ashuntantang G, Donner JA, Figueiredo A, Inagi R, Madero M, Malik C, Moorthy M, Pecoits-Filho R, Tesar V, Levin A, Jha V. Assessing the impact of screening, early identification and intervention programmes for chronic kidney disease: protocol for a scoping review. *BMJ Open.* 2021 Dec 16;11(12):e053857.
36. A. Méndez-Durán et al / *Dial Traspl.* 2010;31(1):7-11

8. ANEXOS

Anexo 1 Tabla KDIGO.

TFG, ml/min/1,73 m ²		Proteinuria		Presión arterial, mmHg		
					Sistólica	Diastólica
1	≥ 90	A	Negativa	1	120-129	80-84
2	60-89	B	Microalbuminuria	2	130-139	85-89
3,1	45-59	C	Proteinuria < 1 g/24 h	3	140-159	90-99
3,2	30-44					
4	15-29	D	Proteinuria 1-3,5 g/24 h	4	160-179	100-109
5	< 15	E	Proteinuria > 3,5 g/24 h	5	≥ 180	≥ 110

Anexo 2 Cédula de datos de los expedientes y registro de las tasas de filtración glomerular obtenidos.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
	EXPEDIENTE	FOLIO	RESULTADO CISTATINA	CREATININA	EDAD	M/F	EVOLUCION	INSULINA	CKD-EPI CREAT	CKD-EPI CIS
1										
2	115970	77	1.32	1.1	60	F	49	X	58	54
3	57800	91	0.46	0.5	53	F	12a	X	112	136
4	78059	484	1.74	1.2	64	M	15		68	49
5	115964	576	2.48	1.3	82	F	12a		41	33
6	116327	592	1.57	1.09	59	F	30		59	48
7	80309	595	5.51	7.46	62	F	10		6	6
8	116401	816	0.3	9.58	69	F	25	X	4	33
9	65903	821	1.52	0.58	60	M	3		112	69
10	116555	1138	1.16	0.9	38	M	4		112	87
11	116338	1142	0.69	0.5	40	F	5		122	126
12	116480	1304	1.18	0.7	77	F	20		89	71
13	65903	1305	1.52	0.58	60	M	3		112	69
14	116804	1659	0.66	0.3	45	M	7		150	141
15	117120	2055	4.78	2.2	83	F	15		22	13
16	117205	2318	1.11	0.7	84	M	2		91	79
17	117399	2589	3.42	9.5	61	F	10		4	8
18	116888	2695	2.85	4.2	67	M	30	X	15	17
19	38532	2796	1.41	1.65	84	M	14		41	45
20	73329	3023	1.01	0.6	38	F	3		118	97
21	51252	3104	0.55	0.4	40	F	2		128	142
22	118546	5035	0.85	0.3	62	F	5		120	117
23	118784	5036	1.3	0.7	69	F	1		94	68
24	1598	5899	1.45	1.5	65	F	20	X	38	42
25	120345	7204	0.78	0.6	48	M	8M		119	120
26	99051	7266	2.73	2.6	61	F	20	X	20	19
27	120998	759	0.96	0.5	70	M	5		110	97
28	122312	2319	0.54	0.6	49	M	3		118	134
29	126191	6828	1.71	1.4	79	M	15		51	43
30	102777	10640	1.48	0.7	74	F	20		85	40.7
31	129800	10812	2	1.6	68	F	4	x	32	28
32	129840	10852	1.31	0.6	77	F	2		87	47
33	25900	11800	0.86	0.8	45	M	10	x	107	111.1
34	202683	12749	0.66	0.4	56	F	5		116	114
35	131108	12752	1.61	0.9	80	F	10		60	35
36	130903	12759	0.73	0.6	51	M	3	x	116	113
37	181411	12783	0.65	0.2	47	F	2		155	113
38	131229	13393	0.91	0.7	60	M	5		102	88
39	204361	14798	0.52	0.6	25	M	48		139	149
40	204847	16063	1.23	0.5	68	F	5		99	53

Anexo 3 Solicitud de autorización para realización del estudio.

ANEXO 3

Ciudad de México a 30 de septiembre de 2022

Asunto: el que se indica.

DR DANIEL LOPEZ MEJIA.

Director del Hospital General De Milpa Alta

Presente

Solicito a usted de la manera más atenta me permita desarrollar la fase de campo de mi Proyecto de Investigación titulado "CISTATINA C COMO BIOMARCADOR PARA LA DETECCIÓN TEMPRANA DE DAÑO RENAL EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS 2 EN EL HOSPITAL GENERAL MILPA ALTA." para lo cual le solicito me permita acceder a la base de datos de los pacientes a quienes se les ha tomado el estudio de Cistatina C en el Hospital de Milpa Alta y hacer un registro con los criterios de inclusión necesarios. El propósito del trabajo es identificar, cuál de los dos biomarcadores presenta mayor eficacia para la detección oportuna de daño renal en los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 y evitar su progresión a una fase irreversible y dialítica.

No omito señalar que la Dra. Consuelo González Salinas, quien es mi directora de tesis, lo ha revisado y aprobado, por lo que se encuentra en proceso de registro por el Comité de Ética e Investigación. Nivel central de la Dirección de Formación, Actualización Médica e Investigación de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México.

Sin otro particular, reciba un cordial saludo. Quedo a sus órdenes, esperando su respuesta.

ATENTAMENTE



R3 MF DR. ABRAHAM FLORES AVILES.

CepDr. Ramón Ortega Rosas. Jefe de enseñanza del Hospital.

Anexo 4 Hoja de aceptación (No inconveniente)



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO

SECRETARÍA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO
HOSPITAL GENERAL MILPA ALTA



Ciudad de México a 05 de octubre de 2022

Asunto: Autorización

Dr. Abraham Flores Aviles.
Residente de la especialidad de Medicina Familiar.

PRESENTE

En relación a su escrito donde solicita se autorice llevar a cabo la realización del protocolo de Investigación con título "Cistatina C como Biomarcador para la Detección Temprana de Daño Renal en Pacientes con Diabetes Mellitus 2 en el Hospital General Milpa Alta", en ésta unidad, le informo que no existe ningún inconveniente en que se lleve a cabo dicha actividad solicitándole tenga a bien dirigirse a su asesor responsable la Dra. Consuelo González Salinas.

Sin otro particular, reciba un cordial saludo.

Atentamente
Dr. Daniel López Mejía
Director del Hospital General Milpa Alta
