



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
SUBDIVISIÓN DE MEDICINA FAMILIAR
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA FAMILIAR

UNIDAD ACADÉMICA
CLÍNICA DE MEDICINA FAMILIAR
“DR. IGNACIO CHÁVEZ”

**DETERMINACIÓN DE CISTATINA C PLASMÁTICA COMO FACTOR
PRONÓSTICO DE LA FUNCIÓN RENAL EN PACIENTES CON DIABETES
MELLITUS TIPO 2**

T E S I S
PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA
EN MEDICINA FAMILIAR

PRESENTA:
DRA. NORMA EUGENIA ZÚÑIGA ROMERO

DIRECTORES DE TESIS:
DR. EFRÉN RAÚL PONCE ROSAS
DR. HERMENEGILDO VICENTEÑO AYALA

Facultad de Medicina



Registro 273.2013



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.

**DETERMINACIÓN DE CISTATINA C PLASMÁTICA COMO FACTOR
PRONÓSTICO DE LA FUNCIÓN RENAL EN PACIENTES CON DIABETES
MELLITUS TIPO 2**

PRESENTA:
DRA. NORMA EUGENIA ZÚÑIGA ROMERO

AUTORIZACIÓN:
PROFESOR TITULAR



DRA. CATALINA MONROY CABALLERO
Profesora Titular
Curso de Especialización en Medicina Familiar

Clínica de Medicina Familiar "IGNACIO CHÁVEZ"
I.S.S.S.T.E, México, D.F

**DETERMINACIÓN DE CISTATINA C PLASMÁTICA COMO FACTOR
PRONÓSTICO DE LA FUNCIÓN RENAL EN PACIENTES CON DIABETES
MELLITUS TIPO 2**

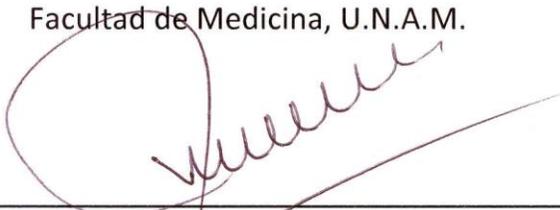
PRESENTA:
DRA. NORMA EUGENIA ZÚÑIGA ROMERO

AUTORIZACIÓN
DIRECTORES DE TESIS:



DR. EFRÉN RAÚL PONCE ROSAS

Médico Familiar
Profesor Titular "A", T.C.
Coordinación de Investigación
Subdivisión de Medicina Familiar
División de Estudios de Posgrado
Facultad de Medicina, U.N.A.M.



DR. HERMENEGILDO VICENTEÑO AYALA
Médico Adscrito a la Unidad de Calidad
Médico Internista e Intensivista
Diabetólogo y profesor Emérito de la U.N.A.M.
Coordinador del Departamento de Medicina Interna
H.R. "Lic. Adolfo López Mateos" del I.S.S.S.T.E.

**DETERMINACIÓN DE CISTATINA C PLASMÁTICA COMO FACTOR
PRONÓSTICO DE LA FUNCIÓN RENAL EN PACIENTES CON DIABETES
MELLITUS TIPO 2**

PRESENTA:
DRA. NORMA EUGENIA ZÚÑIGA ROMERO

AUTORIDADES DE LA CLÍNICA
"IGNACIO CHÁVEZ", I.S.S.S.T.E

DR. DAVID ESCOBEDO HERRERA
DIRECTOR
Clínica de Medicina Familiar "IGNACIO CHÁVEZ"
I.S.S.S.T.E, México, D.F.

DR. JESÚS LUNA ÁVILA
Jefe de Enseñanza e Investigación
Clínica de Medicina Familiar "IGNACIO CHÁVEZ"
I.S.S.S.T.E, México, D.F.

DR. OSCAR ACEVEDO GILES
Médico Familiar y Diabetólogo
Miembro del Comité de Ética en Investigación
Jefe del Módulo Integral de Diabetes por Etapas – MIDE
Clínica de Medicina Familiar "IGNACIO CHÁVEZ"
I.S.S.S.T.E, México, D.F.

**DETERMINACIÓN DE CISTATINA C PLASMÁTICA COMO FACTOR
PRONÓSTICO DE LA FUNCIÓN RENAL EN PACIENTES CON DIABETES
MELLITUS TIPO 2**

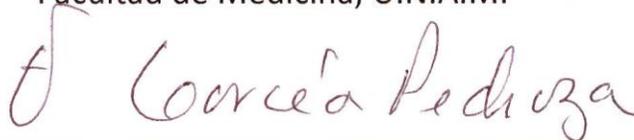
PRESENTA:
DRA. NORMA EUGENIA ZÚÑIGA ROMERO

AUTORIDADES DE LA SUBDIVISIÓN DE MEDICINA FAMILIAR
DE LA U.N.A.M.



DR. FRANCISCO JAVIER GÓMEZ CLAVELINA

Jefe de la Subdivisión de Medicina Familiar
División de Estudios de Posgrado
Facultad de Medicina, U.N.A.M.



DR. FELIPE DE JESÚS GARCÍA PEDROZA

Coordinador de Investigación
División de Estudios de Posgrado
Subdivisión de Medicina Familiar
Facultad de Medicina, U.N.A.M.

DR. ISAIÁS HERNÁNDEZ TORRES

Coordinador de Docencia
División de Estudios de Posgrado
Subdivisión de Medicina Familiar
Facultad de Medicina, U.N.A.M.

El Médico Familiar tiene una gran responsabilidad
pero también una excelente oportunidad para ayudar
no sólo al paciente
sino a todos los elementos de su núcleo
porque él no conoce grupos, conoce a cada integrante
en cualquier contexto
lo que repercute en el beneficio del paciente
y su familia.

Anónimo

AGRADECIMIENTOS

Dr. Efrén Raúl Ponce Rosas – Médico Familiar, Profesor Titular “A”, T.C., Coordinación de Investigación, Subdivisión de Medicina Familiar, Facultad de Medicina, UNAM.

Dr. Hermenegildo Vicenteño Ayala – Coordinador del Departamento de Medicina Interna H.R. “Lic. Adolfo López Mateos” del ISSSTE.

Dr. Oscar Acevedo Giles – Médico Familiar y Diabetólogo, Jefe de la Unidad MIDE de la CMF “Ignacio Chávez” del ISSSTE.

Cirujano Dentista Gloria Noemí Figueroa Alcántara – Módulo MIDE, CMF “Ignacio Chávez” del ISSSTE.

Lic. En Enfermería y Obstetricia María Elena Ramírez Martínez – Módulo MIDE, CMF “Ignacio Chávez” del ISSSTE.

Trabajadora Social María Elena Yáñez Sandoval – Módulo MIDE, CMF “Ignacio Chávez” del ISSSTE.

Bióloga Adriana del Rocío López Villafañá – Jefa del Departamento de Laboratorio Clínico del H.R. “Lic. Adolfo López Mateos” del ISSSTE.

PERSONAL DE LABORATORIO ENCARGADO DE PROCESAMIENTO DE ANÁLISIS Y RESULTADOS EN EL HOSPITAL REGIONAL “LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS” – ISSSTE:

QBP Nicasio Márquez Medel – Sección Química I

QFB Yolanda Villalpando Galicia – Sección Química I

Laboratorista María Landeros Martínez – Sección Química I

Laboratorista Raúl Cedillo Puente – Sección Química I

QFB Leticia Lorena Uribe Martínez – Sección PFH Bioquímica II

QFB Gloria Laura Sánchez Ochoa – Sección PFH Bioquímica II

QFB Angélica Bizarro Arteaga – Sección Inmunología

Laboratorista Elsa Pichardo Solís – Sección Inmunología

Laboratorista Maritza Chávez Quintana – Sección Inmunología

UNIDAD DE BANCO DE SANGRE EN APOYO A LA CENTRIFUGACIÓN Y CONSERVACIÓN DE MUESTRAS CLÍNICAS EN EL HOSPITAL REGIONAL “LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS” – ISSSTE:

Químico Laboratorista Dulce María Pérez Hernández

Químico Laboratorista Hernán Collado León

PERSONAL DE LABORATORIO ENCARGADO COMO APOYO PARA LA TOMA DE MUESTRAS EN LA CLÍNICA DE MEDICINA FAMILIAR “IGNACIO CHÁVEZ” – ISSSTE:

QFB Claudia Marta Valencia Gómez – Jefa del Laboratorio Clínico.

QFB Ingrid Morgan Ayanegui.

Laboratorista Clínico María de Lourdes Cruz Zamora.

A todos ellos, mi más profundo agradecimiento, este trabajo no hubiera sido posible sin su apoyo, su entrega, dedicación y compromiso.

¡MUCHAS GRACIAS!

RESUMEN

Determinación de Cistatina C plasmática como factor pronóstico de la función renal en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2

Introducción. La Cistatina C es un prometedor marcador de la aparición precoz de la enfermedad renal teniendo más exactitud que la creatinina sérica y su aclaramiento así como la estimación Cockcroft – Gault; se filtra y metaboliza en el riñón, por lo que su elevación indica daño renal. **Objetivo.** Determinar niveles de Cistatina C plasmática en pacientes con Diabetes Mellitus. **Método. Diseño del estudio:** prospectivo, transversal, comparativo y observacional. **Muestra:** no aleatoria, 111 pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, dos grupos: hospital y clínica, consulta externa. **Variables:** medición de la función renal y asociados de control metabólico. **Mediciones:** determinaciones séricas de Cistatina C. **Análisis:** descriptivo e inferencial (t de student, U de Mann-Whitney). **Consideraciones éticas:** Ley General de Salud en materia de Investigación, México. **Resultados.** Se encontraron diferencias significativas en los valores de cistatina C en favor de los pacientes con adecuado control metabólico y en los de la clínica comparados con los de hospital: Hemoglobina Glucosilada ($p=0.015$), Colesterol Total ($p=0.030$) y triglicéridos ($p=0.001$). Asociación inversa moderada entre Cistatina C y depuración de creatinina, (Correlación de *Pearson* = -0.436 , $p=0.018$). **Conclusiones.** La edad y el control metabólico son marcadores importantes para determinar daño renal inicial en pacientes asintomáticos. La Cistatina C es un marcador pronóstico de daño renal prematuro en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, comparado con el *gold estándar* (depuración de creatinina). Agregar este marcador como indicador de laboratorio de rutina, al menos, sería de gran apoyo para el adecuado control metabólico de los pacientes diabéticos.

Palabras clave: Cistatina C, Diabetes Mellitus tipo 2, Falla Renal.

SUMMARY

Cystatin C determination and prediction of renal function in patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Background. Cystatin C is a promising marker for the early onset of kidney disease having more accurate than serum creatinine and their clearance and the estimation of Cockcroft – Gault; filtered and metabolized in the kidney, so its elevation indicating kidney failure.

Objective. To determine plasma levels of Cystatin C in patients with Diabetes Mellitus.

Methods. Study Design: prospective, cross-sectional, comparative and observational.

Sample: nonrandom, 111 patients with type 2 diabetes, two groups: hospital and clinic, outpatient.

Variables: measurement of renal function and metabolic control partners.

Measurement: serum determinations of Cystatin C. **Analysis:** descriptive and inferential (student T test, U of Mann-Whitney). **Ethics committee:** general law of research in Mexico.

Results. There were significant differences in values for cystatin C in patients with adequate metabolic control and in the clinic compared with hospital: Glycosylated hemoglobin ($p = 0.015$), total cholesterol ($p = 0.030$) and triglycerides ($p = 0.001$). Moderate inverse association between Cystatin C and creatinine clearance (Pearson correlation = $- .436$, $p = 0.018$).

Conclusions. The age and metabolic control are important markers for determining initial kidney damage in asymptomatic patients. Cystatin C is a prognostic marker of early renal damage in patients with type 2 diabetes, compared with the gold standard (creatinine clearance). Add this biomarker as routine laboratory indicator, at least, would be of great help for adequate metabolic control of diabetic patients.

Key Words: *Cystatin C, Type 2 Diabetes, Kidney Failure.*

1. MARCO TEÓRICO	
1.1 Antecedentes históricos de la Diabetes Mellitus tipo 2	1
1.2 Concepto de la Diabetes Mellitus tipo 2	1
1.3 Clasificación	2
1.4 Epidemiología	7
1.4.1 Mundial	7
1.4.2 Nacional	8
1.4.3 Estatal	8
1.4.4 ISSSTE	8
1.5 Factores de Riesgo	9
1.6 Etiología	10
1.7 Fisiopatología	11
1.8 Cuadro Clínico	17
1.9 Diagnóstico	18
1.10 Tratamiento	20
1.11 Complicaciones	24
1.12 Definición de Cistatina C	27
1.13 Ventajas del marcador Cistatina C	29
1.14 Precaución con el uso del marcador Cistatina C	31
1.15 Impacto en la continuidad del paciente en el uso del marcador Cistatina C	33
1.16 Utilidad clínica por grupos de edad	36
1.17 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	38
2. JUSTIFICACIÓN	40
3. OBJETIVO GENERAL	41
3.1 Objetivos específicos	41
3.2 5. MATERIAL Y MÉTODOS	
5.1 Tipo de Estudio	42
5.2 Diseño de investigación del estudio	42
5.3 Población, lugar y tiempo	44
5.4 Muestra	44
5.5 Criterios de selección	45
5.5.1 Criterios de Inclusión	45
5.5.2 Criterios de Exclusión	45
5.5.3 Criterios de Eliminación	45
5.6 Variables de Estudio	46
5.7 Definición conceptual y operativa de las variables	48
5.8 Diseño Estadístico	55
5.9 Instrumento de Recolección de Datos	56
5.10 Método de Recolección de Datos	57
5.11 Maniobras para evitar o controlar sesgos	58

5.12	Prueba Piloto.....	50
5.13	Procedimientos Estadísticos.....	59
5.14	Cronograma.....	62
5.15	Recursos Humanos, Materiales, Físicos y Financiamiento del estudio.....	63
5.16	Consideraciones Éticas.....	63
6.	RESULTADOS	
6.1	Tipo de paciente.....	64
6.2	Control metabólico de la Diabetes Mellitus tipo 2.....	64
6.3	Edad en años.....	64
6.4	Estado civil.....	65
6.5	Sexo.....	66
6.6	Escolaridad.....	67
6.7	Zona geográfica.....	67
6.8	Años de padecimiento de la Diabetes Mellitus tipo 2.....	67
6.9	Factores asociados a valorar función renal en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2.....	68
6.10	Detección de microalbuminuria.....	69
6.11	Complicaciones crónicas de la Diabetes Mellitus tipo 2: Neuropatía.....	70
6.12	Complicaciones crónicas de la Diabetes Mellitus tipo 2: Pie diabético.....	70
6.13	Obesidad.....	71
6.14	Tipo de familia.....	72
6.15	Ciclo vital familiar.....	73
6.16	Análisis descriptivo de las variables.....	74
7.	DISCUSIÓN	79
8.	CONCLUSIONES	83
9.	REFERENCIAS	84
10.	ANEXOS	86

1. MARCO TEÓRICO

1.1 ANTECEDENTES HISTÓRICOS DE LA DIABETES MELLITUS

Los hechos históricos recientes bajo el punto de vista del diagnóstico de la Diabetes Mellitus, datan desde 1979 en el que el *National Diabetes Data Group* (NDDG) consensuó un documento publicado en la revista *Diabetes* de ese mismo año, titulado “*Classification and diagnosis of Diabetes Mellitus and other categories of glucose intolerance*”, adaptado, publicado y aceptado por la OMS (Organización Mundial de la Salud) un año después. En ese momento se cambió la clasificación y denominación de Diabetes Mellitus Insulinodependiente a tipo 1 y a Diabetes Mellitus no insulinodependiente a tipo 2¹.

En 1985 se añadió la Diabetes relacionada con la malnutrición y la gestacional, además el test de sobrecarga oral de glucosa se realizara a todos los pacientes con 75 g¹.

En junio de 1997, la comisión formada por la **OMS** (*Organización Mundial de la Salud*) y la **ADA** (*American Diabetes Association*), dieron a conocer los nuevos criterios de clasificación, quedando reducidas a cuatro grupos².

A partir de entonces, se pueden encontrar guías y formatos actualizados para revisión de la Diabetes. Existe a nivel nacional la Guía de Práctica Clínica en su edición actual 2009, sustituyendo la Norma Oficial Mexicana 2001; y el tratamiento actual en el manejo de la Diabetes publicada en enero del 2013 por la ADA.

1.2 CONCEPTO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

La diabetes mellitus (DM) es un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia, resultante de la alteración de secreción de insulina, la acción de la insulina o ambas³.

La diabetes es un síndrome cuya característica principal es una elevación de las concentraciones de la glucosa plasmática. Esta elevación obedece a diferentes etiologías, las cuales deben determinarse. Es importante tener esto en consideración, ya que el diagnóstico de Diabetes Mellitus en un paciente implica que simultáneamente otros padecimientos pueden ser la causa o la consecuencia del desajuste metabólico¹.

La hiperglucemia crónica de la Diabetes Mellitus, se asocia con el daño a largo plazo, produciendo la disfunción y la falla orgánica endotelial y que afecta a la microcirculación de órganos como los ojos, riñones, corazón, nervios y vasos sanguíneos³.

Al respecto, *the Current Opinion in Endocrinology & Diabetes* señala que La duración de la hiperglucemia y su gravedad son los factores de complicaciones más importantes a mediano y largo plazo. Y que por lo tanto, ninguna célula de nuestro organismo se escapa de la acción metabólica de la glucosa².

1.3 CLASIFICACIÓN

Desde 1997, la clasificación de la Diabetes Mellitus quedó incluida en cuatro principales grupos:

- a) Diabetes Mellitus tipo 1
- b) Diabetes Mellitus tipo 2
- c) Diabetes Gestacional
- d) Otros tipos específicos de diabetes.

La ADA (*American Diabetes Association*) a partir del año 2012 la clasifica en 3 categorías etiopatogénicas amplias: Diabetes Mellitus tipo 1, tipo 2 y prediabetes³.

Diabetes Mellitus tipo 1

Esta forma de diabetes, que representa solo el 5-10% de las personas con diabetes, previamente abarcaba los términos diabetes insulino dependiente, diabetes tipo 1 o diabetes de comienzo juvenil, resulta de la destrucción autoinmune de las células β del páncreas³.

Los marcadores de destrucción son los autoanticuerpos contra las células de los islotes, la insulina, el autoanticuerpo GAD (antiglutamato decarboxilasa) (GAD65) y el de la tirosina fosfatasa IA-2 y IA-2 β . Uno y usualmente más de estos autoanticuerpos están presentes en el 85-90% de los individuos con hiperglucemia en ayunas³.

Por otra parte, la enfermedad tiene estrechas asociaciones HLA, vinculadas con los genes DQA y DQB, y está influenciada por los genes DRB. Estos alelos HLA-DR/DQ pueden ser predisponentes o protectores³.

En esta forma de diabetes, la tasa de destrucción de las células β es muy variable, siendo rápida en algunos individuos (principalmente los lactantes y los niños) y lenta en otros (principalmente los adultos)³.

Estos pacientes también son propensos a otros trastornos autoinmunes, como la enfermedad de Graves, la tiroiditis de Hashimoto, la enfermedad de Addison, el vitíligo, la enfermedad celiaca, la hepatitis autoinmune, la miastenia grave y la anemia perniciosa³.

Diabetes Mellitus tipo 2

Esta diabetes, que representa el 90-95% de las personas con diabetes, conocida como diabetes no insulino dependiente, diabetes tipo 2, o diabetes de comienzo en el adulto, incluye a las personas con resistencia a la insulina y generalmente tiene deficiencia relativa (no absoluta) de insulina³.

No hay destrucción inmunológica de las células β y los pacientes no tienen ninguna de las otras causas de diabetes. La mayoría de estos pacientes son obesos, y la obesidad por sí misma causa cierto grado de resistencia a la insulina. Los pacientes que no son obesos según los criterios tradicionales pueden tener un porcentaje mayor de grasa corporal distribuida principalmente en la región abdominal³.

Sin embargo, tienen mayor riesgo de desarrollar complicaciones macro y microvasculares. La secreción de insulina es deficiente y no alcanza a compensar la resistencia a la insulina³.

Prediabetes

De 1997 al 2003 el comité de expertos para el diagnóstico y tratamiento de Diabetes Mellitus integra un grupo de personas que no cumplen criterios para diabetes pero tampoco sus niveles de glucemia son normales³.

Estas personas tienen alto riesgo de padecer Diabetes Mellitus asociado a factores de riesgo cardiovascular temprano, obesidad central, dislipidemia con triglicéridos altos, colesterol HDL bajo e hipertensión³.

Criterios actuales para personas con Prediabetes:

- Glicemia capilar matinal 100 – 125 mg/dl.
- Glucosa plasmática 2 horas postprandial 140 – 199 mg/dl.
- Hemoglobina glucosilada 5.7 – 6.4%.

Otros tipos específicos de Diabetes Mellitus

Defectos genéticos de las células β , de las cuales recibieron el nombre de MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*) que se hereda como un patrón autosómico dominante. Se comportan clínicamente como los tipo 2⁶.

- MODY 1. Alteración del gen HNF - 4 α , factor nuclear del hepatocito.
- MODY 2. Alteración del gen glucocinasa en el cromosoma 7p, enzima que convierte a la glucosa a glucosa – 6 fosfato.
- MODY 3. Es el tipo más frecuente de todos. Se da por alteración del gen HNF - 1 α .

- MODY 4. Mutación del gen IPF – 1, éste gen es encargado como factor promotor de la insulina y en algunos casos puede existir agenesia pancreática².

Existen otros defectos pancreáticos como la falta de conversión de la proinsulina a la insulina que también se hereda de forma autosómica dominante⁶.

Defectos en la acción de la insulina de etiología genética que darán lugar a hiperglucemias acompañadas de hiperinsulinemias que llegan a producir en ocasiones hiperglucemias graves, como los que se mencionan a continuación:

- TIPO A. Son los llamados resistencia a la insulina que se considera como un subtipo del *Síndrome de Ovario Poliquístico* en donde la mujer presenta además poliquistosis ovárica, androgenismo y acantosis nigricans².
- El LEPRECHAUNISMO o Síndrome de Donohue, es una alteración genética que da de forma autosómica recesiva y cursa con bajo peso y talla al nacer, malformaciones craneofaciales, aumento del tamaño pene/clítoris, lipoatrofia y resistencia a la insulina. Los niños afectados mueren precozmente².
- Síndrome de Rabson – Mendenhall, su mutación se encuentra en el cromosoma 19, donde existe de igual forma resistencia a la insulina².

Existen otras formas de enfermedades del páncreas exócrino que pueden llegar a afectar el páncreas endócrino y producir Diabetes Mellitus entre ellas se encuentra la pancreatitis aguda necrótico – hemorrágica y la crónica calcificante, traumatismos, infecciones del tipo colecisto – pancreáticas, las pancreatectomías totales o subtotales y el cáncer de páncreas².

Las endocrinopatías que antagonizan la acción insulínica dando lugar a hiperglucemia y Diabetes Mellitus, patologías como la acromegalia, glucagonoma, Síndrome de Cushing y feocromocitoma².

Las inducidas por fármacos que precipitan la malformación de alteraciones preexistentes ya sea en forma de disfunción secretora o de resistencia a la insulina, entre ellos se encuentran el ácido nicotínico, los glucocorticoides, hormonas tiroideas, agonistas β y α adrenérgicos, tiacidas, pentamidina, dilantina, vacor, interferón – α^2 .

Las infecciones inducida por ciertos virus que causan destrucción de las células B del páncreas, las cuales incluyen rubéola congénita, parotiditis, virus coxackie B o citomegalovirus².

Síndromes genéticos asociados a diabetes los cuales podemos encontrar:

- Down (trisomía 21)
- Klinefelter (hipogonadismo primario por 47XXY)
- Turner (hipogonadismo por 45X0)
- Wolfram (Diabetes Mellitus, diabetes insípida, atrofia óptica y sordera neurológica)
- Ataxia de Friedreich
- Corea de Huntington
- Laurence – Moon – Biedl – Rozabal
- Prader Willi
- Distrofia Miotónica
- Porfira, entre otros.

Diabetes Mellitus Gestacional

Hacia los nuevos estándares de diagnóstico en diabetes gestacional, se sabe que la presencia de obesidad de mujeres en edad reproductiva, incrementa la posibilidad de padecer Diabetes Mellitus durante la gestación³.

El perfil de mujer con riesgo, es una mujer añosa, historia previa de intolerancia a la glucosa, obesidad central, niños macrosómicos previos y glucemia anormal en ayuno³.

Estudios que se han hecho sobre hiperglicemia y embarazo, definen que el mayor riesgo se presenta durante las semanas 24 – 28 de gestación, y que es imprescindible realizar a todas las mujeres un test de curva de tolerancia a la glucosa con una carga de 75 g en ayuno en esta etapa, aunque los rangos hayan salido normales en etapas previas³.

Las recomendaciones actuales establecidas por la ADA (*American Diabetes Association*), y el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (FIGO) aprobadas desde el 2011 es administrar carga de 75 g de glucosa en ayuno, y medir la curva de tolerancia en ayuno, a la hora y a las dos horas, en todas las mujeres que se encuentren entre las semana 24 – 28 de gestación. El ayuno debe ser mínimo de ocho horas³.

El diagnóstico de Diabetes Mellitus Gestacional de acuerdo a los valores de glucosa en plasma son los siguientes:

- ❖ Glucosa en ayuno ≥ 92 mg/dl.
- ❖ A la hora ≥ 180 mg/dl.
- ❖ A las dos horas ≥ 153 mg/dl.

1.4 EPIDEMIOLOGÍA

1.4.1 MUNDIAL

La Diabetes Mellitus sobre todo de tipo 2, actualmente es una de las enfermedades de epidemia mundial y que se ha ido incrementando a lo largo de los años. La Organización Mundial de la Salud (OMS), calcula que el número de personas con diabetes en el mundo es de 171 millones y pronostica que aumentará a 366 millones para el año 2030⁴.

1.4.2 NACIONAL

La diabetes en México, según la Encuesta Nacional de Salud 2000, desde 1940 ya se encontraba dentro de las primeras veinte causas de mortalidad. En 1970 ya ocupaba el 15º lugar como causa de muerte. Diez años después ocupó el noveno lugar y para 1990 alcanzó el cuarto lugar como causa de mortalidad general⁴.

A partir del año 2000, la diabetes es la primera causa de muerte en mujeres y la segunda en hombres, después de la cardiopatía isquémica; enfermedad resultante muchas veces de la diabetes⁴.

En el 2003, la diabetes representó 12.6% de todas las muertes ocurridas en el país y la edad promedio al morir fue de 66 años⁴.

1.4.3 ESTATAL

En el portal oficial de la presidencia de México se reportan datos sobre la Diabetes Mellitus tipo 2 para el año 2010.

Se detectaron en 2009, 64 mil 950 nuevos casos. Más del 8 por ciento de los mexicanos de 28 a 69 años de edad padece esta enfermedad; 30 por ciento de ellos no lo sabe⁵.

1.4.4 ISSSTE

Ante los severos efectos en la calidad de vida que esta enfermedad causa entre sus víctimas, el ISSSTE fortaleció sus acciones preventivas de orientación y detección oportuna, que permitieron disminuir durante el 2002 en casi tres mil el número de casos nuevos reportados, respecto a las cifras de 1999⁵.

1.5 FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo, dentro de la epidemiología, podemos dividirla por grupos de edad, siendo así que la Academia de Diabetes nos indica varios puntos importantes que debemos de tomar en cuenta para identificar aquéllos pacientes en riesgo de padecer la enfermedad³.

Pacientes adultos:

- ♣ Presencia de IMC (Índice de Masa Corporal) $\geq 25 \text{ kg/m}^2$.
- ♣ Inactividad física, sedentarismo.
- ♣ Herencia de primer grado o grupos étnicos con alto riesgo como son: latinos, americanos, americano – africanos, americano – asiáticos.
- ♣ Mujeres quienes desarrollaron Diabetes Mellitus Gestacional y/o que tuvieron hijos macrosómicos con peso igual o mayor a 4 kg.
- ♣ Presión arterial $\geq 140/90 \text{ mmHg}$.
- ♣ Niveles de colesterol HDL $< 35 \text{ mg/dl}$ y/o niveles de triglicéridos $> 250 \text{ mg/dl}$.
- ♣ Pacientes con síndrome de ovario poliquístico.
- ♣ Mujeres con hemoglobina glucosilada ≥ 5.7
- ♣ Condiciones clínicas asociadas a resistencia a la insulina como son obesidad central severa, acantosis nigricans.

En pacientes adultos, la detección debe de hacerse en todos los pacientes mayores de 45 años de edad, sin la presencia de factores de riesgo, pero la detección debe de hacerse mucho antes, en la presencia de factores de riesgo³.

El tamiz, dependiendo del resultado, se evaluará cada tres años si es satisfactorio, o anualmente si se reporta alterado³.

Niños asintomáticos:

- ♣ Sobrepeso con percentila > 85th de acuerdo a la edad y sexo.
- ♣ Historia familiar de Diabetes Mellitus tipo 2 en primero o segundo grado.
- ♣ Grupos étnicos con alto riesgo como son: latinos, americanos, americano – africanos, americano – asiáticos.
- ♣ Signos clínicos de resistencia a la insulina: acantosis nigricans, hipertensión calculada de acuerdo a la percentil por edad, dislipidemia.
- ♣ Pacientes con síndrome de ovario poliquístico.
- ♣ Historia de Diabetes Gestacional materna.

En estos pacientes es importante realizar la detección en la pubertad, alrededor de los diez años de edad; y evaluar dependiendo del resultado cada tres años si es satisfactorio, o anualmente si existe un factor de riesgo agregado³.

1.6 ETIOLOGÍA

Varios procesos patogénicos están involucrados en el desarrollo de la Diabetes Mellitus, desde la destrucción autoinmune de las células β del páncreas con la consecuente deficiencia de insulina, hasta las anomalías que provocan resistencia en la acción de la insulina³.

La base de las anomalías del metabolismo de los carbohidratos, las grasas y las proteínas en la Diabetes Mellitus, es la acción deficiente de la insulina sobre los tejidos diana³.

Los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 presentan resistencia a la insulina, hormona de tipo endócrina, sustancia producida por el páncreas. Ésta no es reconocida por las células para permitir que la glucosa entre, para producir energía, y da lugar a hiperglucemia. Las células de los músculos, el hígado y el tejido adiposo no pueden utilizar la insulina de forma adecuada².

Para compensar, el páncreas produce más insulina. Las células sienten este torrente de insulina y se tornan más resistentes, lo que ocasiona un círculo vicioso de valores altos de glucosa y frecuentes valores altos de insulina¹.

Por lo general, la Diabetes Mellitus tipo 2 ocurre gradualmente. En el momento del diagnóstico, la mayoría de los pacientes presenta obesidad. Sin embargo, también puede desarrollarse en personas delgadas, especialmente de edad avanzada¹.

También las mujeres embarazadas que desarrollan diabetes, aunque normalmente desaparece después de la gestación, tienen más probabilidades de que en el futuro desarrollen Diabetes Mellitus tipo 2¹.

La deficiente acción de la insulina, proviene de su secreción inadecuada y/o la disminución de la respuesta de los tejidos a la insulina en uno o más puntos en la compleja vía de la acción hormonal³.

El deterioro de la secreción de la insulina y los defectos de la acción insulínica suelen coexistir en el mismo paciente, y no está establecido cuál de las anomalías es la causa principal de la hiperglucemia, si es que actúan por sí solas³.

1.7 FISIOPATOLOGÍA

Recordando la fisiología normal, se sabe que la insulina es una hormona que se origina en las células β del páncreas y afecta principalmente al metabolismo de carbohidratos, proteínas y grasas lo que ayuda a regular la ganancia y gasto de energía¹.

Dentro del metabolismo de los carbohidratos, contribuye en el control de la glucemia, la formación de glucógeno hepático y muscular e inhibe la lipólisis del tejido adiposo³.

El funcionamiento adecuado de la insulina requiere de una secuencia de pasos: síntesis y almacenamiento; liberación y señalización postreceptor⁶.

La liberación de insulina estimulada por glucosa es bifásica, con una primera fase de liberación rápida (5 – 10 minutos), seguida por una segunda fase de liberación prolongada, la cual continúa dependiendo de la duración del estímulo. El principal estímulo para la secreción de insulina es la concentración de glucosa en sangre. Una vez que la insulina se une a la glucosa en el torrente sanguíneo, el complejo se transporta hacia la membrana celular, donde la insulina se une a un receptor específico⁶.

El receptor de insulina es una glucoproteína, con peso molecular aproximado de 400kDa, consta de 2 sub-unidades α y dos sub-unidades β . Las sub-unidades α son extracelulares y las sub-unidades β se extienden sobre la membrana celular y son parcialmente intracelulares⁶.

Los receptores de la insulina tienen 5 isoformas llamadas GLUT-1, GLUT-2, GLUT-3, GLUT-4 y GLUT-5. GLUT-4 es el transportador de glucosa que responde principalmente a la insulina y se expresa principalmente en el músculo; por ello se ha considerado como un factor importante en la resistencia a la insulina y GLUT-5, basados en el orden en que fueron clonados⁶.

La unión de la insulina a la sub-unidad α , regula la actividad la tirosín cinasa (TC) asociada con la sub-unidad β esto ocurre debido a que se promueven cambios en la conformación del receptor, lo cual estimula la actividad de la TC, que a su vez causa la fosforilación de proteínas dentro de la célula, a expensas de ATP⁶.

Los substratos receptores de insulina (SRI-1, 2 y 3) sufren rápida fosforilación por la TC, que se estimula por insulina y permite la unión no covalente entre los sitios fosforilados y los dominios específicos (SH-2) en las proteínas meta. Entonces, el complejo insulina-receptor puede llevarse al interior de la célula. Este proceso completo lleva a la formación de inositol trifosfato (IP-3), diacilglicerol (DAG) y proteín cinasa C (PKC), y en el hígado regula la glucógeno sintetasa (Vía no oxidativa) o la glucógeno fosforilasa (glucogenólisis)⁶.

La glucosa captada en la célula finalmente se procesa por la vía de la glucólisis, lo cual lleva a la generación de energía, la cual se utiliza en los procesos celulares o se almacena en forma de ácidos grasos, en el tejido adiposo. Las alteraciones que se han caracterizado son la intolerancia a la glucosa (IG), la hiperglucemia postprandial (HGPP) y la resistencia a la insulina (RI). Esta gama de anomalías se origina en las alteraciones en los pasos antes descritos y están estrechamente relacionados entre sí⁶.

La primera alteración en muchos casos es la RI, que se asocia a predisposición genética y a factores de riesgo (obesidad, estilo de vida sedentario y mujeres con antecedente de haber tenido productos mayores de 4 kg). La RI es una alteración que afecta inicialmente la acción de la insulina en la periferia (señalización y transducción); es decir, no permite el metabolismo oxidativo (uso de glucosa) y no oxidativo (almacenamiento de glucosa como glucógeno en hígado y músculo y de lípidos en el tejido adiposo); además, afecta la supresión de la glucólisis y la gluconeogénesis hepática, favoreciendo así la hiperglucemia, que inicialmente no se manifiesta, dado que la célula β del páncreas regula la glucemia a través de una mayor síntesis y secreción de insulina, que constituye la respuesta fisiológica apropiada⁶.

Esta situación ocurre para compensar la aparente deficiencia de insulina, que en realidad no es más que una disminución en la acción de la hormona, secundaria a falta de sensibilidad a ésta, la resultante de esta respuesta, es una hiperinsulinemia cuya finalidad es el control de la hiperglucemia. Sin embargo, esta respuesta no puede sostenerse por siempre y después de algún tiempo (habitualmente años), la función de la célula β decae, generando una insulinemia elevada, pero que no es capaz de controlar la glucemia (declinación pancreática)⁶.

Esta alteración se manifiesta como hiperglucemia postprandial (HGPP) y posteriormente como hiperglucemia en ayuno (HGA), con lo que se hace el diagnóstico de Diabetes Mellitus⁶.

La evolución final de este trastorno en la disfunción severa de la célula β del páncreas (falla pancreática). Los mecanismos por los cuales ocurre o se perpetúa la RI son variados; entre ellos destacan: adiposidad central o visceral, donde existe un elevado depósito de ácidos grasos; en la RI, la lipólisis es muy activa, liberándose ácidos grasos (Ác-G) al torrente sanguíneo⁶.

Los Ác-G bloquean la captura de glucosa estimulada por la insulina en el músculo; de este modo, aumenta la gluconeogénesis hepática, llevando a hiperglucemia con hiperinsulinemia compensatoria. El mecanismo postulado es que los Ác-G activan la enzima proteína cinasa C (PCC), que fosforila componentes específicos en la cascada de señalización, afectando negativamente la función de esas proteínas y su capacidad de señalización para promover el transporte de glucosa, principalmente a nivel muscular, con la consecuente reducción en la síntesis y oxidación de la glucosa. Además inhiben la oxidación de la glucosa⁶.

Los lípidos elevados en sangre estimulan la gluconeogénesis y llevan a un deterioro moderado de la tolerancia a la glucosa en sujetos normales, esto es secundario a un defecto en la supresión de la producción de glucosa y en la estimulación de la oxidación de la misma. Por lo anterior, se sugiere que las concentraciones aumentadas de Ác.-G libres en plasma inducen RI en humanos, a través de la inhibición de la actividad del transporte de la glucosa, la cual quizás sea consecuencia de una disminución del substrato receptor, asociado a la actividad de la fosfatidil inositol cinasa-3 (FIC-3)⁶.

RECEPTOR DE INSULINA

La acción de la insulina puede alterarse en la superficie celular debido a la regulación anormal a la baja o la desactivación del receptor de insulina, debida a la hiperglucemia y/o a la hiperinsulinemia. La acción de la insulina puede también alterarse en el sitio receptor de la insulina, a través de la activación defectuosa del receptor TC. En los estados de RI, la hiperinsulinemia se considera como un mecanismo compensatorio; sin embargo, tanto in vivo como in vitro, esta puede ser una causa de RI⁶.

La exposición a altas concentraciones de insulina inhibe la actividad de la glucógeno sintetasa (GS) en miocitos cultivados, así como el metabolismo no oxidativo de la glucosa, mediado por insulina. Estos resultados semejan las alteraciones encontradas en condiciones caracterizadas por hiperinsulinemia y RI, incluyendo obesidad, IG y DMT2. La hiperinsulinemia compensatoria observada en las condiciones precedentes representa ya sea la autoperpetuación o el agravamiento de la RI⁶.

AMILINA

La amilina es un producto normal de la célula β y se secreta junto con la insulina en respuesta a la glucosa y a otros secretagogos, tanto in vivo, como in vitro. La magnitud de la liberación de los péptidos de la célula β depende de la naturaleza de los secretagogos y de factores como la RI, que aumenta la respuesta de la célula β ⁶.

En estados de obesidad, se ha demostrado que los sujetos secretan mayores cantidades de insulina y amilina, debido a la RI. Se ha postulado que los cambios en el proceso de síntesis y liberación de insulina y amilina se deben a un aumento en la propensión de este péptido a formar islotes amiloides⁶.

PROTEÍNA KINASA C

La insulina activa la PKC, la fosforilación de la serina/treonina (S/T) del receptor de insulina disminuye esta activación, lo cual sugiere que la fosforilación de la S/T del receptor quizás modula la señalización de transducción. Se considera que la sustancia que produce la fosforilación de la S/T pudiera ser la PKC; de hecho, se ha sugerido que la elevación de su actividad altera la señal de transducción de la insulina, causando RI⁶.

Se ha observado en humanos que la inhibición de la PKC aumenta la acción de la insulina, mientras que su activación, la reduce. La incapacidad para aumentar el transporte de glucosa quizás se deba a un defecto en el sistema de transporte de glucosa (translocación y/o activación de los transportadores) o a un defecto del sistema de señalización, que se sugiere sea principalmente la señalización de la transducción⁶.

Esto sugiere que la RI se provoca por un defecto en el sistema de señalización, con un probable paso que involucra el receptor de insulina TC, además al estar siendo fosforilada la TC en respuesta a la insulina, el receptor también se fosforila por residuos S/T in vivo. se sugiere que la fosforilación de S/T del receptor de insulina quizás medie cambios en la señalización del receptor⁶.

LEPTINA

Es un polipéptido que se expresa en epitelio gástrico, placenta, músculo, sistema nervioso central e incluso en la célula β . Se produce y secreta por el tejido adiposo, siendo los niveles de leptina en plasma directamente proporcionales a la masa de tejido graso⁶.

La leptina se comporta como una hormona, que comunica información acerca del metabolismo del adipocito y del peso corporal al centro del apetito, en la región hipotalámica del cerebro. La acción que se supone realiza es aumentar el gasto energético y disminuir la ingesta de alimento, el peso corporal y la adiposidad⁶.

Se supone que ejerce un papel importante en la señalización nutricional durante los períodos de privación de alimento. Los receptores para leptina localizados en la célula β , dejan abierta la posibilidad de que la leptina regule la liberación de insulina; de hecho, se postula que la leptina forma parte de un eje adipoinsular bidireccional, donde la leptina suprime la síntesis y la liberación de insulina y que ésta estimula la secreción y producción de leptina, desde el tejido adiposo⁶.

CALCIO INTRACELULAR

La RI obedece a múltiples factores que incluyen deterioro a nivel del receptor de insulina o de varios estados post-receptor. Entre las anomalías potenciales que contribuyen a la RI se incluyen los niveles elevados y sostenidos de calcio libre ($[Ca^{2+}]_i$) en el citosol de las células blanco. La asociación entre los niveles elevados de calcio y la RI se ha observado en adipocitos aislados de pacientes con obesidad, DMT2, algunos hipertensos y en individuos normales que reciben infusiones de insulina y glucosa⁶.

INHIBICIÓN DE LA CICLOOXIGENASA

Se ha descrito que la ciclooxigenasa (COX) está involucrada en la fisiología de la célula β a través del metabolismo del ácido arquidónico y que su inhibición se acompaña de RI. Se han involucrado otros mecanismos como es el factor de neurosis tumoral α -1 (TNR α -1) y otros mecanismos inmunológicos inflamatorios⁶.

Fisiológicamente, durante la pubertad, la sensibilidad insulínica disminuye (aproximadamente un 30%) debido a un significativo incremento de la hormona del crecimiento (*growth hormone* [GH]), el factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (insulin-like growth factor [IGF-I]) y los esteroides sexuales⁶.

1.8 CUADRO CLÍNICO

La hiperglucemia marcada se manifiesta por poliuria, polidipsia, pérdida de peso, a veces con polifagia y visión borrosa. La hiperglucemia crónica suele acompañarse de alteración del crecimiento y susceptibilidad a presentar infecciones³.

Antes de que la Diabetes Mellitus sea detectada y aparezcan síntomas clínicos, puede haber un grado de hiperglucemia suficiente para causar alteraciones patológicas y funcionales en los diferentes tejidos diana³.

Durante este período asintomático, es posible demostrar una anomalía en el metabolismo de los carbohidratos midiendo la glucosa en ayuno o después de una carga oral de glucosa¹⁴. Con frecuencia, las personas con diabetes tipo 2 no presentan síntoma alguno, en particular en los estados iniciales de la enfermedad³.

La disfunción eréctil suele presentarse en pacientes diabéticos de larga data, fundamentalmente por neuropatía, como la aparición de una polineuritis, o bien por disminución del flujo sanguíneo y factores psicológicos como un incremento en el estrés provocado por la diabetes, peor control metabólico y aumento muy importante en los síntomas depresivos¹⁵.

Algunos estudios han encontrado pérdida del músculo liso del pene a nivel del tejido cavernoso de pacientes diabéticos. En algunos casos es posible que los niveles de óxido nítrico sintetasa, una enzima que acelera en el cuerpo cavernoso el paso de la L-arginina en óxido nítrico—potente vasodilatador que interviene en uno de los pasos de la erección tanto del pene como del clítoris—están disminuidos en pacientes diabéticos, fumadores y personas con deficiencia de testosterona¹⁶.

Manifestaciones inespecíficas incluyen fatiga, sensación de cansancio, náuseas y vómitos. A menudo aparece un aumento del apetito excesivo a toda hora, también llamado polifagia, así como de la sed excesiva, llamada polidipsia, acompañados de un aumento de la frecuencia en la micción, y en grandes cantidades; también llamado poliuria. Por su parte, la piel se torna seca, aparece picazón en la piel y genitales, hormigueo, entumecimiento en las manos y pies y las cortaduras o heridas que tardan en cicatrizar³.

1.9 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de un paciente con sospecha de Diabetes Mellitus, se basa en ciertos procedimientos que se han estandarizado. Estos procesos se escribieron por expertos del Grupo Nacional de Datos sobre Diabetes (Nacional Diabetes Data Group) en 1979 y se revisaron por la Organización Mundial de la Salud en 1980; un grupo de expertos de la Asociación Americana de Diabetes (ADA, por sus siglas en inglés) en 1977 estableció una serie de guías y cambios en la clasificación.

Basándose en esta información la posibilidad de identificar y diagnosticar alguna de las alteraciones en el metabolismo de la glucosa son más claras y precisas, esto último quiere decir que los puntos de corte para encontrar pacientes con alteraciones de la glucosa en ayuno, intolerancia a la glucosa o diabetes están mejor definidos.

Por décadas, el diagnóstico se basaba en criterios de glucosa plasmática ya sea en ayuno, o dos horas postprandial posterior a una carga de 75 g de glucosa³.

En su informe reciente, después de una extensa revisión de la evidencia establecida y de la recientemente aparecida, la ADA (*American Diabetes Association*) a partir del 2010, recomendó el uso de la HbA1C para el diagnóstico de diabetes, con un umbral $\geq 6,5\%$. El punto de corte diagnóstico de A1C de 6,5% se asoció con un punto de inflexión para la prevalencia de la retinopatía, como así el umbral diagnóstico de la glucemia en ayuno y la glucemia posprandial. La prueba diagnóstica debe realizarse usando un método certificado por el *National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP)* y estandarizado o definido por el *Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)*³.

La Hemoglobina Glucosilada A1C es un indicador ampliamente utilizado de glucemia crónica, reflejando la glucemia promedio en un lapso de 3 meses. La prueba representa un papel crítico en el manejo del paciente con diabetes, ya que se correlaciona bien con las complicaciones microvasculares y además, es ampliamente utilizada como biomarcador estándar del manejo adecuado de la glucemia³.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS ACTUALES (ADA 2013)

1. Hemoglobina glucosilada (HA_{1C}) $\geq 6.5\%$, la prueba debe realizarse en un laboratorio que use un método certificado y estandarizado por la DCCT (*Diabetic Control and Complications Trial*).
2. Glucosa en ayunas (FPG) $\geq 126\text{mg/dl}$. El ayuno se define como la no ingesta calórica por lo menos 8 horas.
3. Glucemia 2 horas postprandial $\geq 200\text{ mg/dl}$ durante la prueba de tolerancia a la glucosa. La prueba debe realizarse con una carga de glucosa que contiene el equivalente de 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua.
4. Glucemia al azar $\geq 200\text{ mg/dl}$. En un paciente con síntomas clásicos o crisis de hiperglucemia.

1.10 TRATAMIENTO

El primer objetivo del tratamiento es eliminar los síntomas y estabilizar los valores de glucosa en sangre. A largo plazo se pretende prolongar la vida y prevenir complicaciones, para mejorar la calidad de vida del paciente. El tratamiento se basa en farmacológico y no farmacológico³.

Tratamiento No Farmacológico

En individuos que tienen prediabetes o diabetes deben de recibir terapia nutricional individualizada, de acuerdo a las metas y necesidades de cada uno³.

La pérdida de peso es recomendada para todos los diabéticos que tienen sobrepeso u obesidad y aquellos que están en riesgo de desarrollar diabetes³.

Para perder peso es recomendado dieta baja en carbohidratos, bajo en grasas y restricción de calorías, denominada como dieta mediterránea, en un tiempo mínimo de 2 años³.

Aquellos pacientes con nefropatía diabética, es importante la restricción proteica para inducir menos daño³.

Las recomendaciones dietéticas es una restricción moderada de calorías, entre 250 – 500 Kcal menos que el promedio del ingesta diaria. Además incluyendo fibra diaria por lo menos 14 g, incluyendo granos enteros y limitando en lo mayor posible bebidas endulzadas o suplementos de azúcar. La ingesta de grasas saturadas debe de ser menor al 7% del total de las calorías³.

De igual forma la ingesta de alcohol, debe ser limitada: una copa al día máximo en mujeres, dos copas al día en hombres³.

Las metas en pacientes diabéticos es alcanzar una reducción en los niveles de hemoglobina glucosilada de 0.25 a 2.9%, en un lapso de 3 a 6 meses³.

Un meta – análisis demostró que en un periodo de seis meses, una dieta baja en carbohidratos estaba asociado a mejorar los niveles de triglicéridos, así como aumenta los niveles de colesterol HDL³.

Estudios recientes demuestran que la pérdida del 5% de su peso corporal total en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, disminuye la resistencia a la insulina, mejora los niveles de glicemia, lipemia y mejora los valores de tensión arterial³.

De igual forma, si la pérdida de peso es en promedio 8.6%, no sólo mejoran los niveles de glucosa, sino que reducen importantemente complicaciones asociadas a riesgo cardiovascular³.

Estos cambios en la dieta deben de ir acompañados por actividad física por lo menos 150 min a la semana. El ejercicio físico debe ser de tipo aeróbico distribuidos en tres días por semana como mínimo y consecutivos³.

El ejercicio es parte importante del control en pacientes diabéticos. El ejercicio regula los niveles de glucosa en sangre, disminuye la incidencia de factores con riesgo cardiovascular, y evita el riesgo de establecerse la enfermedad en aquellos con prediabetes³.

El ejercicio mantiene los niveles de hemoglobina glucosilada con disminución 0.66% en un lapso de tres meses. La ADA recomienda en adultos mayores de 18 años, ejercicio aeróbico de moderada intensidad por lo menos 150 min por semana, o en su defecto, 75 min por semana con ejercicio aeróbico intenso. Además, recomienda ejercicios que mejoren la masa y fuerza muscular, teniendo cuidado en adultos mayores de 65 años³.

No se recomienda iniciar actividad física cuando el paciente presente cifras tensionales altas y niveles de glucosa previo al ejercicio ≤ 100 mg/dl., por el riesgo de presentar hipoglucemia³.

Existen recomendaciones y precauciones para iniciar actividad física, en aquellos con riesgo cardiovascular, recomienda la ADA, iniciar con ejercicios de muy baja intensidad e ir incrementando progresivamente de acuerdo a las necesidades de cada paciente³.

Tratamiento Farmacológico

En pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 se inicia como tratamiento de primera elección la insulina, como llave fundamental para mejorar la glicemia. El manejo de la insulina dependerá del tiempo de acción que se desea llegar³.

Tabla 1
TIPO DE INSULINAS

<i>TIPO</i>	<i>INICIO</i>	<i>DURACIÓN</i>
NPH	1 – 1.5 Hrs.	12 Hrs.
Glargina	10 min.	24 Hrs.
Detemir	10 min.	12 – 24 Hrs.
Rápida	30 min.	6 Hrs.
Lispro	10 min.	2 – 3 Hrs.
Aspártica	10 min.	2 – 3 Hrs.
Inhalada	10 min.	6 Hrs.

En estos pacientes, la terapéutica será invasiva con aplicación de insulina de 3 a 4 veces al día hasta llegar a las metas ideales. De aquí que será de suma importancia apoyarnos con un buen plan de alimentación para evitar hipoglicemias³.

En pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 se recomienda iniciar con biguanidas junto con modificaciones del estilo de vida, la dosis puede ir incrementándose de acuerdo a los requerimientos y en combinación con otros hipoglucemiantes orales, así como en combinación con insulinas, que por el tiempo de evolución de la enfermedad, son necesarias. Las metas en estos pacientes es mantenerlos con niveles de hemoglobina glucosilada igual o menor a 6.5%³.

El uso de hipoglucemiantes orales puede ser solo o combinado, actualmente se mencionan los siguientes.

Tabla 2
HIPOGLUCEMIANTES ORALES PARA EL TRATAMIENTO EN PACIENTES CON
DIABETES MELLITUS TIPO 2

CLASE	COMPUESTOS	MECANISMO	ACCIONES
Biguanidas	Metformina	Activa el AMP - cinasa	Disminuye la producción hepática de glucosa. Disminuye la absorción intestinal de glucosa. Aumenta la acción de la insulina.
Sulfonilureas 2da. Generación	Glibenclamida Glipizida Glimepiride	Inhibe los canales de K en la membrana.	Aumenta la secreción de insulina.
Meglitinidas	Repaglinida Nateglinida	Inhibe los canales de K en la membrana.	Aumenta la secreción de insulina.
Tiazolidinedionas	Pioglitazona Rosiglitazona	Activa la transcripción nuclear del factor PPAR - λ	Aumenta la sensibilidad periférica de la insulina.
Inhibidores de la α-glucosidasa.	Acarbosa Miglitol	Inhibe la α -glucosidasa a nivel intestinal.	Mejora la absorción intestinal de los carbohidratos y su lenta absorción.
Agonistas del receptor GLP - 1	Exenatide	Activa los receptores del GLP - 1. Presente en las	Aumenta la secreción de insulina. Disminuye la secreción de

		células β del páncreas, cerebro, sistema nervioso autónomo.	glucagon. Aumenta la saciedad. Enlentece el vaciamiento gástrico.
Inhibidores de DPP – 4	Sitagliptina Vildagliptina Saxagliptina Linagliptina	Inhibe la actividad del DPP – 4. Prolonga la supervivencia endógena de hormonas incretinas.	Activa la concentración del GLP – 1. Aumenta la concentración del GIP. Aumenta la secreción de insulina. Disminuye la secreción de glucagon.
Secuestradores de ácido biliar	Colesevelam	Se une al ácido biliar y al colesterol.	
Agonistas dopaminérgicos – 2	Bromocriptina	Activa los receptores dopaminérgicos.	Altera la regulación hipotalámica aumentando la sensibilidad a la insulina.

1.11 COMPLICACIONES

Las complicaciones agudas de la Diabetes Mellitus no controlada que ponen en peligro la vida son la hiperglucemia con cetoacidosis o el síndrome hiperosmolar no cetósico y la hipoglucemia. Algunos pacientes, especialmente los niños y los adolescentes, pueden presentar cetoacidosis como primera manifestación de la enfermedad. Otros tienen hiperglucemia moderada en ayunas que puede virar con rapidez a la hiperglucemia grave y/o la cetoacidosis, en presencia de infección u otras intercurrentias. Y otros, especialmente los adultos, pueden retener una función residual de las células β suficiente, lo que permite prevenir la cetoacidosis durante muchos años; estas personas finalmente se convierten en insulino dependientes y están en riesgo de cetoacidosis³.

Las complicaciones crónicas son la retinopatía, la nefropatía, el riesgo de neuropatía periférica, articulaciones de Charcot y neuropatía autonómica causante de síntomas gastrointestinales, genitourinarios y cardiovasculares, además de disfunción sexual³.

La retinopatía diabética ocurre cuando la diabetes daña los pequeños vasos sanguíneos presentes dentro de la retina. Se debe verificar el grosor de las venas (V) y las arterias (A) y la relación V/A, que normalmente es 2:1; la coloración del fondo del ojo y de la mácula, así como la búsqueda de las imágenes tradicionalmente descritas para hemorragias y/o exudados o para retinopatía tanto proliferativa, como no proliferativa³.

La alteración que generalmente acompaña a la Diabetes Mellitus y que es parte del síndrome metabólico, es la llamada triada lipídica que consiste en hipertrigliceridemia, colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) bajo y lipoproteínas de moléculas pequeñas y densas elevadas, que son las más aterogénicas (LDL), por su alta tendencia a la oxidación; que implica un elevado riesgo de presentar eventos cardiovasculares, como infarto agudo al miocardio o evento vascular cerebral³.

En pacientes con alto riesgo cardiovascular, con cifras LDL > 100 mg/dl, se debe iniciar tratamiento con estatinas, aunque la edad sea menor de 40 años. Por lo tanto, la meta en los niveles de lípidos en pacientes diabéticos son: triglicéridos < 150 mg/dl, colesterol HDL > 40 mg/dl en hombres y > 50 mg/dl en mujeres y colesterol LDL < 100 mg/dl³.

Mantener cifras tensionales en pacientes diabéticos debe ser estricto para evitar complicaciones cardiovasculares. Si existe hipertensión arterial en pacientes con Diabetes Mellitus, la meta es < 130 mmHg la sistólica y < 80 mmHg la diastólica. El plan de alimentación, además debe incluir baja ingesta de sodio y alto en potasio. El tratamiento farmacológico debe incluir IECAS (*inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina*) y/o ARA II (*antagonistas de los receptores de angiotensina II*)³.

El sobrepeso es una de las alteraciones más tempranas, el tiempo de evolución tiene una relación directa con el desarrollo de Diabetes Mellitus; es decir, el exceso de peso por tiempo prolongado es igual a mayor riesgo de desarrollar diabetes; así mismo, el sobrepeso que inicia durante la infancia favorece la presencia de mayor panículo adiposo en la vida adulta y aumenta el riesgo de desarrollar Diabetes Mellitus Tipo 2 en edades más tempranas, incluso pediátricas³.

El índice de masa corporal (IMC) es útil para establecer la presencia de sobrepeso u obesidad; además, ayuda a cuantificar la magnitud y a clasificar al paciente de acuerdo al grado de obesidad que presenta, sin embargo, tiene como limitación que el valor no diferencia de manera precisa entre la cantidad de hueso, músculo y grasa en la composición del cuerpo; en sujetos de estatura baja o en niños, el índice pierde precisión y fiabilidad³.

Considerar tratamiento con antiagregantes plaquetarios en pacientes diabéticos, con factores de riesgo cardiovascular, pues se ha visto que evitan complicaciones letales a largo plazo. La ADA y la AHA (*American Heart Association*) recomiendan Aspirina 75 – 162 mg al día, y a todos los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 o 2 mayores de 50 años en hombres y 60 años en mujeres. Aquellos con intolerancia a los salicilatos, usar Clopidogrel 75 mg al día³.

El daño renal ocasionado por la diabetes se denomina nefropatía diabética. Comienza a ocurrir mucho antes de que aparezcan los síntomas. Un signo precoz es la presencia de pequeñas cantidades de proteínas en la orina. Un examen de orina puede detectarla. Un análisis de sangre también puede ayudar a determinar el funcionamiento renal³.

Es posible encontrar albuminuria, que puede o no relacionarse con una causa conocida (fiebre, infección, ejercicio). Así mismo, el sedimento da información por la presencia de bacterias, hifas, piocitos, cilindros, etc. Depuración de creatinina endógena en orina de 24 hrs., muestra la función del riñón y si de manera conjunta se determina la proteinuria, ayuda a diagnosticar nefropatía³.

Por lo tanto, las anomalías en la excreción de albúmina son: normal < 30 µg/mg de creatinina, microalbuminuria de 30 a 299 µg/mg de creatinina y macroalbuminuria > 300 µg/mg de creatinina³.

La combinación de llenado capilar retardado, piel fría o tibia, palidez y un llenado capilar deficiente al elevar los pies, sugiere fuertemente la presencia de aterosclerosis distal; el pie diabético puede complicarse fácil y rápidamente y que tendrá serias dificultades en caso de un proceso infeccioso, que puede llevar a la pérdida de la extremidad. Cuando los pies tienen básicamente alteraciones de la sensibilidad, con deformaciones y callosidades, con pulsos adecuados y buen llenado capilar, se trata más de un pie con neuropatía³.

1.12 DEFINICIÓN DE CISTATINA C

La cistatina C es una proteína de baja masa molar cuyo estudio ha despertado un interés creciente desde el año 1985 cuando Simonsen y cols., demostraron que su concentración en suero presentaba una correlación negativa con la tasa de filtrado glomerular¹⁸.

Pertenece a la superfamilia de las cistatinas humanas (inhibidoras de las cisteína-proteasas), constituida por 12 proteínas. La cistatina C es una proteína producida en todas las células nucleadas y tiene un peso molecular de 13.000 KD^{18,21}.

Consta de una sola cadena polipeptídica de 120 aminoácidos sintetizada en forma de preproteína, producto de un gen de 7,3 Kb situado en el cromosoma 20. No está glicosilada y contiene dos puentes disulfuro entre los residuos 73 - 83 y 97 - 117¹⁸.

La cistatina C se considera el inhibidor fisiológico más importante de las proteasas de cisteína endógenas. Las cisteína proteasas juegan un papel importante en el metabolismo intracelular de péptidos y proteínas, en el tratamiento proteolítico de las prohormonas y en el catabolismo del colágeno, y se cree que el papel de la cistatina C es el de modular la actividad de las proteasas secretadas o liberadas de células dañadas o en proceso de necrosis, siendo por tanto las cistatinas fundamentales para los procesos de regulación y prevención del potencial daño proteolítico local¹⁸.

El paso de la cistatina C a través de la barrera glomerular se ve favorecido por la masa molar de la proteína y por estar cargada positivamente a pH fisiológico. En las células tubulares proximales, la cistatina C se reabsorbe y se cataboliza prácticamente en su totalidad, de manera que su concentración final en orina es del orden de 0,03 a 0,30 mg/L¹⁸.

La cistatina C se confirma que tiene una sensibilidad mayor para detectar pequeñas disminuciones o variaciones en la TFG (*Taza de filtración glomerular*) dentro del rango normal^{12,20}.

Su aclaramiento renal plasmático respecto al aclaramiento renal de un marcador de la tasa de filtrado glomerular ampliamente utilizado como el ⁵¹Cr-EDTA, es del 94 %. Estas características, junto a la peculiaridad de que la concentración en suero de la cistatina C no se afecte por la edad (la mayoría de autores coincide en que por encima de los 12 meses no existen variaciones con la edad), el género, la composición corporal, la masa muscular y la talla del individuo, convierten *a priori* a la cistatina C en una magnitud ideal para evaluar la tasa de filtrado glomerular^{18,20}.

1.13 VENTAJAS DEL BIOMARCADOR CISTATINA C

Debido a la importancia de detectar precozmente el inicio de la nefropatía en pacientes diabéticos, se seleccionaron casos con niveles de creatinina dentro de la normalidad, señalando a la cistatina C como un prometedor marcador de la aparición precoz de la enfermedad renal teniendo más exactitud que la creatinina, que la estimación por la fórmula de Cockcroft – Gault y que el aclaramiento de creatinina^{11,21}.

Actualmente se trabaja con otros marcadores de la función renal como la cistatina C, la molécula – 1 de daño renal (KIM – 1) o la gelatinasa asociada a la lipocalina del neutrófilo (N – GAL) que tratan de obviar los puntos débiles de la urea y la creatinina, es por eso que la intensidad del fracaso renal agudo (FRA), desarrolló el sistema RIFLE, que responde al acrónimo de las palabras inglesas correspondientes a riesgo (Risk), fallo (Failure), pérdida (Loss) y fin (End)⁷.

Los parámetros utilizados para estratificar el deterioro agudo de la función renal son el descenso del filtrado glomerular basal, el aumento de la creatinina sérica con o sin disminución de la diuresis en el caso de los tres primeros elementos del acrónimo (RIF) y la pérdida de la función renal y el tiempo de evolución de los dos últimos (LE)⁷.

La enfermedad crónica renal es una de las enfermedades degenerativas más comunes en todo el mundo, el cual presenta mayor incidencia, mayor prevalencia, y por lo tanto un alto costo en su tratamiento, que finalmente va a terminar en trasplante renal¹⁷.

Existen factores de riesgo que son predictores para la función renal y en su caso, que progresen a enfermedad crónica, los cuales incluyen raza, presión arterial, proteinuria, tabaquismo, dislipidemia, obesidad y anemia^{17,20}.

La forma más aceptada de conocer el grado de funcionalidad renal es la medición del filtrado glomerular (FG), como marcador de la función exócrina renal. El aclaramiento de una sustancia exógena (inulina, iotalamato, iohexol, etc) es el patrón oro para conocer el filtrado glomerular^{8,20-21}.

Los nuevos biomarcadores estudiados en los últimos años como la Cistatina – C, el NGAL, KIM – 1 o la IL - 18, se han probado como detectores precoces de falla renal aguda, predictores de desenlace e incluso podrían distinguir entre distintas etiologías, por lo que su aplicación a la práctica diaria podría suponer un gran cambio⁷.

De hecho se necesita un descenso brusco del 50% en el filtrado glomerular para que la creatinina sérica sea un buen marcador de FRA (fracaso renal agudo), precisando además que se haya alcanzado una situación estable⁸.

La ecuación MDRD (*Modified Diet in Renal Disease*) ha sido también ampliamente utilizada en controles poblacionales, sobre todo en pacientes estables para valorar una posible evolución hacia la cronicidad⁸.

También se ha observado una elevación más precoz de la cistatina C que de la creatinina en pacientes críticos con insuficiencia renal aguda. Sin embargo, es menos conocida su precisión para estimar el filtrado glomerular en estadios avanzados de insuficiencia renal, ya que en la mayoría de los estudios publicados los pacientes con un filtrado glomerular inferior a 20 ml/min fueron excluidos¹⁹.

Se han encontrado otras ventajas además de identificar daño renal en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, sino también en pacientes con trasplante de órgano, enfermedad coronaria, función renal en artritis reumatoide^{20,21}.

En muchas ocasiones la identificación prematura de daño renal por medio del marcador Cistatina C, tiene que ver además con los factores de medición del síndrome metabólico, que son los niveles de glucosa, el índice de masa corporal, colesterol HDL y LDL, ácido úrico y tensión arterial²⁰.

La cistatina C no es modificada con factores como dieta, nutrición, proceso inflamatorio, masa muscular, como lo es la creatinina o la cuantificación de filtrado glomerular, pero si es afectado en padecimientos donde se administran grandes dosis de glucocorticoides. Por otra parte, la cistatina C disminuye en pacientes asmáticos cuando son sometidos a terapia con ciclosporina^{20,21}.

1.14 PRECAUCIONES CON EL USO DEL MARCADOR CISTATINA C

Es evidentemente importante verificar que la producción de cistatina C permanezca constante en distintas situaciones fisiopatológicas. Hasta la fecha, han estado identificadas muy pocas circunstancias que pueden incidir en la producción de la proteína. Patologías tiroideas (hipo- e hipertiroidismo) afectan a su concentración en suero, de tal forma que en estados de hipotiroidismo las concentraciones son más bajas y en cambio son más elevadas en el hipertiroidismo, siempre en comparación con un individuo eutiroideo. Como ya se había mencionado anteriormente, dosis elevadas de glucocorticoides también afectan a la concentración, aumentándola, mientras que dosis intermedias en principio no la afectarían¹⁸.

Los autores justifican este hecho señalando que la ecuación de Jelliffe publicada en 2002, fue especialmente desarrollada para pacientes agudos y utiliza dos mediciones de creatinina separadas en 24 horas. La necesidad de practicar dos mediciones y esperar este plazo para poder estimar el aclaramiento de la creatinina representa un problema para la valoración del filtrado glomerular al ingreso del paciente en cuidados intensivos y por tanto, en el uso de medidas preventivas como podría ser el ajuste en la dosificación de fármacos⁸.

Es por ello por lo que en la práctica clínica se recomienda la estimación del filtrado glomerular mediante fórmulas basadas en la creatinina sérica. Se ha publicado recientemente una ecuación con mayor precisión y con validez en población americana, una ecuación, la CKD – EPI, basada en la creatinina estandarizada y que utiliza los mismos parámetros de la ecuación MDRD (sexo, edad y raza)^{9,21}.

Hay que tener siempre presente que todas estas fórmulas son estimaciones y que siempre deben interpretarse junto al contexto clínico de cada paciente. Además, para el diagnóstico de ERC (*enfermedad renal crónica*), es imprescindible no sólo estimar el filtrado glomerular, sino medir la albuminuria, ya que ésta, aparte de ser un importante factor de riesgo cardiovascular, es el principal marcador de progresión de la propia enfermedad renal⁹.

Se debe seguir avanzando en todos los procedimientos, que permitan estimar de forma más precisa el filtrado glomerular, ya sea mediante fórmulas más exactas como la CKD – EPI, como el uso de biomarcadores como la Cistatina C, que ha demostrado en varios estudios de cohorte ser superior como predictor de mortalidad a las fórmulas basadas en la creatinina sérica⁹.

Una de las causas principales que dificultan la detección precoz de la enfermedad renal progresiva es que cursa frecuentemente de manera asintomática, y que la estimación del filtrado glomerular se realiza mediante la medición del nivel de creatinina sérica, que no refleja adecuadamente la función renal, pues no se eleva hasta que la filtración glomerular desciende por debajo del 50% del valor normal, además de que también varía con la edad, peso, sexo y ejercicio físico¹¹.

Actualmente la recolección de orina de 24 horas para calcular el aclaramiento de creatinina es el método más utilizado universalmente en la práctica clínica para medir la función renal, pero es sabido que está sujeta a problemas en relación con su correcta recolección y que se hace engorrosa fuera del ambiente hospitalario¹¹.

Si se pide una creatinina sérica para estimar la función renal, pedir además el cociente albúmina/creatinina en muestra simple de orina⁹.

Sin embargo, multitud de valores afectan este valor, entre los que se encuentran la raza, la edad, sexo, la dieta, la masa muscular, el nivel de bilirrubina o la toma de determinados fármacos^{8,20,21}.

1.15 IMPACTO EN LA CONTINUIDAD DEL PACIENTE CON EL USO DEL MARCADOR CISTATINA C

Los biomarcadores con un valor pronóstico más importante en la categoría de daño vascular y endotelial, son la microalbuminuria y la cistatina C. La microalbuminuria es un marcador de daño endotelial en el glomérulo renal. Tanto en la población general como en pacientes con alto riesgo, la microalbuminuria se ha relacionado con mortalidad y Evento Vascular Cerebral (EVC). Por otra parte, la cistatina C, se filtra y metaboliza en el riñón, por lo que su elevación indica daño renal. La elevación de este biomarcador se ha relacionado con la mortalidad y con la aparición de EVC y es independiente de factores como edad, sexo o masa muscular. Además, en el Síndrome Coronario Agudo parece tener un valor predictivo superior a la creatinina sérica o al aclaramiento de creatinina¹⁰.

En dicho estudio se muestran a la cistatina C y a la proteína β – trace como dos marcadores de mayor precisión para la detección de moderados descensos del filtrado glomerular. De igual forma, se ha sugerido como marcador más precoz en pacientes con trasplante renal permitiendo un diagnóstico más precoz de la recuperación de la función renal¹¹.

En un estudio cohorte que recoge las características de los niveles de cistatina C, se encuentra que ésta se ve influenciada por múltiples factores independientemente de la función renal. Dichos factores son el sexo masculino, la edad, el peso, la altura, el tabaquismo y los niveles elevados de PCR, todos ellos asociados a un incremento de los niveles de cistatina C¹¹.

Dado que las hormonas tiroideas actúan sobre el metabolismo general podrían influenciar también el nivel de cistatina C independientemente de la función renal, ya que la disfunción tiroidea tiene un mayor impacto en sus niveles, estando más bajos en el hipotiroidismo y más elevados en el hipertiroidismo¹¹.

En pacientes con daño hepático, la reducción de masa muscular y el desarrollo de retención hídrica con aparición de ascitis, por lo que la creatinina desciende en plasma y el aumento de peso por la ascitis contribuye a la sobrevaloración de la fórmula de Cockcroft – Gault. Han estudiado el papel de la cistatina C como marcador del filtrado glomerular en pacientes con descompensación hepática, hallando unos resultados que confirman la pobre sensibilidad de la creatinina. La cistatina C es la que ofrece mayor sensibilidad en detectar el deterioro renal en pacientes cirróticos¹¹.

La depuración de creatinina es una estimación inexacta de la TFG. Estudios previos, han comprobado que existe una buena correlación entre la depuración de creatinina de 24 horas y los marcadores verdaderos de la TFG, como la inulina¹².

Existe un aumento de la cistatina C a partir de los 40 años, lo cual correlaciona con lo señalado en la literatura donde se menciona que la TFG se reduce 1 mL/min/año después de los 30 años. A pesar de ello, la cistatina C no es una prueba cuyo valor sea dependiente de la edad¹².

La clave radica en la adecuada identificación de los pacientes en riesgo intermedio, ya que los que están en bajo riesgo no necesitan tratamiento, mientras que los que están en alto riesgo deben tratarse según las guías¹⁰.

La cistatina C no es una prueba dependiente del género, ni de la edad. Además, no es alterada por interferencia con otras sustancias⁷. Por lo que se pueden utilizar los rangos de referencia de la población adulta en niños mayores de un año¹².

Las concentraciones de cistatina C elevadas están asociadas a los cuatro campos de riesgo: hipertensión arterial, evento isquémico, hipertrofia ventricular, hipertrofia de la carótida interna¹⁴.

La cistatina C es un marcador mucho más específico para medir daño renal, aun cuando la depuración de creatinina señala valores normales¹⁴.

La cistatina C es un factor de riesgo de daño cardiaco en pacientes adultos mayores¹⁴.

Muchos factores influyen en la concentración sérica de creatinina como son: dieta, masa muscular, cambios en la secreción tubular, edad, sexo, mujeres adultas, disminución de la masa muscular, fármacos¹⁵.

La cistatina C es un nuevo marcador endógeno sérico para cambios en el filtrado glomerular temprano¹⁵.

La inulina y Cr – EDTA son considerados como los marcadores estándar de oro para medir la tasa de filtración glomerular¹⁵.

La cistatina C es el mejor marcador para medir el aclaramiento renal en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2¹⁵.

La cistatina C es un marcador superior para la función renal en pacientes diabéticos¹⁵.

Cuando la función renal disminuye, algunas proteínas se incrementan como la cistatina C, que se encuentra en todas las células nucleadas del organismo y se filtra en el glomérulo y es catabolizado por células tubulares proximales¹⁶.

La cistatina C es un marcador endógeno más sensible que la creatinina sérica para detectar daño renal temprano. Es también una prueba confiable para estimar la TFG (*tasa de filtración glomerular*) en personas asintomáticas que presentan cifras de creatinina sérica normales y TFG disminuidas, por lo que puede utilizarse como prueba de rutina en pacientes que tienen factores de riesgo para desarrollar insuficiencia renal¹³.

Actualmente, los nuevos marcadores de función renal tales como la Cistatina C y la proteína β – TRACE son utilizados por su gran facilidad de medición en sangre. La cistatina C como ya se había mencionado previamente es una proteína inhibidora de la cistein proteasa, que se produce en todas las células nucleadas del cuerpo y se filtra en el glomérulo renal¹⁷.

1.16 UTILIDAD CLÍNICA POR GRUPOS DE EDAD

La cistatina C parece ser, respecto a la creatinina, un marcador más sensible de lesión glomerular incipiente en patologías como la diabetes, la enfermedad renovascular, la preeclampsia, y los procesos infecciosos, ello independientemente de la edad, el género y la masa muscular del paciente¹⁸.

Las concentraciones de cistatina C son elevadas en recién nacidos y van disminuyendo gradualmente a lo largo del primer año de vida (no se han descrito diferencias en la concentración de la proteína en función del sexo), igualándose a las del adulto¹⁸.

Muchos de los aspectos referentes a la cistatina C y a la creatinina en pacientes pediátricos son igualmente aplicables en ancianos, especialmente si se trata de pacientes con poca masa muscular. Se han desarrollado fórmulas basadas en el creatinino en suero, como la de Cockcroft-Gault, para intentar obviar el problema. En esta etapa de la vida, la cistatina C es de especial utilidad para la detección precoz de disfunción renal¹⁸.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Sabiendo que actualmente la Diabetes Mellitus tipo 2 es una de las enfermedades con mayor índice de prevalencia y alta incidencia de comorbilidad en pacientes de cualquier sector socioeconómico. Una de las complicaciones crónicas más frecuentes es la Insuficiencia Renal Crónica caracterizado por microalbuminuria, macroalbuminuria y posteriormente declinación de la filtración glomerular siendo ésta como la primera causa de muerte y daño renal en el mundo.

En instituciones hospitalarias de segundo nivel en nuestro país el costo de mantenimiento de estos pacientes en tratamiento como diálisis y hemodiálisis cada vez es más alto y llegará el punto de ser incosteable para el sector salud, ya que el porcentaje de población que padecerá ésta enfermedad va en aumento año con año.

La TFG (tasa de filtración glomerular) se considera el mejor indicador de la función renal. El método *gold estándar* para su determinación es la medida del aclaramiento de sustancias exógenas como la inulina o compuestos marcados isotópicamente como Cr-EDTA, sin embargo, resultan caros y complejos de usarse.

La medida de sustancias endógenas para estimar la TFG es lo más usado actualmente. La cistatina C es un marcador endógeno con niveles constantes producida por células nucleadas y que no se ven modificadas por la reacción inflamatoria en fase aguda, por lo que tiene mayor sensibilidad a pequeños cambios del filtrado glomerular.

La máxima utilidad que ofrece la cistatina C es la de detectar pequeñas alteraciones de la función renal no traducidas todavía en aumentos de la concentración de creatinina en suero, por lo que es eficaz en discriminar alteraciones leves o moderadas de la función renal.

Al saber la trascendencia de este marcador, la factibilidad de poder usarse en primer nivel de atención e identificar daño renal en pacientes con Diabetes Mellitus en sus primeras fases puede ser de gran utilidad aún sin presentarse datos clínicos y complicaciones crónicas de la enfermedad.

¿Qué repercusiones puede tener a nivel intrahospitalario y en primer nivel de atención al poder identificar previamente aquellos individuos que padecen Diabetes Mellitus tipo 2 y que son candidatos a sufrir daño renal posteriormente, que sean detectados a tiempo, evitando así mayor desgaste en el aspecto biológico, social y económico?.

3. JUSTIFICACION

Identificar pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 independientemente del tiempo de evolución, en la atención primaria de la consulta externa y medir a través de biomarcadores más sensibles el grado de daño renal como es la Cistatina C. Sabiendo que es una proteína no glicosilada producida por las células nucleadas y que se filtra libremente en el glomérulo y es catabolizada en los túbulos proximales; considerada como una sustancia de producción constante por la mayoría de las células nucleadas y de exclusiva excreción renal. La concentración de cistatina C no está influida por la edad, sexo o masa muscular.

La cistatina C parece especialmente útil en discriminar alteraciones leves o moderadas de la función renal, aunque es menos conocida su capacidad para estimar el filtrado glomerular en estadios avanzados de insuficiencia renal, por lo que ofrece poder detectar pequeñas alteraciones de la función renal no traducidas todavía en aumentos de la concentración de creatinina en suero.

La trascendencia de este estudio beneficiará a los pacientes que padecen Diabetes Mellitus tipo 2 principalmente aquellos con recién diagnóstico y que aún no presentan las complicaciones crónicas propias de la enfermedad, identificando específicamente a tiempo daño renal y alargando la progresión o incluso impedir que se desarrolle una insuficiencia renal crónica en los pacientes.

De igual forma será relevante para las instituciones hospitalarias públicas de segundo o tercer nivel el cual se pretende disminuir costos para la atención de pacientes con insuficiencia renal crónica secundaria a Diabetes Mellitus desahogando las unidades de diálisis y hemodiálisis.

Valorando de esta forma y en un futuro una mejor calidad de vida del paciente, un mejor apoyo a nivel socioeconómico y menores gastos a nivel intrahospitalario.

4. OBJETIVO GENERAL

Determinar los niveles de Cistatina C plasmática en los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, que acudan al servicio de consulta externa de Medicina Interna del Hospital Regional “Lic. Adolfo López Mateos” y de los que pertenecen al módulo integral de diabetes por etapas (MIDE) de la Clínica de Medicina Familiar “Ignacio Chávez” del ISSSTE.

4.1 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Identificar los factores sociodemográficos en pacientes con Diabetes Mellitus susceptibles a desarrollar daño renal.
- Identificar pronóstico de nefropatía en personas con Diabetes Mellitus tipo 2.
- Comparar niveles de cifras glucémicas en pacientes tratados en unidad hospitalaria 2do nivel de atención y en clínica 1er nivel de atención.
- Comparar niveles de Cistatina C en pacientes tratados en unidad hospitalaria 2do nivel de atención y en clínica 1er nivel de atención.
- Comparar índice de filtración renal en pacientes tratados en unidad hospitalaria 2do nivel de atención y en clínica 1er nivel de atención.
- Analizar biomarcadores que orientan hacia daño renal prematuro.
- Correlacionar la efectividad del marcador Cistatina C contra depuración de creatinina en orina de 24 horas.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 Tipo de Estudio

Se realizará un estudio prospectivo, transversal, comparativo y observacional.

5.2 Diseño General de Investigación del Estudio

El presente estudio se realizará en la unidad de Medicina Familiar “Ignacio Chávez”, así mismo, en el Hospital Regional “Adolfo López Mateos” del ISSSTE, en los meses comprendidos de noviembre a diciembre del año 2012 y enero a marzo del año 2013.

Los pacientes incluidos en el estudio padecen Diabetes Mellitus tipo 2, son derechohabientes a la institución, y acuden a la consulta externa de estas unidades.

La muestra fue tomada de pacientes voluntarios, no aleatoria, no representativa, con un número de 120.

El recabado de información será a través de una toma de muestra en sangre única, así como datos clínicos recabados a través de la exploración física de los pacientes en el consultorio.

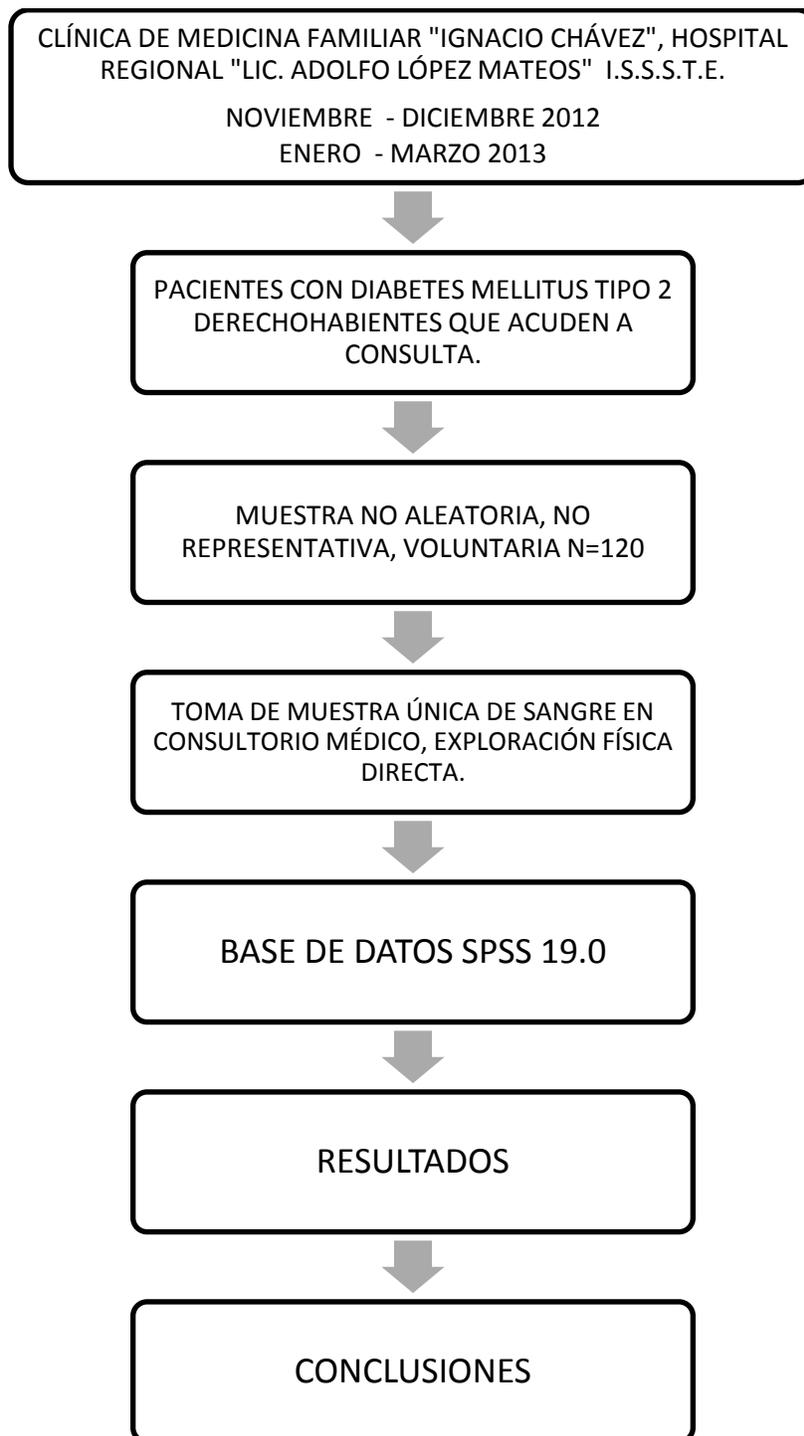
Los datos se recabarán y analizarán a través del programa estadístico SPSS 19.0

Finalmente se obtendrán resultados y conclusiones del estudio.

A continuación, se explica a detalle en la figura 1.

Figura 1

DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN



5.3 Población, Lugar y Tiempo.

La población a estudiar está constituida por un grupo de pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 derechohabientes al ISSSTE, que pertenezcan al Módulo Integral de Diabetes por Etapas (MIDE) en la clínica de Medicina Familiar “Ignacio Chávez” y que pertenezcan a la consulta externa de Medicina Interna del turno vespertino del Hospital Regional “Lic. Adolfo López Mateos”.

La población de referencia al estudio se determina por medio de una representatividad conveniente, es finita ya que el tiempo que se dispone para realizar la investigación comprende de noviembre del 2012 a marzo del 2013.

5.4 Muestra.

Las características de la muestra es no probabilístico de selección no aleatoria con un tamaño de la muestra de 120 pacientes.

5.5 Criterios de Inclusión, Exclusión y Eliminación.

Criterios de Inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2.
- Pacientes derechohabientes del ISSSTE adscritos a la Unidad de Medicina Familiar “Ignacio Chávez” y al Hospital Regional “Lic. Adolfo López Mateos”.
- Mayores de 20 años de edad.

Criterios de Exclusión:

- Menores de 20 años de edad.
- Pacientes con trasplante renal.
- Pacientes con alguna enfermedad de origen tiroideo.
- Pacientes con alguna neoplasia.
- Pacientes no derechohabientes al ISSSTE.
- Pacientes en tratamiento con esteroides.

Criterios de Eliminación:

- Paciente que fallezcan durante el proceso de evaluación.
- Muestras que durante la toma o el procesamiento no cumplan los estándares de calidad.

5.6 Variables.

En la tabla 3 se muestran las variables, su tipo, escala de medición y valores de respuesta.

Tabla 3

LISTA DE VARIABLES DEPENDIENTES E INDEPENDIENTES DEL ESTUDIO

NOMBRE DE LA VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	VALORES QUE TOMA LA VARIABLE O CÓDIGOS
Edad	Cuantitativa	Continua	Números enteros y fracciones de años.
Sexo	Cualitativa	Nominal (dicotómica)	Femenino Masculino
Estado Civil	Cualitativa	Nominal	Soltero Casado Divorciado Viudo Unión libre
Escolaridad	Cuantitativa	Continua	No son válidos los años repetidos o reprobados. Años estudiados.
Zona	Cualitativa	Nominal (dicotómica)	Urbana Rural
Grupo Diabetes	Cualitativa	Nominal (dicotómica)	Controlados No Controlados
Tiempo de evolución de la DM.	Cuantitativa	Escalar	En años.
Niveles de Hemoglobina Glucosilada HbA_{1C}	Cuantitativa	Continua	Números enteros y fracciones.
Niveles de Cistatina C normal en pacientes por rangos de edad.	Cuantitativa	Continua	20 – 29 años=0.70 ± 0.07 30 – 39 años=0.70 ± 0.10 40 – 49 años=0.73 ± 0.10 50 – 59 años=0.74 ± 0.09 60 – 69 años=0.78 ± 0.10 >70 años=0.80 ± 0.08
Niveles de Creatinina Sérica normal en pacientes por rangos de edad.	Cuantitativa	Continua	20 – 29 años=1.0 ± 0.16 30 – 39 años=1.0 ± 0.15 40 – 49 años=1.0 ± 0.17 50 – 59 años=1.0 ± 0.16 60 – 69 años=1.0 ± 0.14 >70 años=0.9 ± 0.13
Depuración de creatinina y proteínas en orina de 24 horas.	Cuantitativa	Continua	Números enteros y fracciones.
Índice de filtración glomerular.	Cuantitativa	Continua	≥ 90 ml/min por 1.73 m ² superficie corporal total 60 – 89 30 – 59 15 – 29 < 15
Neuropatía	Cualitativa	Nominal (dicotómica)	Sí No
Pie diabético	Cualitativa	Nominal (dicotómica)	Sí No
Obesidad	Cuantitativa	Continua	Normal: IMC 18.5 – 24.9 Sobrepeso: IMC 25 – 29.9 Obesidad Grado I: IMC 30 – 34.9 Obesidad Grado II: IMC 35 – 39.9 Obesidad Grado III: IMC ≥ 40

Colesterol Total	Cuantitativa	Continua	Números enteros y fracciones.
Colesterol HDL	Cuantitativa	Continua	Números enteros y fracciones.
Colesterol LDL	Cuantitativa	Continua	Números enteros y fracciones.
Triglicéridos	Cuantitativa	Continua	Números enteros y fracciones.
Tiras reactivas para la determinación de microalbuminuria en orina.	Cualitativa	Nominal	Negativo 20 mg/l 50 mg/l 100 mg/l
Tipo de Familia de acuerdo al Consenso Académico en Medicina Familiar.	Cualitativa	Nominal	Nuclear Nuclear simple Nuclear numerosa Reconstruida Monoparental Monoparental extendida Monoparental extendida y compuesta Extensa Extensa compuesta No parental
Etapas del Ciclo Vital de la Familia de acuerdo a Geyman.	Cualitativa	Nominal	Matrimonio Expansión Dispersión Independencia Retiro y muerte

5.7 Definición Conceptual y Operativa de las Variables.

Cistatina C

Proteína no glicosilada producida por las células nucleadas y que se filtra libremente en el glomérulo y es catabolizada en los túbulos proximales; considerada como una sustancia de producción constante por la mayoría de las células nucleadas y de exclusiva excreción renal.

Tabla 4

VALORES NORMALES DE CISTATINA C POR RANGOS DE EDAD

Edad (años)	Niveles de <i>Cistatina C</i> Normal
20 – 29	0.70 ± 0.07
30 – 39	0.70 ± 0.10
40 – 49	0.73 ± 0.10
50 – 59	0.74 ± 0.09
60 – 69	0.78 ± 0.10
> 70	0.80 ± 0.08

Hemoglobina Glucosilada

Los niveles normales oscilan en porcentaje menor o igual a 6.5% de acuerdo a las nuevas guías de práctica clínica para prevención y control de Diabetes SSA 2012, así como las estipuladas por la ADA en la actualidad (2013), nos indica los niveles de glucosa en sangre en un promedio de tres meses.

Creatinina Sérica

La creatinina es un compuesto orgánico generado a partir de la degradación de la creatina. Se trata de un producto de desecho del metabolismo normal de los músculos que habitualmente produce el cuerpo en una tasa muy constante, y que normalmente filtran los riñones excretándola en la orina. Se calcula de acuerdo a lo siguiente:

Tabla 5

NIVELES NORMALES DE CREATININA SÉRICA POR RANGOS DE EDAD

Edad (años)	Niveles de <i>Creatinina Sérica</i> Normal
20 – 29	1.0 ± 0.16
30 – 39	1.0 ± 0.15
40 – 49	1.0 ± 0.17
50 – 59	1.0 ± 0.16
60 – 69	1.0 ± 0.14
> 70	0.9 ± 0.13

Índice de Filtración Glomerular

La Fundación Nacional de Nefrología nos otorga una guía de evidencia clínica en pacientes con insuficiencia renal crónica establecida desde 1997 a través de una escala denominada Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) y la divide en cinco estadios. Se calcula de acuerdo a la fórmula de Cockcroft – Gault.

Tabla 6

RANGOS DE ESTADIFICACIÓN DE FILTRACIÓN GLOMERULAR SEGÚN KDOQI

Estadio	IFG (ml/min por 1.73 m² superficie corporal total)
1	≥ 90
2	60 – 89
3	30 – 59
4	15 – 29
5	< 15 o diálisis

Fórmula de Cockcroft – Gault
$$\frac{(140 - \text{edad})(\text{peso en Kg})}{(\text{Creatinina})(0.72 \text{ en hombres o } 0.85 \text{ en mujeres})}$$

Depuración de creatinina en orina de 24 horas.

Niveles normales oscilan entre 70 – 110, niveles por debajo nos indica hipofiltración renal, niveles por arriba, hiperfiltración renal.

Neuropatía Diabética

El estudio de la neuropatía diabética se basa en la exploración física donde se valora clínicamente la sensibilidad superficial y la profunda. La primera es a través de monofilamento en donde se estimulan nueve puntos anatómicos: ocho a nivel plantar y uno en la intersección del primer y segundo orjejo en la región anterior, realizándose comparativamente en ambos pies. De tal forma que se estimula el cruce de los tendones en la planta (flexor común de los dedos y flexor largo del dedo grueso) y el tendón del extensor largo del dedo grueso. La segunda se mide a través de la vibración del diapasón de 128 Hz sobre la articulación astrágalo – tibial haciendo contacto con el tendón del peroneo lateral largo y sobre la articulación astrágalo – peroneal haciendo contacto con el ligamento en Y.

Tabla 7

VALORACIÓN CLÍNICA DE LA NEUROPATÍA DIABÉTICA

<i>Sensibilidad Superficial</i>	<i>Sensibilidad Profunda</i>
Normal	Normal
Disminuida	Disminuida
Ausente	Ausente

* Valoración con Monofilamento

** Valoración con Diapasón

Pie Diabético

La finalidad del manejo de las úlceras en el pie Diabético es prevenir la amputación y mantener una buena calidad de vida del paciente. Para unificar los criterios de tratamiento y descripción se elaboró en el año 1970 una teoría sobre las lesiones del pie diabético que terminó en una clasificación de 5 grados de complejidad. Este tipo clasificación se conoce con el nombre de Wagner.

Tabla 8

CLASIFICACIÓN DE PIE DIABÉTICO DE ACUERDO A LA ESCALA DE WAGNER

WAGNER	
0	No hay lesiones abiertas, puede haber callosidades o deformidad.
1	Úlcera superficial, suele aparecer en la superficie plantar, cabeza de los metatarsianos o espacios interdigitales.
2	Úlcera profunda que penetra tejido celular subcutáneo, afecta tendones y ligamentos, no hay absceso ni afección ósea.
3	Úlcera profunda acompañada de absceso, celulitis u osteomielitis.
4	Gangrena localizada, generalmente en talón, dedos o zonas distales del pie.
5	Gangrena extensa.

Obesidad

La clasificación de sobrepeso y obesidad aplicable tanto a hombres como mujeres en edad adulta propuesto por el comité de expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) implementada a partir del año 1993. El valor ponderal se basa en calcular el índice de masa corporal del paciente a través de la siguiente fórmula: peso/talla² en metros.

Tabla 9

CLASIFICACIÓN DE OBESIDAD DE ACUERDO A LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS)

Normal	18.5 – 24.9 IMC
Sobrepeso	25 – 29.9 IMC
Obesidad I	30 – 34.9 IMC
Obesidad II	35 – 39.9 IMC
Obesidad III	>40 IMC

Dislipidemia

Los niveles de colesterol y triglicéridos medidos en sangre, valoran el riesgo aterogénico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Los niveles esperados se comentan a continuación en la siguiente tabla.

Tabla 10
NIVELES NORMALES DE LÍPIDOS EN SANGRE

	VALORES NORMALES
Triglicéridos	<150
Colesterol Total	<200
Colesterol HDL	>50 Mujeres, >40 Hombres
Colesterol LDL	<100

5.8 Diseño Estadístico.

Se formarán dos grupos de estudio. En el primero se analizarán pacientes controlados y en el segundo, se analizarán pacientes no controlados.

Se analizará el grado de daño renal a través del marcador Cistatina C, así mismo con métodos convencionales tales como depuración de creatinina en orina de 24 horas, test de cribado en orina para la determinación de microalbuminuria y a través de la fórmula de Cockcroft – Gault, comparando de esta forma la efectividad de la Cistatina C como marcador sérico preventivo.

A través de una toma de muestra de sangre única y exploración física en un solo tiempo se evaluarán datos demográficos (edad, sexo, ocupación, escolaridad en años, estado civil, zona); datos clínicos (número de años de padecer Diabetes Mellitus tipo 2, complicaciones crónicas de la enfermedad); datos laboratoriales (hemoglobina glucosilada, cistatina C, creatinina sérica, perfil de lípidos, depuración de creatinina en orina de 24 horas, tiras reactivas para la determinación de microalbuminuria en orina); y aspectos de la familia (tipo de familia, ciclo vital actual).

Posteriormente se correlacionarán los grupos controlados de la Clínica de Medicina Familiar vs Hospital Regional, como los no controlados; así evaluando significancias estadísticas en las variables.

5.9 Instrumentos de Recolección de Datos.

Consentimiento de Participación Voluntaria

Esta investigación tiene la autorización para realizarse en esta Unidad Médica, la información que usted proporcione mediante sus respuestas será de carácter confidencial, anónimo y será obtenida de manera voluntaria.

Por medio de la presente, le hago una atenta INVITACIÓN a participar en el proyecto de investigación el cual consistirá en medir los valores de Cistatina C. El cual, es un marcador que mide la función renal en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, a través de una toma de muestra única de sangre. A cambio, el resultado será anexado a su expediente e informado a su médico tratante.

¿Acepta Usted Participar?

Si _____ No _____

5.10 Método de Recolección de los Datos.

La primera etapa de captura de información y toma de análisis clínicos se trabajó en los meses de noviembre del 2012, enero y febrero del 2013; en la consulta externa de Medicina Interna del turno vespertino en el H.R. "Lic. Adolfo López Mateos" del ISSSTE, de los cuales a dichos pacientes se les aplicó de la misma forma la encuesta, exploración física y toma de muestra única de sangre midiendo de la misma forma los siguientes marcadores: Cistatina C, Hemoglobina Glucosilada, Creatinina Sérica y Perfil de Lípidos, analizados y procesados en el departamento de laboratorio y análisis clínicos de dicho hospital.

La valoración para detectar daño renal en estos pacientes, fue a través de depuración de creatinina en orina de 24 horas, solicitada en consultorio y posteriormente recabada a través del expediente clínico en un periodo no mayor a un mes.

La segunda etapa de captura de información y toma de análisis clínicos se trabajó entre los meses de diciembre del 2012 y marzo del 2013 para la toma de muestras llevado a cabo en el consultorio del departamento MIDE (Módulo Integral de Diabetes por Etapas) en la Clínica de Medicina Familiar "Dr. Ignacio Chávez" del ISSSTE, de los cuales bajo consentimiento informado, se aplicó encuesta para toma de datos generales y se tomaron muestras de sangre únicas para el procesamiento de los siguientes marcadores: Cistatina C, creatinina sérica a través de química sanguínea de 3 elementos, hemoglobina glucosilada y perfil de lípidos. Dichas muestras se enviaron a centrifugar al departamento de banco de sangre en el Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos", el suero separado de las muestras se mantenían en refrigeración a una temperatura de 4° C., para que en un lapso máximo de 48 horas sean procesadas en la unidad de laboratorio y análisis clínicos del mismo hospital.

En la unidad de Medicina Familiar “Dr. Ignacio Chávez”, se les pidió a los pacientes que nos otorgaran una muestra de orina (primera orina matinal, formada en estado de reposo, recogida inmediatamente después de levantarse), para la determinación de albúmina en orina, de la siguiente forma: introduciendo verticalmente la tira reactiva en el recipiente, derecha y sin rozar los bordes del recipiente, y sumergirla en la orina hasta que el nivel del líquido se encuentre entre las dos barras negras. Extraer la tira reactiva después de 5 segundos y depositarla horizontalmente sobre el recipiente con la orina. Después de un minuto, comparar el color de la zona de reacción situada por encima de la inscripción “Micral” con la escala cromática indicada en la etiqueta del tubo de tiras reactivas. Si el color no es blanco, se considera el resultado del test de cribado positivo de acuerdo a tres tonalidades de rosa que van desde 20 mg/l, 50 mg/l y 100 mg/l.

Una tira reactiva contiene por cm²: Anticuerpos monoclonales anti albúmina humana (IgG), marcados con oro coloidal: 6 µg, albúmina fijada: 9.5 µg.

5.11 Maniobras para Evitar o Controlar Sesgos.

Selección.- En la selección de los pacientes, existió un sesgo, ya que la muestra es no representativa y no aleatoria, los pacientes fueron seleccionados voluntariamente.

Información.- En este rubro, no existen sesgos, puesto que la evaluación y la información obtenida de los resultados no son subjetivos, sino objetivos tomados directamente de las muestras de análisis clínicos.

Medición.- La medición de las muestras tomadas, se controlan con máquinas de procesamiento de análisis clínicos que se calibran diariamente para evitar errores a la hora de reportar los resultados.

Análisis.- El análisis de los resultados, se controla gráficamente a través de programa estadístico SPSS objetivamente de las muestras recabadas.

5.12 Prueba Piloto.

Se trabajó con un total de diez encuestas piloto, para el estudio de las variables y la metodología del trabajo.

5.13 Procedimientos Estadísticos.

Para determinar las diferencias entre los grupos, se utilizará la prueba T de student para las variables independientes y valorar diferencias entre grupos controlados y no controlados, lo anterior través del programa estadístico SPSS 19.0

A continuación se describe en la tabla 11.

Tabla 11

PLAN DE CODIFICACIÓN, DISEÑO Y CONSTRUCCIÓN DE LA BASE DE DATOS

NOMBRE DE LA VARIABLE	TIPO N=Numérico S=Cadena (nombres)	ANCHO COLUMNA ENTEROS	DE LA DECIMALES	ETIQUETA Nombre Completo de la Variable	VALORES QUE TOMA LA VARIABLE Códigos	ESCALA DE MEDICIÓN S=Continua O=Ordinal N=Nominal
Folio	N	3	0	Número de Folio	Número consecutivo	S
Paciente	N			Tipo de paciente	1=Clínica Ignacio Chávez 2=Hospital Regional "Adolfo López Mateos"	N
Grupo_Diabetes	N	3	0	Control de la enfermedad	1=Controlado 2=No controlado	N
Edad	N	3	0	Edad en años	Ninguno	S
Edociv	N	3	0	Estado civil del paciente	1=Casado 2=Soltero 3=Viudo 4=Divorciado 5=Unión libre	N
Sexo	N	3	0	Género	1=Mujer 2=Hombre	N
Escolaridad	N	3	0	En años	Ninguno	S
Zona	N	3	0	Región geográfica	1=Urbana 2=Rural	N
Años_DM	N	3	0	Años de padecer Diabetes Mellitus	Ninguno	S
Cistatina C	N	3	1	Valores de cistatina C	Ninguno	N
HbA1c	N	3	1	Valores de hemoglobina glucosilada	Ninguno	N
Creatinina	N	3	2	Valores de creatinina sérica	Ninguno	N
IFG	N	3	1	Índice de filtración glomerular	Ninguno	N
Depuración	N	3	1	Depuración de creatinina en orina de 24 h.	Ninguno	N
Tira_Reactiva	N	3	0	Micro-albuminuria tira reactiva en orina	1=Negativo 2=Positivo 20 mg/l 3=Positivo 50 mg/l 4=Positivo 100 mg/l	N
Neuropatía	N	3	0	Sí/No	1=Negado 2=Superficial 3=Profunda	N

Pie_Diabético	N	3	0	Wagner	0=No hay lesiones abiertas. 1=Úlcera superficial. 2=Úlcera profunda. 3=Úlcera profunda + osteomielitis. 4=Gangrena localizada. 5=Gangrena extensa.	N
Obesidad	N	3	0	OMS	0=Normal 1=Sobrepeso 2=Obesidad I 3=Obesidad II 4=Obesidad III	N
Tg	N	3	0	Triglicéridos	Ninguno	N
CT	N	3	0	Colesterol total	Ninguno	N
HDL	N	3	0	Colesterol baja densidad.	Ninguno	N
LDL	N	3	0	Colesterol alta densidad.	Ninguno	N
Tipo_FAM	N	3	0	Consenso académico de medicina familiar.	1=Nuclear. 2=Nuclear simple. 3=Nuclear numerosa. 4=Reconstruida. 5=Monoparental. 6=Monoparental extendida. 7=Monoparental extendida y compuesta. 8=Extensa. 9=Extensa compuesta. 10=No parental.	N
Ciclo_Vital	N	3	0	GEYMAN	1=Matrimonio. 2=Extensión. 3=Dispersión. 4=Independencia. 5=Retiro y muerte.	N

5.14 Cronograma.

Tabla 12

PLAN DE ACTIVIDADES

	ABR 2012	AGO 2012	OCT 2012	NOV 2012	ENE 2013	MAR 2013	ABR 2013	MAY 2013	JUN 2013	JUL 2013	AGO 2013	OCT 2013
Etapa de planeación del proyecto.	■											
Marco teórico.	■	■										
Material y métodos.		■										
Registro y autorización del proyecto.			■									
Prueba piloto.			■									
Etapa de ejecución del proyecto.				■	■	■						
Recolección de datos.				■	■	■						
Almacenamiento de los datos.							■					
Análisis de los datos.							■					
Descripción de los resultados.								■				
Discusión de los resultados.								■				
Conclusiones del estudio.									■			
Integración y revisión final.									■			
Reporte final.										■		
Autorizaciones.											■	
Impresión del trabajo final.											■	
Solicitud de examen de tesis.												■

5.15 Recursos Humanos, Materiales, Físicos y Financiamiento del Estudio.

Recursos humanos: médico residente.

Recursos materiales; artículos de material de oficina: computadora, fotocopias, papelería, lápices, memoria USB, folder, plumones indelebles. Material de laboratorio: 120 tubos lilas y 360 tubos rojos para la toma de muestras, así como 85 vasos contenedores de orina, algodones, alcohol, ligadura, torundas, 120 agujas vacutainer, contenedor rojo para depósito de material punzocortante. Material médico: estetoscopio, báscula, cinta métrica monofilamento, diapasón (128 Hz).

Recursos físicos: sala de espera, consultorio médico de la unidad MIDE y del servicio Medicina Interna del Hospital Regional “Adolfo López Mateos”.

Recursos financieros: llevados a cabo por el médico residente y por la institución hospitalaria H.R. “Adolfo López Mateos” del ISSSTE.

5.16 Consideraciones Éticas.

La presente investigación se realizó tomando en cuenta los lineamientos y aspectos éticos que norman la investigación a nivel nacional e institucional, previo consentimiento informado de los pacientes, con fundamento en los artículos 96, 98, 100, 101, 102 de la Ley General de Salud; 13, 14 fracción I, III, IV, V, VI, VII, VIII, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 99, 100, 102, 103, 104 del reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación en Salud.

6. RESULTADOS

Se estudiaron 111 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión para el estudio. Los pacientes pertenecieron al turno vespertino de la consulta externa de Medicina Interna del Hospital Regional “Lic. Adolfo López Mateos” y de la consulta externa del turno matutino del módulo MIDE de la Clínica de Medicina Familiar “Ignacio Chávez”, de los cuales se obtuvieron los siguientes resultados:

6.1 Tipo de Paciente

Se estudiaron un total de 82 pacientes de la Clínica de Medicina Familiar “Ignacio Chávez”, con un porcentaje de 73.9%, así mismo, 29 pacientes del H.R. “Lic. Adolfo López Mateos”, con un porcentaje de 26.1%.

6.2 Control Metabólico de Diabetes Mellitus

Se encontró que el total de los pacientes controlados metabólicamente fueron 60, con un porcentaje de 54.1%; y los no controlados con un número de 51 del total, siendo el 45.9%

6.3 Edad en Años

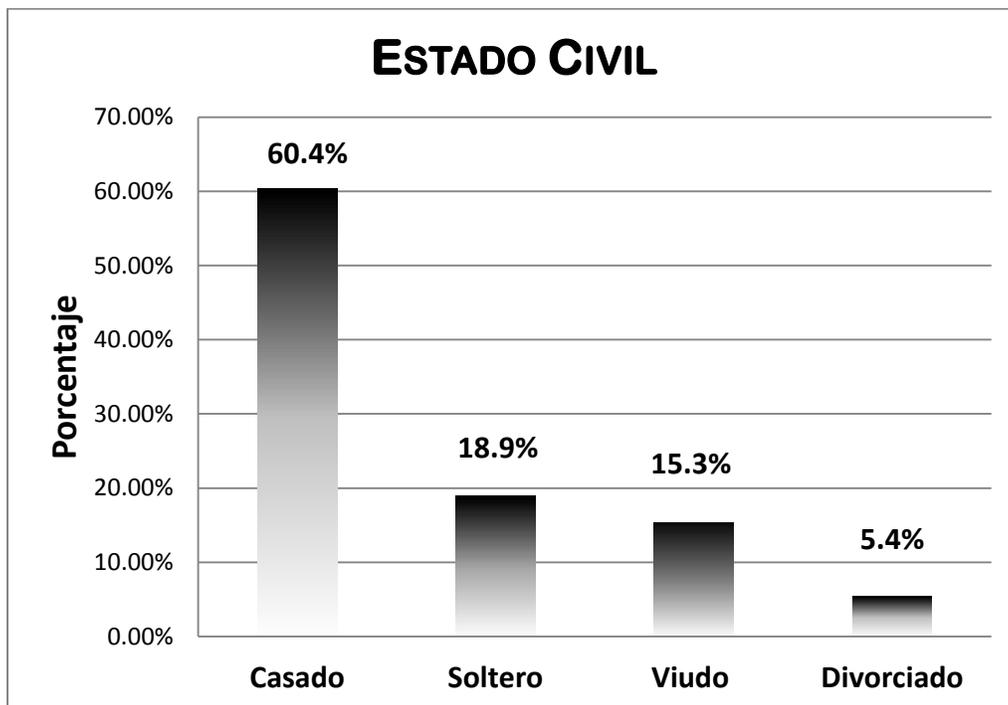
La edad promedio de los pacientes fue de 59.7 años, con una desviación estándar de 8.7; la edad mínima fue de 30 años y la máxima de 78 años.

6.4 Estado Civil

Como se observa en la siguiente figura, el mayor porcentaje de pacientes estudiados eran casados con un 60.4%

Figura 2

ESTADO CIVIL DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS

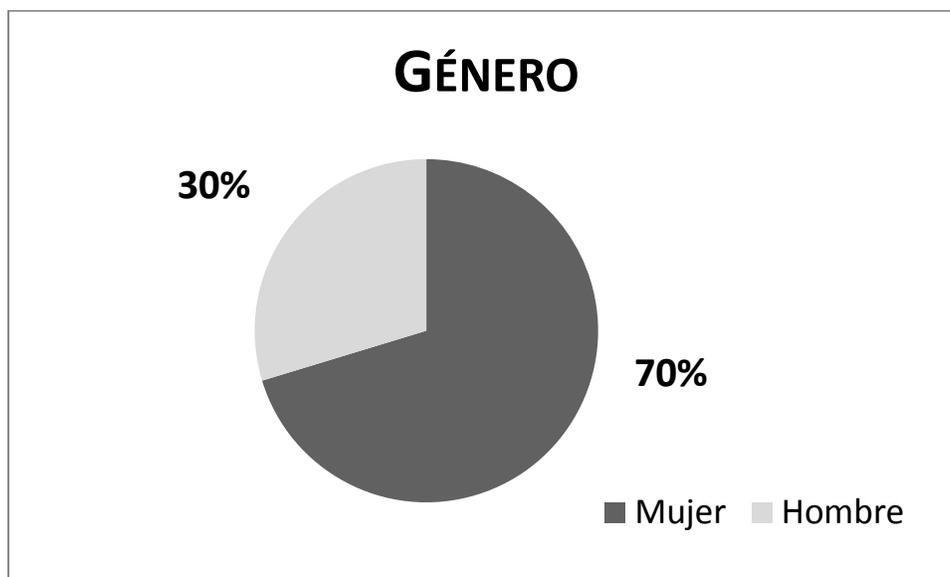


6.5 Sexo

En la figura 3, se observa que la mayoría de los pacientes estudiados eran del sexo femenino con un porcentaje del 70.3%

Figura 3

GÉNERO DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS



6.6 Escolaridad

El promedio de años de estudio de los pacientes fue de 11.3 años, con una desviación estándar de 4.8, mínima de 0 y máxima de 35 años.

6.7 Zona Geográfica

El 100% de los pacientes estudiados vivían en zonas urbanas.

6.8 Años de Padecimiento de la Diabetes Mellitus

Del total de los pacientes, se encontró que el tiempo mínimo de padecimiento de la Diabetes Mellitus tipo 2 fue de un año y un máximo de 40 años, con una media de 9.8 años y con una desviación estándar de 7.4

6.9 Factores Asociados a Evaluar Función Renal en Pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2.

En la siguiente tabla se describen las variables de medición de la función renal, así como factores asociados de control como la hemoglobina glucosilada (Hb1Ac) y el perfil de lípidos.

Tabla 13

VARIABLES PARA LA MEDICIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL Y FACTORES ASOCIADOS DE CONTROL METABÓLICO EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

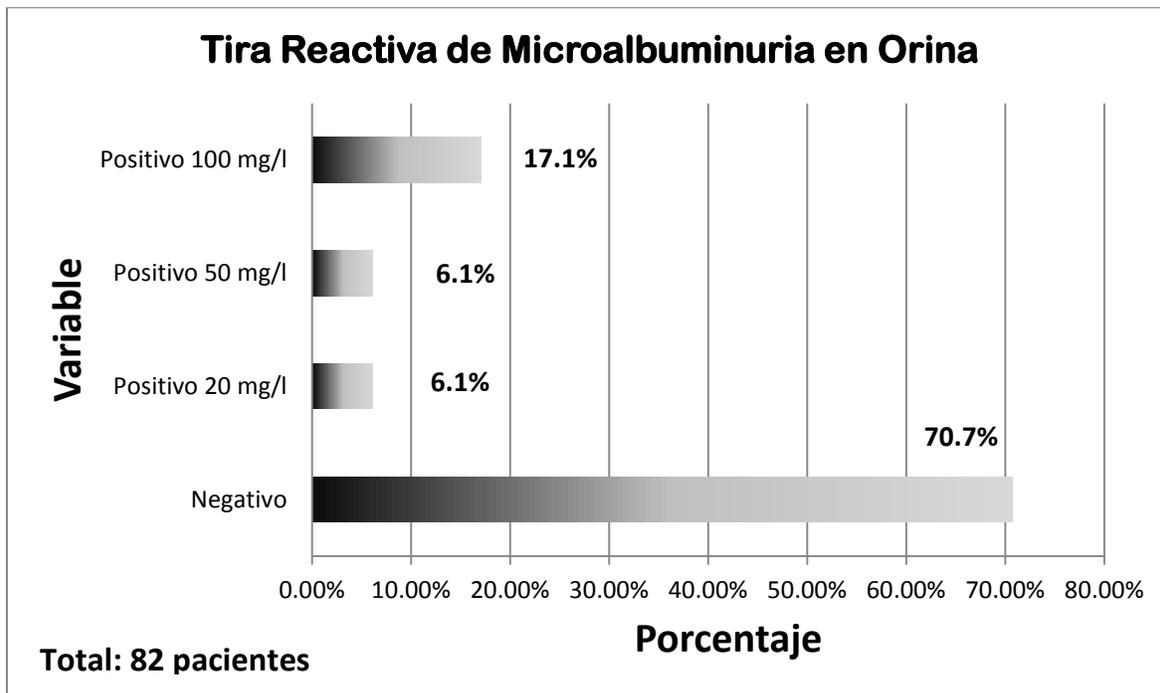
VARIABLE	MÍNIMO	MÁXIMO	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR
Valores de Cistatina C	0.5	2.6	0.86	0.29
Valores de Hemoglobina Glucosilada	4.7	13.9	6.91	1.57
Valores de Creatinina Sérica	0.47	2.21	0.79	0.26
Índice de Filtración Glomerular	32.7	187.1	99.45	29.98
Depuración de Creatinina en Orina de 24 horas.	33.5	155.9	89.09	30.18
Triglicéridos	47	685	181.65	102.25
Colesterol Total	95	296	199.70	40.17
Colesterol HDL	26	94	48.20	12.19
Colesterol LDL	26	212	114.45	37.65

6.10 Detección de Microalbuminuria

Se analizaron en pacientes provenientes de la Clínica de Medicina Familiar “Ignacio Chávez” con un total de 82, detección de microalbuminuria en orina matinal, de los cuales con una frecuencia de 58 y un porcentaje de 70.7% resultaron negativos.

Figura 4

PACIENTES CON DETECCIÓN DE MICROALBUMINURIA EN ORINA MATINAL



6.11 Complicaciones Crónicas de la Diabetes Mellitus tipo 2: Neuropatía.

Una de las complicaciones que se midieron fue la neuropatía diabética, si se encontraba o no presente en los pacientes, de los cuales 59 (53.2%) fue negativo, 44 (39.6%) se encontró neuropatía de tipo superficial y 8 (7.2%), de tipo profunda.

6.12 Complicaciones Crónicas de la Diabetes Mellitus tipo 2: Pie Diabético.

De igual forma, se examinó en estos pacientes si presentaba pie diabético, para esto, se midió clínicamente por medio de la escala de *Wagner*, se pudo observar que el 82% de los pacientes no presentaban lesiones abiertas, y a continuación se describe en el siguiente cuadro.

Tabla 14

VALORACIÓN DE PIE DIABÉTICO POR MEDIO DE LA ESCALA WAGNER

Wagner		FRECUENCIA	PORCENTAJE
0	No hay lesiones abiertas, puede haber callosidades o deformidad.	91	82%
1	Úlcera superficial, superficie plantar, cabeza de los metatarsianos o espacios interdigitales.	15	13.5%
2	Úlcera profunda que penetra tejido celular subcutáneo, afecta tendones y ligamentos, no hay absceso ni afección ósea.	5	4.5%
3	Úlcera profunda, acompañada de absceso, celulitis u osteomielitis.	0	0%
4	Gangrena localizada, generalmente en talón, dedos o zonas distales del pie.	0	0%
5	Gangrena extensa.	0	0%

6.13 Obesidad

Por su parte, se analizaron los pacientes que tuvieron rango de obesidad y se midió de acuerdo al Índice de Masa Corporal (IMC) y clasificada de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS) implementada desde 1993, por lo tanto, los pacientes que presentaron una mayor frecuencia con un número de 45 fue con sobrepeso y con un porcentaje del 40.5%

Tabla 15

RANGOS DE OBESIDAD EN LOS PACIENTES ESTUDIADOS

OMS	OBESIDAD	FRECUENCIA	PORCENTAJE
< 24.9 IMC	Normal	15	13.5%
25 – 29.9 IMC	Sobrepeso	45	40.5%
30 – 34.9 IMC	Obesidad I	33	29.7%
35 – 39.9 IMC	Obesidad II	8	7.2%
> 40 IMC	Obesidad III	10	9.0%

6.14 Tipo de Familia

De acuerdo al tipo familiar, se midió a cada paciente y se clasificó de acuerdo al Consenso Académico en Medicina Familiar de Organismos e Instituciones Educativas de Salud implementado desde el 2005. Pudimos observar que el mayor porcentaje era la nuclear simple con un 33.3% y una frecuencia de 37 pacientes.

Tabla 16

TIPO DE FAMILIA DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS

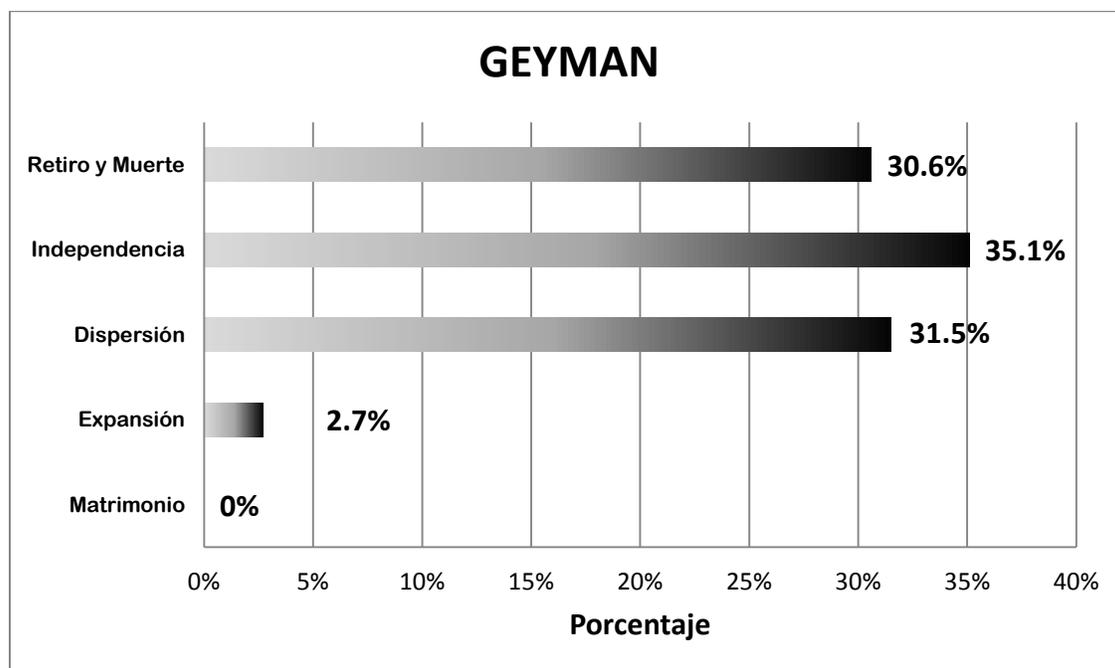
TIPO DE FAMILIA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Nuclear	24	21.6%
Nuclear simple	37	33.3%
Nuclear numerosa	5	4.5%
Reconstruida	0	0%
Monoparental	26	23.4%
Monoparental extendida	14	12.6%
Monoparental extendida y compuesta	0	0%
Extensa	4	3.6%
Extensa compuesta	1	0.9%
No parental	0	0%

6.15 Ciclo Vital Familiar

Se calculó a cada paciente el ciclo vital familiar en el que se encontraban, se tomó en cuenta la clasificación según *Geyman*, se puede mencionar que el mayor porcentaje se encontraba en fase de independencia con un 35.1% con una frecuencia de 39 pacientes.

Figura 5

CICLO VITAL FAMILIAR EN LOS PACIENTES ESTUDIADOS



6.16 Análisis Descriptivo de las Variables

Por lo que se refiere a las determinaciones séricas, únicamente se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la hemoglobina glucosilada, colesterol total y triglicéridos; en las demás, no se encontraron diferencias significativas. Los valores específicos se comentan en las tablas 17 y 17.1.

Tabla 17

**DETERMINACIONES SÉRICAS DE LOS PACIENTES DEL ESTUDIO Y PRUEBAS DE
FUNCIONAMIENTO RENAL
C.M.F. “Ignacio Chávez” vs H.R. “Lic. Adolfo López Mateos”
(Variables con distribución normal)**

VARIABLE	TIPO DE PACIENTE	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR	T DE STUDENT	<i>p</i>
----------	------------------	-------	---------------------	--------------	----------

Años de padecer Diabetes Mellitus tipo 2	CMF I. Ch.*	9.3	6.99	- 1.270	0.207
	H.R.L.A.L.M.**	11.3	8.55		
Valores de Hemoglobina Glucosilada	CMF I. Ch.	6.6	1.16	- 2.563	0.015
	H.R.L.A.L.M.	7.7	2.22		
Índice de Filtración Glomerular	CMF I. Ch.	97.5	25.76	- 0.946	0.350
	H.R.L.A.L.M.	104.9	39.61		
Colesterol Total	CMF I. Ch.	194.8	40.13	- 2.197	0.030
	H.R.L.A.L.M.	213.5	37.55		
Colesterol HDL	CMF I. Ch.	49.3	12.00	0.950	0.097
	H.R.L.A.L.M.	44.9	12.34		
Colesterol LDL	CMF I. Ch.	111.4	36.04	0.467	0.157
	H.R.L.A.L.M.	122.9	41.36		

*Clinica de Medicina Familiar “Ignacio Chávez” **
*Hospital Regional “Lic. Adolfo López Mateos” ***

Tabla 17.1

**DETERMINACIONES SÉRICAS DE LOS PACIENTES DEL ESTUDIO Y PRUEBAS DE
FUNCIONAMIENTO RENAL
C.M.F. “Ignacio Chávez” vs H.R. “Lic. Adolfo López Mateos”
(Variables con distribución no normal)**

VARIABLE	TIPO DE PACIENTE	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR	U DE MANN-WHITNEY	p
----------	------------------	-------	---------------------	-------------------	-----

Valores de Cistatina C	CMF I. Ch.*	53.3	4376.5	973.5	0.140
	H.R.L.A.L.M.**	63.4	1839.5		
Valores de Creatinina Sérica	CMF I. Ch.	53.5	4394.0	991.0	0.184
	H.R.L.A.L.M.	62.8	1822.0		
Triglicéridos	CMF I. Ch.	50.1	4109.5	706.5	0.001
	H.R.L.A.L.M.	72.6	2106.5		

*Clinica de Medicina Familiar “Ignacio Chávez” **
*Hospital Regional “Lic. Adolfo López Mateos” ***

En la tabla 18 se analizan los resultados por grupos de edad, de acuerdo al valor promedio normal de Cistatina C, comparándolo con el valor obtenido de la CMF “Ignacio Chávez” vs HR “Lic. Adolfo López Mateos”, por lo que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 18

**COMPARACIÓN DE VARIABLES POR GRUPOS DE EDAD EN FUNCIÓN DE LA CISTATINA C
C.M.F. “Ignacio Chávez” vs H.R. “Lic. Adolfo López Mateos”**

EDAD	VALOR NORMAL CISTATINA C \bar{X}	VALOR OBTENIDO CISTATINA C \bar{X}	T DE STUDENT	p	
30 – 49 años	0.70	CMF I. Ch.*	1.1	1.32	0.243
		H.R.L.A.L.M.**	0.70	-	-
30 – 49 años	0.73	CMF I. Ch.	1.1	1.22	0.275
		H.R.L.A.L.M.	0.70	-	-
50 – 59 años	0.74	CMF I. Ch.	0.82	1.94	0.06
		H.R.L.A.L.M.	0.93	2.072	0.06
60 – 69 años	0.78	CMF I. Ch.	0.81	1.028	0.312
		H.R.L.A.L.M.	0.86	0.892	0.402
>70 años	0.80	CMF I. Ch.	0.945	1.52	0.159
		H.R.L.A.L.M.	0.944	1.33	0.232

*Clinica de Medicina Familiar “Ignacio Chávez” **
*Hospital Regional “Lic. Adolfo López Mateos” ***

En la tabla 19 se analizan los resultados por grupos de edad, de acuerdo al valor promedio normal de Cistatina C, comparándolo con pacientes controlados vs no controlados, únicamente se encontraron diferencias estadísticamente significativas en pacientes controlados de 50 a 59 años, y en no controlados en mayores de 70 años.

Tabla 19

COMPARACIÓN DE VARIABLES POR GRUPOS DE EDAD EN FUNCIÓN DE LA CISTATINA C Controlados vs No Controlados

EDAD	VALOR NORMAL CISTATINA C \bar{X}	VALOR OBTENIDO CISTATINA C \bar{X}	T DE STUDENT	p	
30 – 49 años	0.70	Controlados	0.825	2.611	0.08
		No Controlados	1.333	1.000	0.423
30 – 49 años	0.73	Controlados	0.825	1.984	0.141
		No Controlados	1.333	0.953	0.441
50 – 59 años	0.74	Controlados	0.830	2.148	0.042
		No Controlados	0.855	1.798	0.087
60 – 69 años	0.78	Controlados	0.79	0.514	0.613
		No Controlados	0.86	1.329	0.205
>70 años	0.80	Controlados	0.801	0.029	0.978
		No Controlados	1.036	2.296	0.045

Al hacer la correlación entre Cistatina C y depuración de creatinina en orina de 24 horas, observamos que la correlación es moderada y significativa inversa. La relación es considerable aunque no importante. A continuación se describe en la tabla 20.

Tabla 20

CORRELACIÓN DE LA VARIABLE CISTATINA C vs DEPURACIÓN DE CREATININA EN ORINA DE 24 Hrs.

		VALORES DE CISTATINA C	DEPURACIÓN DE CREATININA EN ORINA DE 24 HRS
VALORES DE CISTATINA C	Correlación de Pearson	1.000	- 0.436 0.018
DEPURACIÓN DE CREATININA EN ORINA DE 24 HRS	Correlación de Pearson	- 0.436 0.018	1.000

7. DISCUSIÓN

La concentración sérica de Cistatina C se correlaciona muy bien con el aclaramiento de creatinina, método que está sujeto a las mediciones de la depuración de creatinina en orina de 24 horas, a pesar de ser éste un método con imprecisiones, es hoy en día el *gold estándar* para la identificación de insuficiencia renal.

Diversos estudios han comprobado desde el año 2003, que la Cistatina C es un marcador pronóstico de daño renal prematuro en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, corroborado nuevamente en este estudio, obteniendo una asociación inversa moderada con una correlación de Pearson de -0.436 y una $p = 0.018$, mismas que se pueden comparar en lo realizado por Martínez IKH *et al.* (12), en donde evaluaron la asociación entre Cistatina C y depuración de creatinina den orina de 24 horas, con una $r = 0.98$ y una $p < 0.01$, lo que significa, que el marcador Cistatina C tiene valores más exactos para evaluar función renal y detectar leves disminuciones en la tasa de filtración glomerular.

La edad y el control metabólico son marcadores importantes para determinar daño renal inicial en pacientes asintomáticos, sobre todo, en aquellos no controlados mayores de 70 años, donde además existe una disminución progresiva del filtrado glomerular asociado con la edad, no sólo se pudo observar en este estudio, también en lo realizado por Martínez IKH *et al.* (12), Mussap M *et al.* (15) y Yang YS *et al.* (16).

Los valores de cistatina C se incrementan considerablemente en pacientes mayores de 50 años que padecen Diabetes Mellitus tipo 2, a pesar de estar metabólicamente controlados con una $p = 0.042$, el rango normal de acuerdo a la edad es de 0.74, observando un incremento en estos pacientes de 0.83, estudiado y corroborado por Sarnak MJ *et al.* (14) que la tasa de filtración glomerular se reduce 1 ml/min/año después de los 30 años de edad.

Los factores de riesgo, asociado a riesgo cardiovascular que incluye la propia Diabetes Mellitus, los niveles de lípidos en sangre que mencionan con significancia estadística en los estudios realizados por Sarnak MJ *et al.* (14), nuevamente se hacen presentes en este estudio, en donde los niveles de colesterol total ($p = 0.030$), triglicéridos ($p = 0.001$) y hemoglobina glucosilada ($p = 0.015$), son marcadores de vital importancia, para el adecuado control metabólico en estos pacientes.

Hablando de los factores demográficos estudiados y analizados, no resultaron significativos, por lo que la determinación de Cistatina C no mostró diferencias según género, años de padecimiento de la enfermedad, escolaridad, estado civil, zona geográfica ni el tipo de familia al que pertenecen.

El valor de creatinina tampoco fue un marcador de importancia en la asociación con Cistatina C como punto de partida para identificar daño renal prematuro en pacientes asintomáticos, este dato no concuerda con el estudio realizado Mussap M *et al.* (15), en donde la correlación si fue significativa ($r = 0.59$, $P = 0.0001$), pero únicamente en aquellos pacientes que ya presentaban daño renal establecido.

De igual forma, las determinaciones de Cistatina C, favorecieron a los pacientes controlados, tanto de la clínica como del hospital al compararse con los valores normales esperados.

Hay que tener en cuenta que la Cistatina C no fue evaluada en población con insuficiencia renal crónica bajo tratamiento con diálisis o hemodiálisis, por lo que no está totalmente estudiada en este tipo de pacientes en quienes la creatinina sérica sí tiene mayor utilidad y una mayor sensibilidad.

Las limitaciones en este estudio se hicieron notar. La determinación de Cistatina C en un inicio debió de ser comparada con el *gold estándar* actual para identificar insuficiencia renal mediante la depuración de creatinina en orina de 24 horas, en los dos grupos de estudio.

En efecto, se pudo analizar y comparar en pacientes del segundo nivel, no siendo así en los de primer nivel, ya que el laboratorio encargado de realizar dicho análisis, no correspondía a la sede hospitalaria, teniendo como consecuencia un sesgo importante en el resultado y evaluación del marcador Cistatina C. Por lo que se tomó la decisión de aplicarse únicamente a los pertenecientes del servicio hospitalario.

Por otra parte, la colaboración y participación de los pacientes fue de gran interés, no sólo aquéllos pertenecientes a la clínica, de igual forma, a los del hospital; pues el poder identificar a tiempo insuficiencia renal crónica, como complicación de mayor importancia asociada a la Diabetes Mellitus, los llevará a tener mayor conciencia y control estricto en sus niveles glucémicos y de hemoglobina glucosilada.

Es importante el conocimiento de nuevos marcadores séricos usados y validados hoy en día, en personal médico de primer contacto, y que puedan darle una interpretación y tratamiento adecuado, así como envío de los pacientes oportuno a los servicios de segundo nivel, sin devaluar el trabajo y el buen control metabólico que se puede hacer en unidades de Medicina Familiar. Esto se corroboró en este trabajo, ya que los resultados concluyeron a favor de los pacientes estudiados en la Clínica de Medicina Familiar que a nivel hospitalario, dando a conocer que se puede hacer medicina preventiva y anticipatoria de calidad en un primer nivel.

Sin embargo, se sabe que los costos que implica a nivel institucional el integrar la Cistatina C como marcador sérico habitual en clínicas de Medicina Familiar son altos, por lo que actualmente sólo es posible solicitarlo en servicios como Medicina Interna, Nefrología y áreas afines en los servicios hospitalarios. A nivel privado, lo principal es que la determinación de Cistatina C no está al acceso de la economía de toda la población.

El costo de medición de Cistatina C es más elevado que otros marcadores de función renal previamente mencionados, pero su valor diagnóstico es mucho mayor. Haciendo un análisis a futuro, sería bueno invertir en utilizar éste marcador para pacientes ya diagnosticados con Diabetes Mellitus tipo 2 o con prediabetes, evitando insuficiencia renal, pues los gastos en material para diálisis o unidades de hemodiálisis, triplican el valor de la Cistatina C.

8. CONCLUSIONES

En esta investigación se logró el objetivo primordial que fue comprobar la utilidad de la Cistatina C como marcador de función renal para detectar daño renal temprano.

La Cistatina C es una prueba totalmente automatizada, rápida y no invasiva, características que la hacen una herramienta útil en la práctica clínica.

Se determinaron factores sociodemográficos en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 que fueran susceptibles a desarrollar daño renal.

Se compararon, cuantificaron y analizaron niveles séricos de daño renal y metabólico en pacientes tratados en unidad hospitalaria de segundo nivel de atención y en unidades de medicina familiar.

Agregar este marcador como indicador de laboratorio de rutina, al menos, sería de gran apoyo para el adecuado control metabólico de los pacientes diabéticos, así como un desahogo en unidades hospitalarias de segundo nivel.

Sólo se utilizó población adulta en ésta investigación. Existen algunos estudios realizados en niños en los que se ha evaluado la Cistatina C, no concluyentes aún. Sería de interés y utilidad trabajar en un futuro en población infantil en apoyo como marcador para valorar la función renal.

9. REFERENCIAS

- 1 Sánchez C, Fernández V. Diabetes Mellitus 2. Metodología en atención primaria. Centro de atención primaria, España 2010.
- 2 Current Opinion in Endocrinology & Diabetes. 2000;7:191-6. [consultado 1-02-06]. Disponible en: http://www.campumedicina.com/diabetes/dbt_110900.htm
- 3 American Diabetes Association, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care, Volume 36, Supplement 1, January 2013.
- 4 Fernández GO, Rojas R, Aguilar – Salinas SA, Rauda J, Villalpando S. Diabetes Mellitus en adultos mexicanos. Resultados de la encuesta nacional de salud 2000. Salud Pública México 2007; 49 supl 3: S331 – S337.
- 5 World Wide Web octubre 2012. Página oficial de la presidencia de la república Mexicana. Consultado en <http://presidencia.gob.mx/buenasnoticias/?contenido=5668&pagina=368>.
- 6 Harrison, Principios de Medicina Interna, 17ª edición, Ed. McGraw – Hill, Vol. II, Cap. 338, pág 2278 – 2282.
- 7 Capote LL, Marreno BE, Puga TM. Insuficiencia renal aguda en pacientes críticos ventilados: epidemiología y pronóstico a partir de la definición operativa de la Acute Kidney Injury Network: AKIN. Rev Cub Med Int Emerg 2010; 9 (1): 1602 – 1616.
- 8 Rodríguez LM, Roglan PA. Diagnóstico precoz del fracaso renal agudo. Med Intensiva 2010; 34 (5): 291 – 293.
- 9 Alcázar R, Albate M. Nuevas fórmulas para estimar el filtrado glomerular. Hacia una mayor precisión en el diagnóstico de la enfermedad renal crónica. Rev Nefrología 2010; 30 (2): 143 – 146.
- 10 Badimón JJ, Santos – Gallego CG, Kaski JJ, Castillo J, Torres F. Nuevas herramientas en la estratificación del riesgo cardiovascular. Rev Esp Cardiol Supl 2011; 11(B): 21 – 28.
- 11 Arias MA, Pobes A, Baños M. Cistatina C. Nuevo marcador de la función renal. Nefrología 2005; 5 (3): 217 – 220.
- 12 Martínez Islas KH, Domínguez JS: Utilidad clínica de la Cistatina C como marcador de función renal. An Med Asoc Med Hosp ABC 2003; 48 (4): 216 – 222.

- 13** Coll E, Poch E, Saurina A, Vera M, Darnell A: Serum Cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. *American Journal of Kidney Diseases* 2000; 3 (1): 29 – 34.
- 14** Sarnak MJ, Katz R, Stehman – Breen CO, Fried LF, Swords NJ, Siscovick D: Cystatin C concentration as a risk factor for heart failure in older adults. *Annals of Internal Medicine* 2005; 142 (7): 497 – 506.
- 15** Mussap M, Vestra MD, Fioretto P, Saller A, Varagnolo MC, Nosadini R: Cystatin C is a more sensitive marker than creatinine for the estimation of GFR in type 2 diabetic patients. *Kidney International* 2002; 61: 1453 – 1461.
- 16** Sun Yang Y, Peng CH, Lin CK, Wang CP, Huang CN. Use of serum Cystatin C to detect early decline of glomerular filtration rate in type 2 diabetes. *Internal Medicine* 2007; 46.6081: 801 – 806.
- 17** Spanaus KS, Kollerits B, Ritz E, Hersberger M: Serum creatinine, Cystatin C and β – Trace protein in diagnostic staging and predicting progression of primary nondiabetic chronic kidney disease. *Clinical Chemistry* 2010; 56 (5): 740 – 749.
- 18** Martínez – Brú Cecilia. Cistatina C. Propiedades y utilidad clínica. *Ed Cont Lab Clin* 2006; 9: 36 – 41.
- 19** Martín MV, Barroso S, Herráez O, De Sande F, Caravaca F. Cistatina C como estimador de la función renal en estadios avanzados de la enfermedad renal crónica. *Nefrología*. Vol. 26. Número 4. 2006.
- 20** Jun – Yoon C, Sung – Hoon P, Seong – Kyu K. Serum Cystatin C is a potential endogenous marker for the estimation of renal function in male gout patients with renal impairment. *J Korean Med Sci* 2010; 25: 42 – 8.
- 21** White C, Akbari A, Hussain N, Dinh L, Filler G, Lepage N, Knoll GA. Estimating glomerular filtration rate in kidney transplantation: A comparison between serum creatinine and cystatin C – based methods. *J Am Soc Nephrol* 2005;16: 3763 – 3770.

ANEXOS

CONSENTIMIENTO INFORMADO

ESTIMADO PACIENTE:

Esta investigación tiene la autorización para realizarse en esta Unidad Médica, la información que usted proporcione mediante sus respuestas será de carácter confidencial, anónimo y será obtenida de manera voluntaria.

Por medio de la presente, le hago una atenta INVITACIÓN a participar en el proyecto de investigación el cual consistirá en medir los valores de Cistatina C. El cual, es un marcador que mide la función renal en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, a través de una toma de muestra única de sangre. A cambio, el resultado será anexado a su expediente e informado a su médico tratante.

¿Acepta Usted Participar?

SI

FIRMA

NO

FIRMA

Nombre _____
Expediente _____
Paciente: HR _____ CMF _____
Grupo: C _____ NC _____

1. DATOS DEL PACIENTE

EDAD EN AÑOS _____ ESTADO CIVIL: C _____ S _____ V _____ D _____ UL _____
SEXO: MUJER _____ HOMBRE _____ ESCOLARIDAD (EN AÑOS): _____
ZONA: URBANA _____ RURAL _____

2. DATOS DE LA ENFERMEDAD

Años de padecer Diabetes Mellitus: _____
Cistatina C: _____
Hemoglobina Glucosilada: _____
Creatinina Sérica: _____
Índice de Filtración Glomerular: _____
Depuración de creatinina y proteínas en orina de 24 horas: _____

3. COMPLICACIONES A LARGO PLAZO

NEUROPATÍA

SÍ	NO
----	----

PIE DIABÉTICO

SÍ	NO
----	----

WAGNER _____

5. DISLIPIDEMIA

TRIGLICÉRIDOS	
COLESTEROL TOTAL	
COLESTEROL HDL	
COLESTEROL LDL	

6. DATOS FAMILIARES

TIPO DE FAMILIA: _____
ETAPA DEL CICLO VITAL ACTUAL DEL PACIENTE: _____

4. OBESIDAD

PESO: _____
TALLA: _____
IMC: _____
GRADO: _____