



Universidad de Cuenca

Facultad de Ciencias Químicas

Carrera de Bioquímica y Farmacia

Proteína Beta Trazo como biomarcador en el diagnóstico clínico temprano de Nefropatía Diabética en pacientes mayores de 40 años con Diabetes Mellitus II

Trabajo de titulación previo a la
obtención del título de Bioquímico
Farmacéutico

Autor:

Diana Elizabeth Barros Parra

Director:

Zulma Beatriz Zamora Burbano

ORCID:  0009-0006-5181-4081

Cuenca, Ecuador

2024-09-27

Resumen

Antecedentes: La Nefropatía Diabética (ND) es un importante problema de salud pública debido a que es una de las principales causas de la enfermedad renal crónica y terminal. La Proteína Beta Traza (PBT) podría ser un potencial biomarcador en el diagnóstico clínico temprano de la misma. **Objetivo:** Describir a la proteína beta traza como biomarcador en el diagnóstico clínico temprano de Nefropatía Diabética en pacientes mayores de 40 años con Diabetes Mellitus tipo II. **Metodología:** Revisión bibliográfica de carácter descriptivo, basado en la búsqueda de información en diversas bases de datos científicas, para su análisis, con el propósito de demostrar la relación existente entre los estudios y la utilidad de la PBT, sistematizada en cuadros e infografías. **Resultados:** Los estudios en general indicaron que la PBT es un biomarcador importante en la detección temprana de ND, observándose niveles altos en suero y orina. Además, cuenta con una moderada capacidad discriminatoria entre pacientes con y sin ND (área bajo la curva AUC: 0.731), una precisión global del 70% catalogándose como una prueba fiable. Frente a la creatinina la PBT ofrece ventajas en la estimación de la Tasa de Filtración Glomerular (TFG), siendo un marcador más específico. **Conclusiones:** La PBT se considera como biomarcador prometedor para la detección precoz de ND y seguimiento de la función renal en pacientes con DM2. La PBT demostró una capacidad moderada para discriminar entre pacientes que padecen o no ND, finalmente, se evidenció que este marcador tiene una correlación negativa significativa con la TFG en poblaciones específicas, siendo mejor que la que presentó la creatinina.

Palabras clave del autor: diagnóstico clínico, enfermedad renal crónica, salud pública



El contenido de esta obra corresponde al derecho de expresión de los autores y no compromete el pensamiento institucional de la Universidad de Cuenca ni desata su responsabilidad frente a terceros. Los autores asumen la responsabilidad por la propiedad intelectual y los derechos de autor.

Repositorio Institucional: <https://dspace.ucuenca.edu.ec/>

Abstract

Background: Diabetic Nephropathy (DN) is an important public health problem because it is one of the main causes of chronic and terminal renal disease. Beta-trace protein (BTP) could be a potential biomarker in the early clinical diagnosis of this disease. **Objective:** To describe beta trace protein as a biomarker in the early clinical diagnosis of diabetic nephropathy in patients older than 40 years with diabetes mellitus type II. **Methodology:** Descriptive revision of descriptive characteristics, based on the search for information in various scientific databases, for its analysis, with the purpose of demonstrating the relationship between the current studies and the usefulness of PBT, systematized in tables and infographics. **Results:** The studies in general indicated that PBT is an important biomarker in the early detection of ND, observing high levels in serum and urine. In addition, it has a moderate discriminatory capacity between patients with and without DN (area under the curve AUC: 0.731), an overall accuracy of 70% classified as a reliable test. Compared to creatinine, BTP offers advantages in the estimation of Glomerular Filtration rate (GFR), being a more specific marker. **Conclusions:** BPT is considered a promising biomarker for early detection of DN and monitoring of renal function in patients with DM2. PBT demonstrated a moderate ability to discriminate between patients who suffer from or not DN, and finally, it was evidenced that this marker has a significant negative correlation with GFR in specific populations, being better than the one with creatinine.

Author Keywords: clinical diagnosis, chronic kidney disease, public health



The content of this work corresponds to the right of expression of the authors and does not compromise the institutional thinking of the University of Cuenca, nor does it release its responsibility before third parties. The authors assume responsibility for the intellectual property and copyrights.

Institutional Repository: <https://dspace.ucuenca.edu.ec/>

Índice de contenido

1.	Introducción	13
2.	Contenido teórico.....	15
2.1	Diabetes Mellitus II	15
2.1.1	Definición de Diabetes Mellitus II	15
2.1.2	Fisiología.....	15
2.1.3	Factores Genéticos	16
2.1.4	Factores Ambientales	16
2.1.5	Patogenia.....	16
2.1.6	Manifestaciones Clínicas.....	17
2.1.7	Diagnóstico Clínico.....	18
2.1.8	Complicaciones.....	19
2.2	Nefropatía diabética	22
2.2.1	Definición	22
2.2.2	Epidemiología	22
2.2.3	Fisiopatología de la Nefropatía Diabética.....	22
2.2.4	Clasificación de las fases de la enfermedad renal.....	23
2.2.5	Anatomía patológica de la nefropatía.....	25
2.2.6	Factores de Riesgo	25
2.2.7	Marcadores de la Nefropatía Diabética	27
2.2.8	Diagnóstico de la Nefropatía Diabética.....	27
2.2.9	Tratamiento.....	28
2.3	Proteína beta traza	29
2.3.1	Historia de la PBT.....	29
2.3.2	Bioquímica, Fisiología y Metabolismo	30
2.3.3	Características fisicoquímicas de la PBT	31
2.3.4	Factores que alteran la producción de PBT	31
2.3.5	Función de la PBT	32
2.3.6	PBT como marcador de la Tasa de Filtración Glomerular	32
2.3.7	Aplicación de la PBT	33
2.3.8	Determinación de la PBT	33

2.3.9	Limitaciones de la PBT	34
2.3.10	Valores de referencia de la PBT.....	34
3.	Objetivos.....	35
3.1	Objetivo general	35
3.2	Objetivos específicos.....	35
4.	Metodología	36
4.1	Tipo de investigación	36
4.2	Métodos para la recolección de datos	36
4.3	Criterios de elegibilidad	36
4.3.1	Criterios de inclusión.....	36
4.3.2	Criterios de exclusión.....	36
4.4	Registro y recopilación de datos	37
4.5	Análisis de la información bibliográfica.....	37
5.	Resultados y discusión	39
5.1	Utilidad de la PBT: en la detección temprana y seguimiento de la función renal en diferentes contextos clínicos.	39
5.2	Proteína beta traza como marcador de daño renal frente a la Albuminuria en pacientes mayores de 40 años con diabetes II	42
5.3	Análisis de sensibilidad: Proteína beta traza como marcador de daño renal frente a la Creatinina sérica en pacientes mayores de 40 años con diabetes II.	44
5.4	Análisis de riesgo: Proteína beta traza como marcador de daño renal frente a la Creatinina sérica en pacientes mayores de 40 años con diabetes II.	45
5.5	Análisis de correlación: Proteína beta traza como marcador de daño renal frente a la Creatinina sérica en pacientes mayores de 40 años con diabetes II	47
6.	Conclusiones	49
7.	Recomendaciones.....	50
8.	Referencias bibliográficas.....	51
9.	Anexos.....	56
9.1	Anexo A. Cuadro: Cronograma del proyecto.....	56

Índice de figuras

Figura 1. Conversión de PGH2 en PGD2	32
Figura 2. Flujograma de selección de documentos	38

Índice de tablas

Tabla 1. Características clínicas, niveles séricos y urinarios de la Proteína Beta Traza en pacientes mayores de 40 años diabéticos.....	39
Tabla 2. Proteína beta traza como marcador de daño renal frente a la Albuminuria en pacientes mayores de 40 años con diabetes II.....	43
Tabla 3. Proteína beta traza como marcador de daño renal frente a la Creatinina sérica en pacientes mayores de 40 años con diabetes II (Análisis de sensibilidad).	44
Tabla 4. Proteína beta traza como marcador de daño renal frente a la Creatinina sérica en pacientes mayores de 40 años con diabetes II (Análisis de riesgo).	46
Tabla 5. Proteína beta traza como marcador de daño renal frente a la Creatinina sérica en pacientes mayores de 40 años con diabetes II (Análisis de correlación).	47

Abreviaturas

ADA	<i>American diabetes association</i>
AGE	Productos finales de glicación avanzada
AOPP	Productos formados a partir de la oxidación de proteínas
ARA-II	Antagonistas del receptor de angiotensina 2
Asn	Asparagina
AUC	Área bajo la curva
CAD	Cetoacidosis diabética
CAMs	Moléculas de adhesión celular
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CV	Cardiovascular
DAMPs	<i>Damage associated molecular patterns</i>
DM	Diabetes mellitus
DM-I ó DM1	Diabetes mellitus tipo 1
DM-II ó DM2	Diabetes mellitus tipo 2
ERC	Enfermedad renal crónica
ERD	Enfermedad renal diabética
ERT	Enfermedad renal terminal
ESRD	Enfermedad renal en etapa final
ET-1	Endotelina 1
GLP-1	Péptido similar al glucagón tipo 1
GIP	Péptido inhibidor gástrico
GPR-91	Receptor de la proteína G-91
HbA1c	Hemoglobina glicosilada
HIF-1	Factor inducible por hipoxia 1
H-PGDS	Prostaglandina hematopoyética
HR	Hazard ratios

IECA	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
IC	Intervalo de confianza
IGF-1	Factor de crecimiento similar a la insulina 1
IgG	Inmunoglobulina G
IR	Insuficiencia renal
JAK-STAT	Janus cinasa/ transductor de señal y activador de transcripción
KDIGO	<i>Kidney disease improving global outcomes</i>
LCR	Líquido cefalorraquídeo
L-PGDS	Prostaglandina D2 sintasa de tipo lipocalina
MSP	Ministerio de salud publica
ND	Nefropatía diabética
NF-κB	Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas
NO	Óxido nítrico
OR	Razón de momios
PAI-1	Inhibidor del activador de plasminógeno 1
PBT	Proteína beta traza
PGD2	Prostaglandina D2
PGH2	Prostaglandina H2
PK-C	Proteína quinasa C
PM	Peso molecular
PTGDS	Gen codificador de la proteína beta traza
RD	Retinopatía diabética
ROS	Especies reactivas de oxígeno
RCP	Relación proteína-creatinina
SGLT-2	Inhibidor del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2
SHH	Síndrome hiperglucémico hiperosmolar
SNC	Sistema nervioso central
SNP	Polimorfismo de un solo nucleótido

SOG	Sobrecarga oral de glucosa
S-PBT	proteína beta traza sérica
SRAA	Sistema de renina angiotensina aldosterona
T3	Triyodotironina
TFG	Tasa de filtrado glomerular
TFGe	Tasa de filtración glomerular estimada
TNF-β1	Factor de crecimiento transformante beta 1
TSR	Terapia sustitutiva renal
uACR	Cociente albumina: creatinina en orina
U-PBT	Proteína beta traza urinaria
VEGF	Factor de crecimiento endotelial vascular
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana

Dedicatoria

El resultado del presente trabajo de titulación se lo dedico de manera muy especial a mis padres, Fernando y Carmita, por ser mi más grande apoyo y fortaleza; quienes con todo su amor y paciencia me enseñaron principios y valores. Este logro no hubiese sido posible sin ellos, quienes son el motor de mi vida.

Se lo dedico también a mis hermanos: Fernando Xavier, Patricio Marcelo y Andrés Sebastián, quienes me han dado un maravilloso ejemplo de superación y trabajo, además de su cariño y protección.

Agradecimientos

Mi gratitud inicia con la Universidad de Cuenca, la institución que me formó por años para ser una excelente profesional; siendo cada docente un pilar fundamental, con quienes estoy muy agradecida por su gran aporte en conocimientos, consejos de vida y ejemplo de calidad humana.

Quiero expresar mis infinitos agradecimientos con la Dra. Zulma Beatriz Zamora Burbano, quién además de ser una excelente docente, muy sabia y tener una vocación tan valiosa por la enseñanza; fue quien me motivó a jamás darme por vencida, aquella persona que vio mi potencial y creyó en mí, aún en mi momento más frágil. Estaré eternamente agradecida con ella, y siempre ocupará un lugar muy especial para mí.

Agradezco incalculablemente a mis padres, quienes siempre me brindaron lo mejor, con la finalidad de que mi única preocupación sea perseguir y cumplir mis sueños. Crecí admirándolos y con grandes objetivos de vida, por ello, me alegra enorgullecerlos con este logro.

Un reconocimiento también al esfuerzo y apoyo de mis hermanos mayores Fernando y Patricio, quienes fueron una importante compañía durante mis primeros años universitarios y, a mi hermano menor Andrés, quien fue mi cómplice durante mis años escolares y colegiales.

Finalmente, gracias infinitas a A.C., quien siempre me impulsó a dar lo mejor de mí y no quedarme en el camino; además de haber tenido un papel fundamental durante mi etapa de estudiante universitaria, siendo una gran motivación durante el desarrollo de este trabajo.

A todas las personas mencionadas, les tengo mucho amor y una gratitud inmensa.

1. Introducción

La Nefropatía Diabética (ND), también llamada Enfermedad Renal Diabética, es una patología metabólica compleja, multifactorial y global, con influencia negativa sobre la calidad y el estilo vida de quienes la padecen, provocando que la esperanza de vida se vea drásticamente reducida en aproximadamente ≥ 15 años (Acosta Cárdenas, 2013)

La ND es la principal causa de insuficiencia renal en etapa terminal y terapia de reemplazo renal continua. Según el Ministerio de Salud Pública del Ecuador (MSP), los pacientes diabéticos y prediabéticos desarrollarán nefropatía diabética entre un 25 a 40% y un 18% respectivamente (Ministerio de Salud Pública, 2018).

En la misma línea, la ND abarca todo tipo de lesiones a nivel renal, las cuales se generarán como complicaciones de la Diabetes mellitus (DM), afectando a la mayoría de sus segmentos como lo son glomérulo, túbulo, intersticio y vasos (Franco Diez, Ruiz Mateos, Campos Pavón, Suarez Barrientos, Sánchez, et al., 2019). Se caracteriza por albuminuria persistente (30 mg/ 24 h), tasa de filtración glomerular persistentemente reducida (<60 ml/ min/ $1,73$ m²) o ambos parámetros durante más de tres meses; generando en pacientes diabéticos una de las complicaciones más importantes en el desarrollo de la Enfermedad Renal Crónica (ERC) y siendo necesario por lo tanto un significativo marcador pronóstico para este grupo de pacientes (Esquerra et al., 2019; Franco Diez, Ruiz Mateos, Campos Pavón, Suarez Barrientos, Sánchez, et al., 2019).

En Ecuador la frecuencia de ND fue del 36 %, seguido de otras causas de insuficiencia renal con el 12,8%, esto en cuanto a pacientes diabéticos II que presentaron daño renal, en comparación con quienes no lo presentaban (48,8% vs 51,2%). Importante señalar que, en relación a la edad, la ND en pacientes del tipo II entre los 61 a 70 años, se presentó en un porcentaje del 36,8, en relación al rango de edad de entre 71 a 80 años con un 29,6%, obteniendo así un promedio de $60,7 \pm 11,9$ años de edad en la que esta complicación suele manifestarse (Medina Villafuerte, 2016).

El MSP (2022), indica que, la prevalencia e incidencia de pacientes que llegan a Terapia Sustitutiva Renal (TSR) se ha incrementado ininterrumpidamente en las últimas décadas, acarreado una sobrecarga tanto estructural como financiera, la cual se sustenta con dificultad por el Estado. La edad promedio de pacientes que requieren TSR o Trasplante Renal llegó a ser de 59,68 años (Ministerio de Salud Pública, 2022).

Dentro de ello la Proteína Beta Traza (PBT) surge como un predictor de nefropatía diabética (ND), el cual puede analizarse en distintos fluidos biológicos; como en sangre, orina, plasma seminal, líquido amniótico y líquido cefalorraquídeo. Además se demostró que esta proteína ha desplazado a la microalbuminuria, marcador catalogado anteriormente como el índice clínico más temprano y comúnmente más utilizado en ND (Motawi et al., 2018).

A pesar de la existencia de importantes estudios sobre la utilidad de dicha proteína en el diagnóstico de fase temprana de ND, este parámetro aún no está siendo empleado con frecuencia como prueba de valor pronóstico en la enfermedad. En la práctica clínica destacan más el uso de la creatinina sérica, tasa de filtrado glomerular (TFG) y microalbuminuria como sus marcadores, sin embargo, estos son indicadores tardíos de la función renal, subrayando que su utilidad se limitaría a monitorizar el daño renal ya existente en el paciente. Por el contrario, con la PBT se garantizaría la prevención del daño renal, al obtener datos clínicos tempranos de gran relevancia, que alertarán al personal médico especialista sobre un posible deterioro de la función renal en el paciente diabético.

Se ha demostrado que la excreción urinaria de la PBT se incrementa en estos pacientes, permitiendo un diagnóstico pretérmino de estropicio a nivel de los riñones, mientras que los niveles de creatinina sérica se mantienen inalterados, al ser parte del grupo de marcadores de deterioro renal tardío. Esta comparación entre ambos biomarcadores explica la consecuencia para el paciente diabético al no emplear este parámetro en la paraclínica (Facio et al., 2018).

La ND es un importante problema de salud pública ya que ha llegado a ser la complicación más frecuente de DM, lo que a su vez incrementa la tasa de mortalidad y morbilidad por ser la causa más común de Enfermedad Renal Crónica (ERC), por todo ello, requiere contar con un parámetro clínico más sensible y específico que garantice una adecuada prevención y acompañe un presuroso diagnóstico de esta enfermedad. Por lo que el objetivo principal de este estudio es describir a la Proteína Beta Traza como biomarcador en el diagnóstico clínico temprano de la Nefropatía Diabética en pacientes mayores de 40 años con Diabetes Mellitus II.

2. Contenido teórico

2.1 Diabetes Mellitus II

2.1.1 Definición de Diabetes Mellitus II

La diabetes tipo 2 representa entre el 90 y 95% de todas las diabetes y se relaciona con individuos que generalmente tienen deficiencia de insulina relativa y resistencia periférica a la misma (respuesta disminuida). Las causas no se comprenden completamente, pero existe una fuerte relación con el sobrepeso y la obesidad, el aumento de la edad, el origen étnico y los antecedentes familiares y al igual que con la diabetes tipo 1, se cree que los factores que contribuyen al riesgo de diabetes tipo 2 incluyen desencadenantes poligénicos y ambientales (Magliano & Boyko, 2021). A pesar de no tener ningún mecanismo ligado a la destrucción autoinmune, existe una predisposición genética. Apenas un 10% se categorizan como pacientes con peso normal, mientras la mayoría son obesos (Murillo et al., 2004).

2.1.2 Fisiología

En nuestro organismo toda célula consume glucosa como combustible metabólico, algunas de ellas necesitan este monosacárido de manera indispensable, tal es el caso de los hematíes y de las células de la corteza renal. Antagónicamente, las neuronas tienen otras fuentes energéticas además de la glucosa. Cabe mencionar que para que el cuerpo humano funcione adecuadamente, éste debe mantener en óptimos niveles la glucemia, es aquí en donde interfieren una serie de hormonas (Esquerra et al., 2019).

El glucagón, adrenalina y glucocorticoides pertenecen al grupo de hormonas hiperglucemiantes, lo cual expresa que aumentaran los niveles de glucosa en sangre; ahora bien, la insulina posee una acción hipoglucemiante (Esquerra et al., 2019).

La Insulina es una hormona polipeptídica que se sintetiza y se libera a partir de las células β de los islotes de Langerhans del páncreas, está implicada en una función clave del metabolismo de los hidratos de carbono, proteína y lípidos, debido a que es la principal hormona reguladora de las reservas energéticas (Esquerra et al., 2019).

La llegada de la glucosa exógena es el principal estímulo para iniciar la síntesis y la liberación insulínica, mientras que sus niveles disminuyen durante los periodos entre comidas, lo cual permite una movilización de nutrientes (glucógeno, grasas e incluso proteínas) que se usan

en periodos postprandiales. Por el contrario, el glucagón incrementa su liberación mientras mayor sea el tiempo de ayuno, además, este cumple un rol relevante en la movilización nutricional endógena ya mencionada (Esquerra et al., 2019).

2.1.3 Factores Genéticos

En la Diabetes no insulino dependiente se evidencia una influencia de factores genéticos poligénicos (requiere de una anomalía de varios genes), los cuales no se han establecido claramente. Sin embargo, la influencia genética toma más relevancia en este tipo de diabetes que en la DM-I, como se deriva del hecho de que alrededor de un 40% de quienes padecen DM-II son descendencia de padres con la patología descrita o a su vez, la concordancia ronde en un 90% entre gemelos homocigotos (Esquerra et al., 2019; Franco Diez, Ruiz Mateos, Campos Pavón, Suarez Barrientos, Sánchez, et al., 2019).

2.1.4 Factores Ambientales

El riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 aumenta con la edad (envejecimiento), la obesidad y la falta de actividad física (sedentarismo). Ocurre con mayor frecuencia en personas con prediabetes, diabetes mellitus gestacional previa o síndrome de ovario poliquístico. También es más común en personas con historia de hipertensión, enfermedades cardiovasculares o dislipidemia, infecciones [Virus de inmunodeficiencia humana (VIH)], pancreatitis, toma de medicamentos (glucocorticoides, estatinas, diuréticos tiazídicos, antipsicóticos de segunda generación, etc.), en ciertos subgrupos raciales y étnicos (afroamericano, latino, nativo americano) (American Diabetes Association Professional Practice Committee et al., 2024).

2.1.5 Patogenia

La patogenia de la Diabetes Mellitus II es compleja, dado que existe una combinación entre la carente secreción insulínica y la resistencia a la misma.

En la DM-II la secreción de insulina se encuentra disminuida, conjuntamente también hay una reducción de la sensibilidad a la acción de esta hormona por parte de tejidos hepáticos, musculares y adipocitos. Inclusive, se han involucrado otros procesos fisiopatológicos en esta enfermedad, como lo son la reducción de incretinas (GLP-1 y GIP); incremento de glucagón y ácidos grasos libres, como responsables también de la resistencia a la insulina y

apoptosis de células β (Franco Diez, Ruiz Mateos, Campos Pavon, Suarez Barrientos, Sánchez, et al., 2019).

La diabetes provoca diversas alteraciones metabólicas por falta de insulina, es decir, las células se encuentran en una situación de ayuno a pesar de estar en hiperglucemia, tal como:

- Disminución de glucosa celular y aumento de su producción (hasta 1200 mg/dl).
- Movilización de lípidos.
- Pérdida de proteínas corporales (en especial musculares).

Como toda enfermedad, conlleva consecuencias, las cuales se describen a continuación:

- Disminución en la síntesis de triglicéridos por falta de ácidos grasos originados en el hígado e insuficiente glucosa para la reesterificación.
- Incremento de la lipólisis por estimulación de la lipasa, enzima que se produce por falta de insulina y aumento del glucagón.
- Descenso en la síntesis proteica a causa de la carencia de aminoácidos que provienen del metabolismo de la glucosa
- Incremento en la degradación proteica (escasez insulínica y aumento de glucocorticoides)
- Descenso en la síntesis de glucógeno debido a la falta de insulina e incremento de glucagón.

Es importante resaltar que los fenómenos metabólicos mencionados ocasionan una disminución de las reservas energéticas (hidratos de carbono, proteínas y lípidos), lo que conlleva a una depleción en el peso corporal, una característica muy importante de la diabetes (Franco Diez, Ruiz Mateos, Campos Pavon, Suarez Barrientos, Sánchez, et al., 2019).

2.1.6 Manifestaciones Clínicas

Es muy conocida la “Triada de la Diabetes” conformada por: Polidipsia, polifagia y poliuria, síntomas característicos de la patología, que orientan a una sospecha de padecer diabetes. En primera instancia, la poliuria ocurre porque el paciente presenta elevados niveles de glucemia, los cuales empiezan a eliminarse por vía renal (glucosuria), generando diuresis

osmótica, misma que conlleva al incremento en la pérdida de agua y electrolitos (sodio, potasio, cloro, magnesio y calcio) (Murillo et al., 2004).

Como consecuencia, la respuesta fisiológica es activar, el mecanismo de la sed, por ende, aumentará la ingesta de líquidos, dando lugar al siguiente síntoma de la triada que es la polidipsia. Como último componente fundamental, la polifagia o aumento del apetito es el resultado de una disminución en la liberación de la leptina, por la reducción del tejido adiposo en la composición corporal; o probablemente también influya la liberación lenta del péptido y la falta de insulina (Franco Diez, Ruiz Mateos, Campos Pavon, Suarez Barrientos, Sánchez, et al., 2019; Murillo et al., 2004).

Otros síntomas comunes son:

- Fatiga extrema
- Visión borrosa
- Cortes/equimosis (moretones) que tardan en sanar
- Hormigueo, dolor o entumecimiento en las manos/pies

(American Diabetes Association Professional Practice Committee et al., 2024)

2.1.7 Diagnóstico Clínico

Actualmente son muy empleados tres parámetros para diagnosticar la DM: glucemia plasmática, sobrecarga oral de glucosa (SOG) y hemoglobina glicosilada (HbA1c). Es relevante mencionar que, a través de los años los puntos de corte han variado; por ello actualmente para el diagnóstico de DM, la glucemia plasmática basal es ≥ 126 mg/ dl (7,0 mmol/l), glucemia plasmática a las 2 horas de una SOG ≥ 200 mg/ dl (11.1 mmol/l) o HbA1c $\geq 6,5\%$ (Díaz Naya & Delgado Álvarez, 2016).

Del mismo modo, si se determina una glucemia plasmática en cualquier momento del día ≥ 200 mg/dl más síntomas clásicos de hiperglucemia, es válido para considerar un diagnóstico de esta patología (Díaz Naya & Delgado Álvarez, 2016).

La hemoglobina glicosilada es un marcador de la media de glucosa en sangre en los últimos 2 a 3 meses, por lo cual su uso es extenso en el manejo de pacientes diabéticos,

debido a que brinda suficiente información acerca del control metabólico de la enfermedad y lo correlaciona con el riesgo de desarrollar complicaciones (Díaz Naya & Delgado Álvarez, 2016).

Criterios actuales de diagnóstico de Diabetes Mellitus, según ADA, 2024:

- Hemoglobina glicosilada A1c $\geq 6,5\%$.
- Glucemia plasmática en ayunas ≥ 126 mg/ dl
- Glucemia plasmática a las 2 horas después de una sobrecarga oral a la glucosa con 75 g (SOG 75 g) ≥ 200 mg/ dl
- Glucemia plasmática aleatoria ≥ 200 mg/ dl en pacientes con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis hiperglucémica

(American Diabetes Association Professional Practice Committee et al., 2024)

2.1.8 Complicaciones

Un elevado número de pacientes con DM-II padecen de al menos una complicación, pues como se ha mencionado, la predisposición genética y el sobrepeso condicionan la aparición de estas, que a su vez serán una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en este grupo etario (Sánchez Delgado & Sánchez Lara, 2022).

2.1.8.1 Complicaciones metabólicas agudas

Cetoacidosis Diabética (CAD)

La CAD se presenta cuando la glucemia del paciente supera los 250 mg/dl, cuerpos cetónicos positivos en orina y/o sangre y acidosis metabólica ($\text{pH} \leq 7,3$ con anión gap elevado $[\geq 10]$, bicarbonato plasmático disminuido $[\leq 18 \text{ mEq/l}]$). Cabe mencionar que esta complicación es muy frecuente en pacientes diabéticos tipo I, aunque puede presentarse también en la Diabetes tipo II (Franco Diez, Ruiz Mateos, Campos Pavon, Suarez Barrientos, Sánchez, et al., 2019).

Síndrome Hiperglucémico Hiperosmolar (SHH)

El SHH se caracteriza por una hiperglucemia (> 600 mg/dl) acompañada de osmolalidad sérica efectiva > 320 mOsm/kg, cuerpos cetónicos negativos o bien, levemente positivos ya sea en orina o suero, un pH $> 7,3$ con un bicarbonato plasmático > 18 mEq/L. El SHH es típico de la DM tipo II (Franco Diez, Ruiz Mateos, Campos Pavón, Suarez Barrientos, Sánchez, et al., 2019).

Hipoglucemia

La hipoglucemia secundaria a la farmacoterapia de la diabetes (insulina o secretores de insulina) es la principal limitante para obtener control glucémico en ciertos pacientes (Franco Diez, Ruiz Mateos, Campos Pavon, Suarez Barrientos, Sánchez, et al., 2019).

2.1.8.2 Complicaciones crónicas

Su patogenia es desconocida, sin embargo, es posible que su origen sea multifactorial, además estas suelen desarrollarse de 15 a 20 años después de haber iniciado la enfermedad. Se clasifican en:

Complicaciones vasculares**Microangiopáticas**

- **Nefropatía diabética (ND)**

En esta complicación vascular el organismo sufre un proceso de cambios a nivel estructural en el cual la membrana del glomérulo incrementa su grosor, al igual sucede con el tamaño del riñón; adicional a esto se forman nódulos. Por ende, al momento de realizar el diagnóstico clínico, se indica valores alterados de albumina en orina (incremento), además de presentar una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) disminuida (American Diabetes Association Professional Practice Committee et al., 2024; Vasantha et al., 2023). La ND se acompaña en la mayoría de casos con diabetes de larga data, retinopatía, albuminuria sin hematuria macroscópica, pérdida gradual y progresiva de la TFG (American Diabetes Association Professional Practice Committee et al., 2024).

- **Retinopatía diabética (RD)**

La retinopatía diabética o también llamada microangiopatía retiniana, es causante de cambios progresivos en la retina de pacientes diabéticos. Esta tiene una relación con la hiperglucemia prolongada, tiempo de duración de la enfermedad y ciertas condiciones determinadas por la diabetes. Cabe mencionar que es la tercera causa de pérdida de visión en el mundo (Franco Diez, Ruiz Mateos, Campos Pavon, Suarez Barrientos, Sánchez Delgado, et al., 2019b).

Es importante mencionar que para disminuir el riesgo o retrasar la progresión de RD, hay que optimizar el control de la glucemia y de la presión arterial. Se aconseja una revisión oftalmológica en pacientes adultos diabéticos tipo I dentro de los 5 años del comienzo de la enfermedad y, por otra parte, para pacientes con diabetes tipo II, en el momento del diagnóstico. No menos relevante, se indica que la valoración debe repetirse, mínimo cada 2 años en ausencia de lesiones (Esquerra et al., 2019).

- **Neuropatía diabética**

La neuropatía diabética afecta a las células nerviosas, a causa de la hiperglucemia que sufre el paciente, lo cual conlleva a que éste padezca dolores de tipo corrientazo, quemadura o punzada, aunque se ha dado el caso de que se manifieste sin síntomas aparentes. Esta complicación tiene un efecto negativo en varios sistemas y de maneras diversas, por lo cual su clasificación presenta una alta dificultad. Cabe mencionar que, esta condición suele ser focal o multifocal, y afectará cierto tipo de fibra nerviosa (tipo C) o un sistema en particular (Amosa et al., 2021).

Es relevante una evaluación de todos los pacientes, con la finalidad de detectar la neuropatía periférica, para los pacientes con diabetes tipo II debe realizarse al instante del diagnóstico, mientras que para diabéticos tipo I se lo realiza 5 años después del diagnóstico. Dicha evaluación incluye una anamnesis minuciosa y una prueba con monofilamento de 10 g. Finalmente, debe complementarse con mínimo uno de los estudios descritos a continuación: sensación de pinchazo, temperatura o vibración (Esquerra et al., 2019).

2.2 Nefropatía diabética

2.2.1 Definición

La nefropatía diabética (ND) hace referencia a las alteraciones tanto estructurales como funcionales de la arquitectura renal, como consecuencia de la DM. La albuminuria es conocida como la alteración funcional presentada con mayor frecuencia, pudiendo evolucionar a Enfermedad Renal Crónica Progresiva, además si no se da un tratamiento oportuno, puede complicarse aún más, y provocar una Enfermedad Renal Crónica Terminal (Guerra & Moreno, 2019). Se ha revelado que el desarrollo de esta patología en fase inicial suele ser asintomático, sin embargo, algunos parámetros permiten su diagnóstico pretérmino, por ello también un tratamiento oportuno, obteniendo como resultado un enlentecimiento del avance a estadios más graves, mismos que son irreversibles (Solís Espín et al., 2020).

2.2.2 Epidemiología

La Nefropatía Diabética o Enfermedad Renal Diabética (ERD) en adultos, ocurre entre el 20% y el 40% de las personas con diabetes. Generalmente se desarrolla después de una duración de 10 años en la diabetes tipo 1 (la presentación más común es de 5 a 15 años después del diagnóstico de diabetes tipo 1), pero puede estar presente en el momento del diagnóstico de diabetes tipo 2. Está ERC puede progresar a una enfermedad renal terminal (ERT) requiriendo diálisis o trasplante de riñón. Además, entre las personas con diabetes tipo 1 o tipo 2, la presencia de ERC aumenta notablemente el riesgo cardiovascular y los costos de atención médica (American Diabetes Association Professional Practice Committee et al., 2024).

2.2.3 Fisiopatología de la Nefropatía Diabética

La fisiopatología de esta complicación es compleja y consta de cuatro mecanismos, los cuales son desencadenados principalmente por la hiperglucemia persistente:

- **Cambios hemodinámicos:** caracterizados por dilatación de la arteriola aferente y constricción de la arteriola eferente. La dilatación ocurre por la liberación de mediadores vasoactivos (IGF-1, glucagón, NO, VEGF y prostaglandinas) y por un

bajo aporte de sodio a la mácula densa del túbulo contorneado distal, y la constricción, se produce por aumento local de la angiotensina II (Villena Pacheco, 2022).

- **Isquemia tisular:** producida por incremento de mediadores vasoconstrictores (ROS, PK-C, AGE y ET-1) que tienen acción vasoconstrictora e hipoxia medular con disminución renal de Óxido Nítrico, aumento del HIF-1 y fibrosis tisular (Villena Pacheco, 2022).
- **Inflamación:** se da por activación de la cascada inmunológica producida por liberación de mediadores de inflamación (quimiocinas, CAMs, DAMPs, NF-kB, FC y JAK-STAT) que producen infiltración y reclutamiento de neutrófilos, macrófagos y mastocitos (Villena Pacheco, 2022).
- **Activación del SRAA:** mediada por aumento del ROS y GPR 91, los cuales generan aumento de la angiotensina II y de aldosterona. Pues, la angiotensina II produce fibrosis tisular renal y el aumento de aldosterona produce *up regulation* de factores proescleróticos, tales como el PAI-1 y TNF- β 1 que actúan promoviendo la infiltración de macrófagos y la fibrosis tisular (Villena Pacheco, 2022).

2.2.4 Clasificación de las fases de la enfermedad renal

Las fases de la enfermedad renal se clasifican en:

- **Fase I.** Tasa de filtración glomerular (TFG) normal o incrementada (90 ml/min/1,73 m²), aumento del flujo sanguíneo renal e hipertrofia renal con incremento de la silueta renal en la ecografía; esto ocurre durante los cinco primeros años. Estado reversible (Franco Diez, Ruiz Mateos, Campos Pavón, Suarez Barrientos, Sánchez, et al., 2019).
- **Fase II.** Leve reducción de la TFG (60 a 89 ml/min/1,73 m²), aparece albuminuria de grado moderado de tipo intermitente. Estado reversible (Franco Diez, Ruiz Mateos, Campos Pavón, Suarez Barrientos, Sánchez, et al., 2019).
- **Fase III.** Disminución moderada de la filtración glomerular 30 a 59 ml/ min/ 1,73 m², fase más importante de la nefropatía diabética, albuminuria de grado moderado (30-300 mg/24h, 30-300 mg/g en cociente albúmina/ creatinina en micción aislada), es

persistente en reposo. Esto ocurre como consecuencia del daño a nivel de los glomérulos, lo cual se produjo por el depósito de glucosa, por la hiperfiltración secundaria a la activación del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) (Franco Diez, Ruiz Mateos, Campos Pavon, Suarez Barrientos, Sánchez Delgado, et al., 2019).

Es importante que se determine la presencia de albuminuria en dos a tres muestras, las cuales han sido tomadas en periodos de tres a seis meses, con la finalidad de confirmar la presencia de esta proteína (Franco Diez, Ruiz Mateos, Campos Pavon, Suarez Barrientos, Sánchez Delgado, et al., 2019).

En esta fase, el mejor marcador para monitorizar el avance de la Insuficiencia Renal (IR) es la albuminuria; de hecho, esta etapa se prolonga por aproximadamente 10 a 15 años, y se representa por la presencia de hipertensión arterial (HTA). Posteriormente, el filtrado glomerular ira en descenso hasta llegar a nefropatía diabética (Fase IV), siendo esta fase aún reversible (Franco Diez, Ruiz Mateos, Campos Pavón, Suarez Barrientos, Sánchez, et al., 2019).

- **Fase IV.** Disminución severa del filtrado glomerular 15 a 29 ml/ min/ 1,73 m², existe una nefropatía establecida. En esta fase la albuminuria se incrementa, llegando a proteinuria franca (>300 mg/24 h) con la posibilidad de complicarse en un síndrome nefrótico (>3,5 g/1,73 m²/24 h) (Franco Diez, Ruiz Mateos, Campos Pavón, Suarez Barrientos, Sánchez, et al., 2019).

La HTA es constante e inicia un daño progresivo del riñón, el tiempo que toma este proceso es de alrededor de 15 años hasta llegar a insuficiencia renal crónica terminal. Cabe recalcar que se debe mantener la farmacoterapia antiproteinúrico con IECA/ARA-II, con el objetivo de evitar que continúe el daño (Franco Diez, Ruiz Mateos, Campos Pavon, Suarez Barrientos, Sánchez, et al., 2019).

- **Fase V.** Fallo renal, diálisis o trasplante si la TFG es < 15 ml/ min/1,73 m². Se caracteriza por insuficiencia renal crónica terminal. Para llegar a esta fase, se entiende que el paciente ya ha pasado aproximadamente 25-30 años con diabetes

(Franco Díez, Ruiz Mateos, Campos Pavón, Suárez Barrientos, Sánchez Delgado, et al., 2019).

Tomando en cuenta el debut de la DM, este generalmente coincide con el momento del diagnóstico en la DM tipo I pero no en la DM tipo II, que durante muchos años puede pasar inadvertida, pudiendo existir al diagnóstico de la misma proteinuria y deterioro de función renal (Franco Díez, Ruiz Mateos, Campos Pavón, Suárez Barrientos, Sánchez Delgado, et al., 2019).

2.2.5 Anatomía patológica de la nefropatía

Los cambios histopatológicos de la ND incluyen desde una expansión mesangial hasta glomeruloesclerosis avanzada. En casos de nefropatía progresiva o sospecha de enfermedad no diabética, se recomienda la remisión a un especialista en nefrología (Guerra Torres & Moreno Barrio, 2019).

En la Nefropatía Diabética a nivel glomerular existen dos tipos de lesiones:

- **Glomeruloesclerosis difusa:** descrita como el patrón más frecuente y el que se presenta primero. Dentro de sus características, se observa un engrosamiento de la membrana basal y una aglomeración de la matriz mesangial (Franco et al., 2019).
- **Glomeruloesclerosis nodular** (*lesión de Kimmelstiel-Wilson*): en ciertos individuos se presenta en áreas con mayor acúmulo de matriz mesangial, depósitos hialinos nodulares acelulares PAS +. Son comunes también las lesiones tubulointersticiales (Franco et al., 2019).

Las células de Arman-Ebstein, PAS +, están a nivel tubular y son patognomónicas, muestras que a nivel vascular hay una arterioloesclerosis hialina, tal cual los depósitos lineales IgG en los capilares por fenómeno de atrapamiento (Franco et al., 2019).

2.2.6 Factores de Riesgo

Los factores de riesgo para desarrollar nefropatía diabética se clasifican:

Modificables:

- Hipertensión arterial
- Hemoglobina glicosilada elevada
- Obesidad abdominal y resistencia a la insulina
- Dislipidemia
- Inflamación crónica
- Tabaquismo
- Hipovitaminosis D
- Menor nivel de alfabetización

(Franco Diez et al.,2019)

No modificables:

- Edad > 45 años
- Antecedentes familiares de ND
- Tiempo de duración de la enfermedad
- Genética
- Etnia
- Edad al diagnóstico de la DM
- Sexo
- Incremento en la excreción urinaria de IgG, AGE y AOPP relacionadas con la progresión de la enfermedad

(Franco Diez et al.,2019)

Variables predictivas de progresión de la ND:

- Ácido úrico elevado
- Anemia
- Retinopatía diabética (RD)

(Franco Diez et al.,2019)

2.2.7 Marcadores de la Nefropatía Diabética

La ND es una enfermedad compleja, como ya se ha descrito antes, esta cuenta con diversos mecanismos patogénicos implicados, a continuación, se describen los marcadores empleados para el diagnóstico de esta complicación (Franco Diez et al., 2019).

- Tasa de filtrado glomerular (TFG)
- Aclaramiento de creatinina
- Creatinina sérica
- Proteinuria
- Microalbuminuria

2.2.8 Diagnóstico de la Nefropatía Diabética

La ERC se diagnostica por la elevación persistente de la excreción urinaria de albúmina (albuminuria), una tasa de filtración glomerular estimada baja u otras manifestaciones de daño renal (American Diabetes Association Professional Practice Committee et al., 2024).

En ausencia de biomarcadores y herramientas de diagnóstico específicos, actualmente los biomarcadores catalogados como indicadores tempranos, apropiados y preciso de nefropatía son: cociente albúmina: creatinina en orina (uACR) sobre > 30 mg/g y la Tasa de Filtración Glomerular estimada (TFGe) disminuida. Cabe mencionar que, la detección oportuna permite la identificación temprana de la enfermedad renal diabética, incluso antes de que aparezcan los síntomas de la enfermedad avanzada y de la enfermedad cardiovascular (Shubrook et al., 2022).

La relación proteína-creatinina (RPC) todavía se utiliza a menudo como alternativa al uACR, sin embargo, el uACR es un marcador de daño glomerular más sensible y específico que la RPC. La TFGe se calcula mediante el empleo de la fórmula de CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI), la cual se recomienda debido a su alto rendimiento, siendo este superior en el rango de TFGe de 60 a 90 ml/min/1,73 m² (Shubrook et al., 2022).

Estas anomalías deberían confirmarse en un periodo de 3 meses. KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*) sugiere el uso de tres categorías para describir la gravedad de

la albuminuria, adicionalmente, no es aconsejable el empleo de los términos micro y macroalbuminuria. Los valores de uACR < 30 mg/g se consideran normales o ligeramente aumentados; un uACR de 30 a 300 mg/g (correspondientes a microalbuminuria) se denominan "moderadamente aumentados" y finalmente, los valores de uACR de >300 mg/g (correspondientes a macroalbuminuria) están definidos como "gravemente aumentada" (Shubrook et al., 2022).

Según la ADA, todos los pacientes deben ser evaluados con estos parámetros como mínimo de manera anual (American Diabetes Association Professional Practice Committee, 2024).

2.2.9 Tratamiento

2.2.9.1 Medidas no farmacológicas

Medidas generales

Incluyen la pérdida de peso, puesto que ayudaría principalmente en el grado leve a moderado de la enfermedad, de manera que se reduce la excreción urinaria de albúmina y mejora la hipertensión arterial; aumento de la actividad física con reducción de la ingesta de sodio en la dieta sobre todo en obesos con TFGe superior a > 30 ml/min/1,73 m², y no menos importante, dejar el hábito de fumar (Shubrook et al., 2022).

Control Glicémico

Los cambios en el estilo de vida y la metformina siguen siendo el tratamiento de primera línea recomendado para los pacientes con diabetes, más control glucémico y de HbA1c (Shubrook et al., 2022).

Control Hipertensión

La ADA recomienda que en pacientes con diabetes e hipertensión con un riesgo menor de enfermedad cardiovascular (CV) la presión arterial se mantenga en $<140/90$ mmHg y para quienes presentan mayor riesgo CV, lo ideal sería una PA $<130/80$ mm Hg (American Diabetes Association Professional Practice Committee, 2024).

La reducción de lípidos

La aparición de enfermedad renal en personas con diabetes se asocia con un aumento significativo en el riesgo de mortalidad CV y, como tal, se justifica una terapia hipolipemiente agresiva con estatinas en todos los pacientes (Shubrook et al., 2022).

Las directrices de la ADA también recomiendan el tratamiento con estatinas para pacientes con diabetes con o sin enfermedad aterosclerótica o en pacientes con factores de riesgo de enfermedad aterosclerótica (American Diabetes Association Professional Practice Committee, 2024).

2.2.9.2 Medidas farmacológicas

Para personas con albuminuria normal o ligeramente aumentada (Cociente albúmina-creatinina en orina (uACR) <30 mg/g y TFGe >60 ml/min/1,73 m²), no se requiere tratamiento inmediato para reducir la progresión de la ERC, pero mantener controles. Si presentan albuminuria moderadamente aumentada (uACR 30 a 300 mg/g) y severamente aumentada (uACR >300 mg/g) deben comenzar con un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o un antagonista del receptor de angiotensina II (ARA-II) y ajustarse según tolerancia a dosis renal (Shubrook et al., 2022).

Si la albuminuria persiste a pesar del tratamiento con la dosis máxima de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA-II), se debe considerar añadir un inhibidor del cotransportador de sodio glucosa tipo II (SGLT-2) o finerenona, El uACR debe volver a comprobarse dentro de los 3 a 6 meses posteriores al inicio de cualquiera de los agentes; y si el uACR inicial > 300 mg/g y la albuminuria persiste, se debe considerar la adición del agente alternativo (ya sea inhibidor del SGLT-2 o finerenona, dependiendo del agente que el paciente ya esté recibiendo y siempre que no haya contraindicaciones). Se debe continuar monitoreando para detectar problemas de glucosa, presión arterial, lípidos, electrolitos y estilo de vida y daños (Shubrook et al., 2022).

2.3 Proteína beta traza

2.3.1 Historia de la PBT

La Proteína Beta Traza fue identificada por primera vez en 1961 mediante inmunolectroforesis, haciendo esta una de las dos proteínas encontradas en LCR humano

y no en la sangre. En 1985, se extrajo una nueva glicoproteína en forma purificada del cerebro de una rata, la cual se denominó Prostaglandina D2 Sintasa (L-PGDS). Después de esto, se llegó a la conclusión de que la PBT y la L-PGDS eran compuestos idénticos (White et al., 2015).

Hoffman y sus colaboradores, fueron quienes observaron por primera vez que las concentraciones de PBT se encontraban incrementadas en el suero de pacientes con función renal disminuida, lo cual hizo que se la postule como un nuevo marcador de diagnóstico en ERC. El hallazgo mencionado, se confirmó en 1999 por Melegos y sus colaboradores (White et al., 2015).

2.3.2 Bioquímica, Fisiología y Metabolismo

La proteína beta traza (PBT) o Prostaglandina D2 Sintasa (L-PGDS) (EC 5.3.99.2.) de tipo lipocalina, es una glicoproteína de bajo peso molecular (PM), con 168 aminoácidos, la cual está codificada en el cromosoma 9. Esta proteína está presente en varios tejidos y órganos, tales como cerebro, riñón, retina, testículos y corazón, por ende, es excretado por diversos fluidos biológicos como: orina, plasma seminal, suero sanguíneo, líquido cefalorraquídeo y líquido amniótico (Facio et al., 2018). La PBT deriva principalmente del sistema nervioso central (SNC) con una tasa de producción constante y, debido a sus características, se filtra en el riñón libremente sin secreción tubular ni eliminación extrarrenal, además, aún no existe evidencia de una asociación entre la PBT y la edad o raza en población adulta (Kure et al., 2023).

El peso molecular (PM) de la PBT depende de sus isoformas, oscilando entre 23 y 29 kDa. Estas se producen a través de un proceso de N-glicosilación postraduccional, en donde las isoformas de menor PM están presentes en el LCR, mientras que las de mayor PM estarán en sangre y orina (Bacci et al., 2017). Su PM varía en función de la N-glicosilación en tres posiciones, siendo estas Asn 51, Asn 56 y Asn 78 (Filler et al., 2014).

La PBT es inhibida por modificadores Se4 y SH, como NEM y yodoacetamida (Filler et al., 2014).

2.3.3 Características fisicoquímicas de la PBT

La PBT es una glicoproteína monomérica con 168 aminoácidos y de PM variante como ya se mencionó. Los sitios de N-glicosilación de la proteína se ocupan por hidratos de carbono, pues los análisis de composición y metilación de carbohidratos indican que Asn 51 y Asn 56 exclusivamente cuentan con estructuras complejas de oligosacáridos (parcialmente sialilados con ácido N-acetilneuramínico unido a α 2-3 y/o α 2-6) los cuales se encuentran casi cuantitativamente α 1-6 fucosilados en la N-acetilglucosamina proximal, además, alrededor del 70% de estas moléculas contienen una N-acetilglucosamina bisectriz, aunque se ha encontrado también estructuras de agalacto y fucosa periférica (Filler et al., 2014).

La PBT en suero y orina tiene cadenas de azúcar con mayor elongación y siliación que la PBT del LCR. Las glicoformas ciliadas se derivan de la reabsorción del líquido cefalorraquídeo y tienen excreción renal, mientras que estas no se presentan en la sangre debido al aclaramiento hepático (Filler et al., 2014).

2.3.4 Factores que alteran la producción de PBT

Hipotiroidismo: altera la expresión de la PBT en áreas específicas del cerebro en desarrollo, existe un efecto directo de la triyodotironina (T3) sobre el plexo coroideo y las meninges, sin embargo, aún no hay estudios sobre el efecto de la función tiroidea en la concentración de la PBT en plasma/suero (Filler et al., 2014).

Al ser la PBT una proteína, probablemente existan polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en el gen codificante, se ha identificado un locus significativo de BTP en todo el genoma de PTGDS (gen que codifica la PBT). Este alelo, ubicado en rs57024841, está asociado en niveles un 5% mayores de esta proteína. Cabe mencionar que este locus no es renal e informa sobre factores no renales que influyen en los niveles de PBT, lo cual incrementa su utilidad como biomarcador de filtración renal (Filler et al., 2014).

La Hiperfiltración (frecuente en ERC) altera la concentración de creatinina sérica pero no la de PBT (Filler et al., 2014).

2.3.5 Función de la PBT

La proteína está codificada por el gen PTGDS y sirve como prostaglandina D sintasa, por lo cual la función que cumple es intervenir en la cascada del ácido araquidónico de manera que convierte la prostaglandina H₂ (PGH₂) en prostaglandina D₂ (PGD₂) (Fig. 1) (Facio et al., 2018). Las prostaglandinas median las reacciones inflamatorias y anafilácticas, integrando un grupo más grande llamado prostanoides, el cual, además, incluye tromboxanos y prostaciclina. Existen dos familias de Prostaglandinas (PGDS) filogenéticamente distintas, la prostaglandina hematopoyética (H-PGDS) correspondiente a la clase de las GSH S-transferasas, la cual requiere glutatión para funcionar; y la prostaglandina de tipo lipocalina (L-PGDS) o Proteína beta traza (PBT) (Filler et al., 2014).

Además, transporta la lipocalina que se unirá a retinoides, hormonas tiroideas y pigmentos biliares. La vida media de la PBT es de 1,2 horas aproximadamente, y su excreción es renal en gran proporción. Cabe resaltar que debido al peso molecular disminuido que posee, su constante tasa de producción y estabilidad, se la cataloga como un nuevo marcador endógeno de la TFG (Dajak et al., 2010).

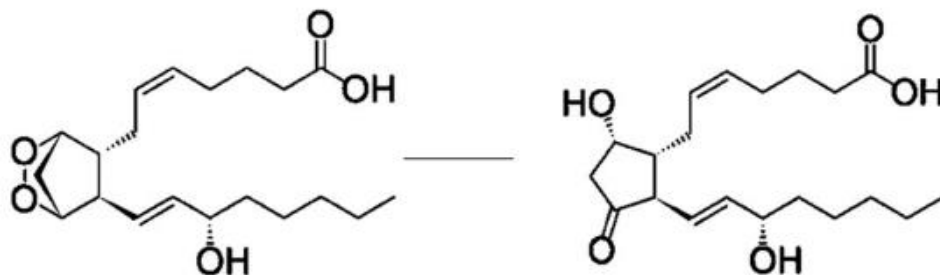


Figura 1. Conversión de PGH₂ en PGD₂ (Dajak et al., 2010).

2.3.6 PBT como marcador de la Tasa de Filtración Glomerular

La Tasa de filtración glomerular (TFG) es catalogada como el indicador más fiable de la función renal y de la progresión de la enfermedad renal. A pesar de que la prueba “Gold Standard” para medir la TFG es la prueba de la Inulina, el procedimiento tiende a ser tedioso. Hoy en día el marcador más empleado es la creatinina sérica, pero esta a su vez presenta muchas limitaciones (Filler et al., 2014).

La PBT fue descrita como un nuevo marcador de la TFG en 1999, y en el mismo año un estudio demostró niveles séricos elevados de esta proteína en pacientes con ERC avanzada. En 2003 se confirmó la utilidad de la PBT como marcador de la TFG, gracias a un estudio realizado por Donadio y colaboradores., y en el siguiente año, se sugirió que esta proteína puede predecir las primeras etapas de la ERC en pacientes con Nefropatía Diabética tipo II. Además, diversos estudios demostraron que la PBT urinaria es útil como marcador de lesiones tubulares y renales (Filler et al., 2014).

2.3.7 Aplicación de la PBT

Tradicionalmente la PBT ha sido empleada como marcador de derrame de líquido cefalorraquídeo (LCR), puesto que forma parte del 3% de las proteínas presentes en el LCR.

La PBT tiene diversas aplicaciones en el campo médico, como marcador de función renal residual en pacientes con Terapia de Sustitución Renal, predictor de alteraciones en la TFG en pacientes con ERC, marcador no invasivo adecuado en la población general para la detección de TFG menor de $90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, entre otras (Facio et al., 2018).

2.3.8 Determinación de la PBT

Nefelometría

El ensayo de Siemens ha sido utilizado casi exclusivamente en estudios recientes.

- **Fundamento:** Las partículas de poliestireno recubiertas con anticuerpos policlonales de conejo contra PBT humano se aglutinan al mezclarse con muestras que contienen PBT, dispersando la luz. La intensidad de esta dispersión se mide con el nefelómetro. La concentración sérica se determina comparándola con diluciones de un estándar de concentración conocida (White et al., 2015).
- **Obtención de los anticuerpos policlonales:** se inyecta PBT urinaria humana en conejos y se purifica el suero de conejo por afinidad con PBT del LCR (White et al., 2015).
- **Calibración:** se realiza utilizando PBT urinario estabilizado derivado de la orina, además, se emplea un reactivo suplementario el cual contiene inmunoglobulina de conejo para suprimir la interferencia de los factores reumatoides (White et al., 2015).

ELISA inmunométrico

- **Fundamento:** los pocillos de la microplaca son recubiertos con anticuerpos monoclonales anti-PBT derivados en ratones. La muestra de fluido biológico se añade al pocillo y la PBT contenida en la muestra se fija al anticuerpo. Luego, los anticuerpos anti-PBT conjugados con biotina se añaden, y estos a su vez se unirán al complejo PBT-anticuerpo. Finalmente, los pocillos se incuban con estreptavidina conjugada con peroxidasa de rábano picante, la última de las cuales se une a la biotina. Se adiciona el indicador colorimétrico y se oxida por cualquier peroxidasa de rábano picante unida, generando un cambio de color que se mide por espectrofotometría. Por ende, la intensidad del color es proporcional a la concentración de PBT en la muestra biológica (White et al., 2015).

2.3.9 Limitaciones de la PBT

- No se cuenta con métodos ni materiales de referencia para determinación de PBT.
- Ambos ensayos emplean distintas técnicas analíticas y diferentes anticuerpos.
- Hay alta probabilidad de que existan diferencias significativas entre ambos ensayos.
- Pueden existir diferencias importantes entre laboratorios e intralaboratorios a lo largo del tiempo en los ensayos PBT, incluso cuando se utiliza el mismo ensayo realizado por el mismo fabricante.

(White et al., 2015)

2.3.10 Valores de referencia de la PBT

Para la Proteína beta traza sérica los valores de referencia oscilan entre 0,402 a 0,738 mg/L para la población en general, mientras que se establece los valores de 0,37 a 0.77 mg/L para el género masculino y 0,40-0,70 mg/L para el sexo femenino, en cuanto a los niveles urinarios de PBT el rango referencial es hasta 3,75 mg/L. Sin embargo, al no existir métodos de determinación de referencia y estandarización del ensayo, no se puede tomar estos valores de referencia como universales, lo cual requiere que se determinen rangos o metodología utilizada según cada laboratorio (White et al., 2015).

3. Objetivos

3.1 Objetivo general

- Describir a la proteína beta traza como biomarcador en el diagnóstico clínico temprano de Nefropatía Diabética en pacientes mayores de 40 años con Diabetes Mellitus tipo II.

3.2 Objetivos específicos

- Conocer las características clínicas, niveles séricos y urinarios de la Proteína Beta Traza en pacientes mayores de 40 años diabéticos.
- Detallar a la proteína beta traza como marcador de daño renal frente a la Albuminuria en pacientes mayores de 40 años con diabetes II.
- Comparar a la Proteína beta traza como marcador de daño renal frente a la Creatinina sérica en pacientes mayores de 40 años con diabetes II.

4. Metodología

4.1 Tipo de investigación

La investigación se fundamenta en una revisión bibliográfica de carácter descriptivo, basada en la búsqueda, recolección y selección de información disponible y actual en diversas bases de datos científicas de acceso libre y de suscripción, mismas que deben brindar contenido científico enfocado en la Proteína Beta Traza como potencial biomarcador en el diagnóstico clínico temprano de la Nefropatía Diabética en pacientes mayores de 40 años con diagnóstico confirmado de Diabetes Mellitus II.

4.2 Métodos para la recolección de datos

Para el efecto se realizará una revisión bibliográfica empleando artículos de diferentes bases de datos entre las cuales se incluyen *Scielo*, *PubMed*, *Elsevier*, *Dialnet*, *Springer*, *MedlinePlus*, *ScienceDirect* y *Redalyc*, *Scopus*, *UpToDate*.

4.3 Criterios de elegibilidad

4.3.1 Criterios de inclusión

- Artículos científicos con datos de laboratorio sobre la proteína beta traza y nefropatía.
- Pacientes mayores de 40 años con diagnóstico de Diabetes Mellitus II.
- Artículos científicos publicados entre 2014 y 2024.
- Ensayos clínicos controlados aleatorizados, estudios descriptivos, observacionales, revisiones sistemáticas y metaanálisis.

4.3.2 Criterios de exclusión

- Documentos publicados en sitios web, blogs, portales sin sustento científico.
- Artículos de la proteína beta traza con enfoque cualitativo

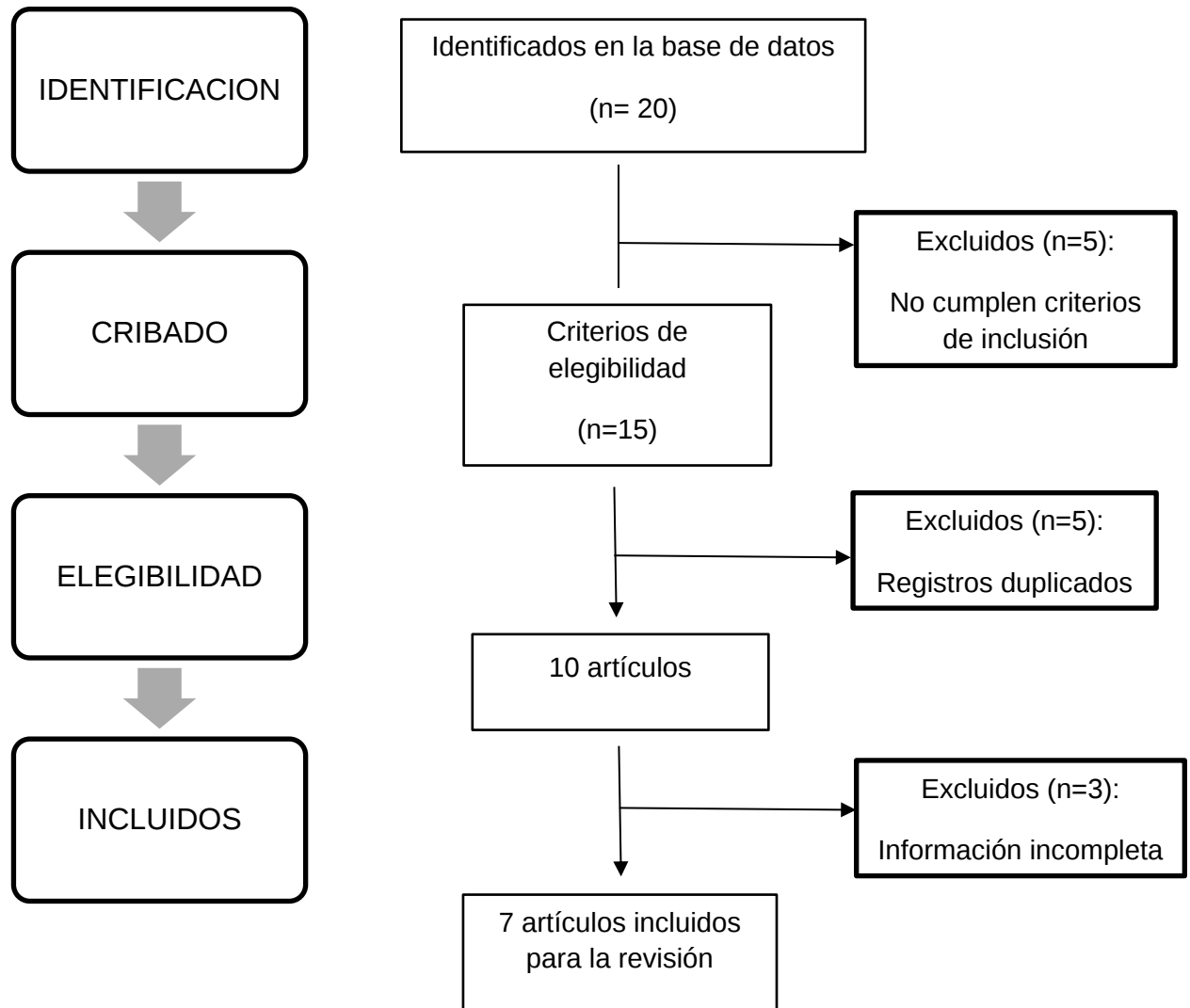
4.4 Registro y recopilación de datos

Todos aquellos documentos que cumplan los criterios de inclusión serán descargados y archivados en una carpeta de Google drive. Adicional a esto, se crearán subcarpetas en la misma plataforma descrita, mismas que incluirán los artículos en función del tipo de información que contienen, como caso típico: Proteína Beta Traza, Marcadores Renales, Nefropatía Diabética, Daño Renal. En definitiva, cada documento será anexado con su respectivo título y año de publicación y el acceso a estos documentos serán únicamente para el autor del trabajo de integración curricular, como para el tutor del proyecto.

4.5 Análisis de la información bibliográfica

Se realizará un análisis de la información expuesta de los artículos seleccionados, con el propósito de demostrar la relación que existe entre los estudios evaluados y la utilidad de la Proteína Beta Traza en el diagnóstico clínico de Nefropatía Diabética en pacientes mayores de 40 años con Diabetes Mellitus II. Adicionalmente, la información más trascendental que permita discernir lo ya mencionado previamente será sistematizada en cuadros e infografías.

En la Figura N°2, se describe la selección de artículos que investigan la posible relación entre la proteína beta traza (PBT) y la diabetes o la nefropatía, los resultados proyectados fueron 20 artículos en los que se aplicó los criterios de inclusión, al final fueron siete artículos seleccionados, la mayoría de ellos fueron extraídos de Pubmed, en idioma inglés, con calidad de información Q1 a Q4.

Figura 2. Flujograma de selección de documentos

5. Resultados y discusión

5.1 Utilidad de la PBT: en la detección temprana y seguimiento de la función renal en diferentes contextos clínicos.

La tabla 1, muestra que la evaluación de la proteína beta-traza (PBT) como biomarcador para progresión a enfermedad renal ha sido un área de investigación activa. Los artículos analizados ofrecen una visión completa sobre la utilidad de PBT en la detección temprana y el seguimiento de la función renal en diferentes contextos clínicos.

Tabla 1. Características clínicas, niveles séricos y urinarios de la Proteína Beta Traza en pacientes mayores de 40 años diabéticos.

Autor y año	Estudio	Diseño	Población	Muestra	Variables clínicas	Biomarcadores séricos/urinarios de PBT
(Motawi et al., 2018).	Potential serum biomarkers for early detection of diabetic nephropathy	Estudio Transversal	75 pacientes (50 con DM2 y 25 control)	DM2 con normoalbuminuria	Edad: 48.76±7.75 años Sexo: Hombre/ Mujer (23/2)	(S-PBT) 0,63 ng/ml (0,48 – 0,80)
				DM2 con microalbuminuria	Edad: 50.52±9.21 años Sexo: Hombre/ Mujer (17/8)	0,8 ng/ml (0,68 – 0,91)**
				Control	Edad: 45.8±5.82 años Sexo: Hombre/ Mujer (16/9)	0,59 ng/ml (0,52 – 0,75)
(Donadio & Bozzoli, 2016).	Urinary B-trace protein	Estudio transversal	355 pacientes	ERC	Edad: 53 (15 - 83) años Sexo: Hombres/ mujeres (198/157)	(U-PBT) 5,69 mg/L (0,07 – 54,5) Hombre: 7,46** Mujer: 3,64 (S-PBT) 1,35 mg/L (0,3 – 12,1) Hombre: 1,68** Mujer: 1,01
					Edad: 60 (14%) años Sexo: Mujer 55	-
(Inker et al., 2017).	Filtration Markers as Predictors of ESRD and	Metaanálisis de datos de participantes individuales	23.318 pacientes	GP/HR 17.903		

	Mortality: Individual Participant Data Meta- Analysis			ERC 5415	Edad: 56 (11%) años	-
					Sexo: Mujer 43%	
(Ebert et al., 2017).	Beta Trace Protein does not outperform Creatinine and Cystatin C in estimating Glomerular Filtration Rate in Older Adults	Estudio transversal	566 participantes	Adultos mayores	Edad: 78,5 (± 6,2) años	(S-PBT) 0,75 mg/L (0,32–4,25)
					Sexo: Mujer/Hombre (242/324)	
(Mohammed et al., 2018).	Beta trace protein level as a better diagnostic marker of renal impairment in patients with chronic kidney disease, diabetes mellitus, and renal transplants	Estudio transversal	150 participantes	ERC, DM2, Trasplante renal	Sexo: Mujer/Hombre (61/139)	(S-PBT) 0,46 ± 0,07 mg/L
					Sexo: Mujer/Hombre (33% / 67%)	(S-PBT) 60,82 ± 12,34 ng/ml**
(Bansal et al., 2023).	Comparison of BTP, NGAL, KIM-1, & ADMA biomarkers in CKD and non-CKD subjects	Estudio de casos y controles	200 participantes	ERC	Sexo: Mujer/Hombre (40% / 60%)	31,69 ± 8,97 ng/ml
				Control		
(Geethanjali et al., 2023).	Correlation of Beta Trace Protein Levels with Serum Creatinine-Based Estimated	Estudio transversal	80 participantes	60 ERC (Estadio 3,4,5)	Sexo Mujer/Hombre (32/48)	6389,25 ng/ml** (5610,8-10713,75)
					Edad 55,53±15,285 años (caso)	

Glomerular Filtration Rate Equations in Chronic Kidney Disease	Control	40,3±10,702 años (control)	1089,5 ng/ml (900,5-1309,75)
--	---------	-------------------------------	---------------------------------

***p<0,01 frente a los valores de los otros grupos. PBT urinario (U-PBT), PBT sérico (S-PBT), Enfermedad renal crónica (ERC), Diabetes mellitus tipo 2 (DM2), el grupo población en general, personas con diabetes, pero sin ERC con riesgo de con mayor riesgo de enfermedad renal crónica y muerte (GP/HR).*

La mayoría de los artículos utilizaron diseños transversales (Donadio & Bozzoli, 2016; Ebert et al., 2017; Geethanjali et al., 2023; Mohammed et al., 2018; Motawi et al., 2018), estos estudios realizados entre los años 2016-2018, que aunque proporcionan datos valiosos sobre las asociaciones y ofrecen las bases para entender el papel de la PBT como biomarcador renal, no pueden establecer causalidad, además, la calidad varía dependiendo del tamaño de la muestra y la heterogeneidad de la población en estudio. El estudio de Bansal A., et al., 2023 (Bansal et al., 2023), es el estudio más reciente, brinda una comparación más clara entre grupos afectados y controles, mejorando la aplicabilidad clínica de los resultados. El estudio de Inker L., et al., 2017 (Inker et al., 2017), representa la mayor calidad metodológica, ofreciendo una síntesis cuantitativa de la evidencia disponible y mejorando la generalización de los hallazgos. Los estudios varían en cuanto a la edad media de los participantes, desde jóvenes adultos con DM2 (Motawi et al., 2018), hasta adultos mayores con ERC (Ebert et al., 2017).

Motawi T., et al (Motawi et al., 2018), indica que los niveles séricos de PBT estuvieron significativamente elevados en pacientes con DM2 con microalbuminuria (0.8 ng/ml), en comparación con otros grupos de estudio. Donadio C. y Bozzoli L (Donadio & Bozzoli, 2016), mostraron concentraciones séricas y excreción urinaria de BTP que fueron significativamente mayores en hombres que en mujeres ($p < 0,0001$). Ebert N., et al (Ebert et al., 2017), indica concentración sérica media de PBT fue de 0.75 mg/L, sin superioridad sobre otros marcadores. Mohammed M., et al. (Mohammed et al., 2018), informa que los niveles séricos de la PBT fueron elevados en estos pacientes, sugiriendo que la PBT es un marcador sensible para el deterioro de la función renal en diversas condiciones. Bansal A., et al. (Bansal et al., 2023), muestra que los niveles de PBT fueron significativamente más altos en ERC (60.82 ± 12.34 mg/dL). Geethanjali et al (Geethanjali et al., 2023), los niveles séricos de la PBT aumentaron significativamente en todos los estadios de la ERC en comparación con el grupo control ($p < 0,001$). Inker L., et al., 2017 (Inker et al., 2017), informa que, aunque no se especificaron niveles de PBT, el estudio concluyó que los marcadores de filtración, incluyendo

PBT, tienen potencial predictivo para enfermedad renal terminal y mortalidad en pacientes con ERC.

Los marcadores de progresión renal utilizados con frecuencia son la creatinina sérica, la tasa de filtración glomerular estimada y la albuminuria (Motawi et al., 2018). Durante esta revisión se identificó nuevos marcadores con una notable variabilidad en los resultados debido a diferencias en el diseño del estudio, tamaño de la muestra y características demográficas de los participantes. Pero, los resultados indican que PBT actúa como un biomarcador importante en la detección de la función renal en la nefropatía diabética. Los niveles de PBT en suero y orina son consistentemente más altos en pacientes con deterioro renal comparados con controles sanos.

5.2 Proteína beta traza como marcador de daño renal frente a la Albuminuria en pacientes mayores de 40 años con diabetes II

El estudio incluyó solo a 75 pacientes, lo cual disminuye la generalización de los resultados, y no establece una relación causal. La baja especificidad sugiere una tasa relativamente alta de falsos positivos, lo cual puede resultar en un sobrediagnóstico y tratamiento innecesario. Adicionalmente, la falta de significancia estadística en la razón de momios sugiere que se necesita una investigación con muestra más significativa y diseños longitudinales para confirmar estos hallazgos.

Tabla 2. Proteína beta traza como marcador de daño renal frente a la Albuminuria en pacientes mayores de 40 años con diabetes II.

Autor	Estudio	Diseño	Muestra	Variables	Punto de corte de precisión	AUC	Sensibilidad y Especificidad	OR
(Motawi et al., 2018).	Potential serum biomarkers for early detection of diabetic nephropathy	Estudio transversal	75 pacientes (50 con DM2 y 25 sanos)	Pacientes con DM2 con microalbuminuria y normoalbuminuria	0,6665 ng/ml de S-PBT	S-PBT 0,731 (IC del 95 %, 0,591-0,872)**	Sensibilidad 84%, Especificidad 56%, VPP 65,6% VPN 77,7% Precisión 70%	1,344; IC del 95%, 0,646-2,797**

**p<0,01 frente a los valores de los otros grupos, razón de momios (OR), BTP sérico (S-BTP), valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN).

Se exploró el uso de biomarcadores séricos como una herramienta para la detección temprana de la nefropatía diabética. El punto de corte establecido para el biomarcador sérico PBT fue de 0.6665 ng/ml, con una sensibilidad del 84% y una especificidad del 56%, esto permite identificar a los pacientes con microalbuminuria que están en una etapa temprana de la enfermedad renal. Sin embargo, la baja especificidad indica una considerable tasa de falsos positivos, lo que significa que algunos pacientes con normoalbuminuria pueden ser erróneamente diagnosticados como enfermos.

El AUC de 0.731 revela la capacidad moderada del biomarcador para discriminar entre pacientes con y sin nefropatía diabética, indicando que existen mejores biomarcadores en términos de precisión diagnóstica. La precisión global del biomarcador fue del 70%, lo que sugiere que el biomarcador es razonablemente fiable, pero no perfecto. El valor predictivo positivo del 65.6% indica que, los pacientes identificados como positivos realmente tienen nefropatía diabética, mientras que el valor predictivo negativo indica que el biomarcador es mejor para descartar la enfermedad. La razón de momios (OR) indica que los pacientes con DM2 con niveles elevados de S-PBT tienen una probabilidad 1.344 veces mayor de tener nefropatía diabética en comparación con aquellos con niveles normales. Sin embargo, el amplio rango de intervalo de confianza y el cruce por la unidad sugiere que esta asociación no es estadísticamente significativa, lo que limita la interpretación de este resultado como un predictor.

La excreción urinaria de PBT resalta la mayor la permeabilidad de las paredes capilares glomerulares lesionadas y predicen de mejor forma el desarrollo de la lesión renal en la

diabetes tipo 2 con albuminuria. Además, en pacientes sin albuminuria pero con mayor excreción de PBT desarrollan peor función renal (Uehara et al., 2009).

5.3 Análisis de sensibilidad: Proteína beta traza como marcador de daño renal frente a la Creatinina sérica en pacientes mayores de 40 años con diabetes II.

La tabla 3, muestra que tanto la PBT en suero como en orina, tiene una capacidad moderada a alta (AUC entre 0.816 y 0.928) para distinguir entre diferentes niveles de TFGe en pacientes con ERC, pero la PBT sérica parece tener una mayor especificidad en general.

Tabla 3. *Proteína beta traza como marcador de daño renal frente a la Creatinina sérica en pacientes mayores de 40 años con diabetes II (Análisis de sensibilidad).*

Autor y año	Diseño	Muestra	(TFGe) ml/min/1,73m ²	Biomarcador	Punto de corte de precisión	Sensibilidad y Especificidad
(Donadio & Bozzoli, 2016).	Estudio transversal	355 pacientes con ERC	< 90	Creatinina	>0.94	AUC 0.928* (0.896-0.953) Sensibilidad 76.9 Especificidad 96.7 VPP 97.1 VPN 74.2
						AUC 0.909* (0.873-0.937) Sensibilidad 77 Especificidad 96.7 VPP 97.1 VPN 74.2
				PBT	>2.24 U-PBT	AUC 0,833** (0,79-0,87) Sensibilidad 76,9 Especificidad 80 VPP 84,9 VPN 70,4
			< 60	Creatinina	>1.25	AUC 0.928 (0.896-0.952) Sensibilidad 79.73 Especificidad 93.23 VPP 50.9, VPN 98.1
						AUC 0.918 (0.885-0.945) Sensibilidad 75.12 Especificidad 96.92 VPP 68.3, VPN 97.8
				PBT	>1.42 S-PBT	

	AUC 0,816** (0,77-0,86)
>4,38	Sensibilidad 77,03
U-PBT	Especificidad 77,44
	VPP 23,1
	VPN 97,5

**p<0,01 frente a los valores de los otros grupos. PBT urinario (U-PBT), PBT sérico (S-PBT), valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), Área bajo la curva (AUC).

La sensibilidad y especificidad varían según el punto de corte y el tipo de PBT medida. En general, los valores predictivos positivos son altos, lo que sugiere que los resultados positivos son muy precisos, pero los valores predictivos negativos son más variables

Es importante tomar en cuenta la elección del punto de corte adecuado, puesto que puede influir significativamente en la precisión diagnóstica y en la utilidad clínica de la PBT como biomarcador en pacientes con ERC. Este estudio destaca el potencial de la PBT, tanto sérico como urinario, como biomarcadores útiles para la evaluación de la función renal en pacientes con ERC.

5.4 Análisis de riesgo: Proteína beta traza como marcador de daño renal frente a la Creatinina sérica en pacientes mayores de 40 años con diabetes II.

La tabla 4, los resultados del metaanálisis indican que la PBT tiene asociaciones significativas como predictor de enfermedad renal crónica, en la población general, personas con diabetes, pero sin ERC y en personas con mayor riesgo de Enfermedad renal en etapa terminal (ESRD) y muerte, especialmente en pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada inferior a 60 ml/min/1,73m².

Tabla 4. Proteína beta traza como marcador de daño renal frente a la Creatinina sérica en pacientes mayores de 40 años con diabetes II (Análisis de riesgo).

Autor y año	Diseño	Muestra	Tasa de filtración glomerular estimada (TFGE) ml/min/1,73m ²	Biomarcador	HR
(Inker et al., 2017).	Metaanálisis de datos de participantes individuales	23.318 pacientes	<60	Creatinina	Cohortes ERC HR 3.08 (2.36 a 4.03)
					Cohorte GP/HR HR 3,36 (1,96 a 5,76)
				S-PBT	Cohorte ERC HR 4,53** (3,29 a 6,23)
					Cohorte GP/HR HR 5.27** (4.53 a 6.13)
			60–90	Creatinina	Cohortes ERC HR 1,32 (0,89 a 1,94)
					Cohorte GP/HR 2,82 (1,72 a 4,62)
				S-PBT	Cohorte ERC HR 1,11 (0,80 a 1,53)
					Cohorte GP/HR 1,45** (0,96 a 2,20)

**p<0,01 frente a los valores de los otros grupos. PBT urinario (U-PBT), PBT sérico (S-PBT), enfermedad renal crónica (ERC), el grupo población en general, personas con diabetes, pero sin ERC con riesgo de con mayor riesgo de enfermedad renal crónica y muerte (GP/HR).

Los Hazard Ratios (HR) más destacados fueron: niveles elevados de PBT están fuertemente asociados con un mayor riesgo de progresión a enfermedad renal en etapa final y aumento de la mortalidad en comparación con la creatinina sérica en pacientes con función renal reducida. Sin embargo, para TFGe 60-90 ml/min/1,73m², las asociaciones son menos pronunciadas, pero aún muestran cierto riesgo incrementado con niveles elevados de PBT.

5.5 Análisis de correlación: Proteína beta traza como marcador de daño renal frente a la Creatinina sérica en pacientes mayores de 40 años con diabetes II

En la tabla 5, los estudios muestran que la PBT tiene una correlación negativa significativa con la tasa de filtración glomerular estimada, aunque varía según el contexto y la población estudiada (Ebert et al., 2017; Geethanjali et al., 2023). En general, la PBT tiende a tener correlaciones positivas similares o incluso mejores que la creatinina en algunos estudios.

Tabla 5. Proteína beta traza como marcador de daño renal frente a la Creatinina sérica en pacientes mayores de 40 años con diabetes II (Análisis de correlación).

Autor y año	Diseño	Muestra	Biomarcador		Correlación
(Ebert et al., 2017).	Transversal	566 participantes	TFGe	S-PBT	r = - 0.78
			PBT	Creatinina	r = 0.77
(Mohammed et al., 2018).	Transversal	150 pacientes	TFGe	S-PBT	r = - 0,779
			PBT	Creatinina	r = 0,558
(Bansal et al., 2023).	Casos y controles	200 participantes	TFGe	Aclaramiento de creatinina y PBT	r = - 0,655**
			PBT	Creatinina	r = 0,926**
(Geethanjali et al., 2023).	Transversal	80 pacientes	PBT	Creatinina	r = 0.917 **
			TFGe	S-PBT	r = - 0.909 **

**p<0,01 frente a los valores de los otros grupos. PBT urinario (U-PBT), PBT sérico (S-PBT).

Mohammed M., et al., en el año 2018 (Mohammed et al., 2018), indica que la PBT puede ofrecer ventajas sobre la creatinina en la estimación de la TFG, especialmente en poblaciones con enfermedad renal crónica y en pacientes mayores. Los estudios incluyen pacientes con enfermedad renal crónica, diabetes mellitus y trasplantes renales, destacando la utilidad de la PBT como un marcador más sensible y específico en comparación con biomarcadores tradicionales como la creatinina.

Para la creatinina, la masa muscular es un determinante principal de la variación, además, la edad, el sexo y la raza se incluyen como sustitutos, pero no explican suficientemente esta variación individual, lo que lleva a una búsqueda de marcadores alternativos. La PBT depende menos de la masa muscular que la creatinina (Filler et al., 2014).

Este estudio presenta limitaciones. En primer lugar, la mayor parte de la población del estudio fueron con muestras pequeñas, heterogéneas, lo que dificultó sacar conclusiones sobre la PBT como marcador de la gravedad del daño renal. Segundo lugar, se necesitan más estudios sobre la población diabética con y sin enfermedad renal para permitir mejores estimaciones de la tasa de filtración glomerular. En tercer lugar, existió gran heterogeneidad entre el análisis estadístico. Sin embargo, combinar varios estudios permitió obtener resultados más generalizables que se consolidó en un solo estudio.

6. Conclusiones

La PBT se considera como un biomarcador prometedor para la detección precoz y el seguimiento de la función renal en diversas condiciones clínicas, particularmente en pacientes con enfermedad renal crónica y en la detección temprana de nefropatía diabética en pacientes con DM-II.

Los estudios sugieren que la PBT, tanto en suero como en orina, tiene una capacidad moderada a alta para distinguir entre los niveles de la tasa de filtración glomerular estimada; por otra parte, se evidenció su baja especificidad, lo cual generaría un incremento en la tasa de falsos positivos en el diagnóstico de nefropatía diabética; sin embargo, la PBT podría ser catalogada como un biomarcador razonablemente fiable en función del porcentaje de precisión global revisado.

No se pudo demostrar la capacidad predictiva de daño renal entre pacientes diabéticos microalbuminúricos con niveles elevados de PBT debido a la falta de significancia estadística presentada.

La PBT tanto sérica como urinaria presentó una sensibilidad moderada a alta en la detección de ERC en función a la TFG_e, siendo esta relativamente similar a la de la creatinina; agregando a lo mencionado, la PBT demostró una alta correlación con la creatinina en algunos estudios, y, además, este biomarcador tuvo una mayor correlación negativa con la TFG_e que la que presentó la creatinina, especialmente en poblaciones mayores y en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada.

7. Recomendaciones

- Se recomienda proveer de más información a los profesionales de la salud sobre el uso e interpretación de PBT en la práctica clínica.
- Se recomienda realizar estudios con la integración de la PBT con otros biomarcadores tradicionales para mejorar la precisión diagnóstica y la estratificación del riesgo en la práctica clínica, en nuestro medio.
- Realizar estudios de mayor evidencia científica que evalúen la utilidad clínica de la PBT en la predicción de resultados a largo plazo de pacientes sanos y con nefropatía diabética.
- Realizar mediciones simultáneas de creatinina, albúmina y PBT para mejorar la precisión diagnóstica, dado que la PBT ha mostrado correlaciones similares en los estudios analizados.

8. Referencias bibliográficas

- Acosta Cárdenas, S. del P. (2013). Factores predictores de la progresión de enfermedad renal crónica en pacientes con nefropatía diabética tipo II en el área clínica del Hospital Regional Docente Ambato, durante el periodo noviembre 2011—Febrero 2012 [Informe de investigación, Universidad Técnica de Ambato].
<https://repositorio.uta.edu.ec/jspui/bitstream/123456789/3147/1/tesis%20%20enero.pdf>
- American Diabetes Association Professional Practice Committee, ElSayed, N. A., Aleppo, G., Bannuru, R. R., Bruemmer, De., Collins, B. S., Ekhlaspour, L., Hilliard, M. E., Johnson, E. L., Khunti, K., Lingvay, I., Matfin, G., McCoy, R. G., Perry, M. L., Pilla, S. J., Polsky, S., Prahalad, P., Pratley, R. E., Segal, A. R., ... Gabbay, R. A. (2024). Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes 2024. *Diabetes Care*, 47(Supplement_1), S219-S230. <https://doi.org/10.2337/dc24-S011>
- Amosa, M., Hervás, J., Medina, M., García, D., Sánchez, A., Lopez, R., Herreros, J., Díaz, F., Silva, L., Pastor, F., & Sáez, M. (2021). *Neurología* (12ª ed). Grupo CTO Editorial.
- Bacci, M. R., Alves, B. D. C. A., Cavallari, M. R., Azzalis, L. A., Rozier-Alves, R. M. D., Perez, M. M., Chehter, E. Z., Pereira, E. C., & Fonseca, F. L. A. (2017). Urinary beta-trace protein gene expression analysis in type 2 diabetes mellitus patients. *Einstein (São Paulo)*, 15(4), 441-444. <https://doi.org/10.1590/s1679-45082017ao4012>
- Bansal, A., Nigoskar, S., & Thalquatra, M. (2023). Comparison of BTP, NGAL, KIM-1, & ADMA biomarkers in CKD and non-CKD subjects. *International Journal of Biochemistry and Molecular Biology*, 14(3), 32-39.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10349297/>
- Dajak, M., Ignjatović, S., Stojimirović, B., Gajić, S., & Majkić-Singh, N. (2010). Beta-Trace Protein as a Marker of Renal Dysfunction in Patients with Chronic Kidney Disease: Comparison with Other Renal Markers. *Journal of Medical Biochemistry*, 29(2), 66-72. <https://doi.org/10.2478/v10011-010-0008-9>

- Díaz Naya, L., & Delgado Álvarez, E. (2016). Diabetes mellitus. Criterios diagnósticos y clasificación. Epidemiología. Etiopatogenia. Evaluación inicial del paciente con diabetes. Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado, 12(17), 935-946. <https://doi.org/10.1016/j.med.2016.09.001>
- Donadio, C., & Bozzoli, L. (2016). Urinary β -trace protein. Medicine, 95(49), e5553. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005553>
- Ebert, N., Koep, C., Schwarz, K., Martus, P., Mielke, N., Bartel, J., Kuhlmann, M., Gaedeke, J., Toelle, M., van der Giet, M., Schuchardt, M., & Schaeffner, E. (2017). Beta Trace Protein does not outperform Creatinine and Cystatin C in estimating Glomerular Filtration Rate in Older Adults. Scientific Reports, 7, 12656. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-12645-4>
- Esquerra, A., Matínez, E., Mesa, A., Miñambres, I., Molina, A., Moreno, O., Pines, P., Puig, C., Riestra, M., Riveiro, J., Robles, C., Sanchón, R., Simó, A., & Voltas, B. (2019). Endocrinología (11ª edición). Grupo CTO Editorial.
- Facio, M. L., García, M. D., Yasuda, E., De Rosa, M., Bresciani, P. D., & Pizzolato, M. A. (2018). El rol de la proteína beta trace en distintas áreas de la Medicina. 52(4), 397-409.
- Filler, G., Kusserow, C., Lopes, L., & Kobrzyński, M. (2014). Beta-trace protein as a marker of GFR — History, indications, and future research. Clinical Biochemistry, 47(13), 1188-1194. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2014.04.027>
- Franco Diez, E., Ruiz Mateos, B., Campos Pavon, J., Suarez Barrientos, A., Sánchez Delgado, I., Gallo, S., Sesma, J., & Ammari, F. (2019a). Nefrología (14 ed). Academia de Estudios MIR.
- Franco Diez, E., Ruiz Mateos, B., Campos Pavon, J., Suarez Barrientos, A., Sánchez Delgado, I., Gallo, S., Sesma, J., & Ammari, F. (2019b). Ofalmología (14 ed). Academia de Estudios MIR.

Franco Diez, E., Ruiz Mateos, B., Campos Pavon, J., Suarez Barrientos, A., Sánchez, I., Gallo, S., Sesma, J., & Ammari, F. (2019). Endocrinología (14^a ed). Academia de Estudios MIR.

Geethanjali, R., Ganesh, M., Vinod, A., Ramprasad, E., & Jayaprakash, V. (2023). Correlation of Beta Trace Protein Levels with Serum Creatinine-Based Estimated Glomerular Filtration Rate Equations in Chronic Kidney Disease. *G Ital Nefrol*, 6. <https://giornaleitalianodinefrologia.it/wp-content/uploads/sites/3/2023/11/40-06-2023-08.pdf>

Guerra Torres, X. E., & Moreno Barrio, F. (2019). Aproximación diagnóstica al paciente con nefropatía diabética. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 12(80), 4753-4756. <https://doi.org/10.1016/j.med.2019.05.034>

Inker, L., Coresh, J., Sang, Y., Hsu, C., Foster, M., Eckfeldt, J. H., Karger, A. B., Nelson, R. G., Liu, X., Sarnak, M., Appel, L. J., Grams, M., Xie, D., Kimmel, P. L., Feldman, H., Ramachandran, V., & Levey, A. S. (2017). Filtration Markers as Predictors of ESRD and Mortality: Individual Participant Data Meta-Analysis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 12(1), 69-78. <https://doi.org/10.2215/CJN.03660316>

Kure, N., Krogstrup, N. V., Oltean, M., Jespersen, B., Birn, H., & Nielsen, M. B. (2023). β -Trace Protein and β 2-Microglobulin do not Improve Estimation of Glomerular Filtration Rate in Kidney Transplant Recipients Compared With Creatinine and Cystatin C. *Transplantation Proceedings*, 55(9), 2071-2078. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2023.08.025>

Magliano, D., & Boyko, E. J. (2021). IDF diabetes atlas (10th edition). International Diabetes Federation.

Medina Villafuerte, D. P. (2016). Frecuencia de nefropatía en pacientes diabéticos del Dispensario Central IESS [Universidad Central del Ecuador]. <http://www.dspace.uce.edu.ec/handle/25000/7360>

- Ministerio de Salud Pública. (2018). Prevención, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad renal crónica (p. 111) [Guía Práctica Clínica]. Ministerio de Salud Pública.
https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2018/10/guia_preencion_diagnostico_tratamiento_enfermedad_renal_cronica_2018.pdf
- Ministerio de Salud Pública. (2022). Situación actual de terapia de reemplazo renal en el Ecuador (p. 17) [Informe Técnico]. <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2022/06/INFORME-DNCE-070-TRR-INFORMACION-PARA-EL-CDC-signed-signed-signed.pdf>
- Mohammed, M., Ewadh, M., & Hamza, A. (2018). Beta trace protein level as a better diagnostic marker of renal impairment in patients with chronic kidney disease, diabetes mellitus, and renal transplants. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 10, 1615-1618.
- Motawi, T., Shehata, N., ElNokeety, M., & El-Emady, Y. (2018). Potential serum biomarkers for early detection of diabetic nephropathy. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 136, 150-158. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.12.007>
- Murillo, M. D., Fernández-Llimós, F., Tuneu i Valls, L., & Faus Dáder, M. José. (2004). Guía de seguimiento farmacoterapéutico sobre diabetes. Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica, Universidad de Granada.
- Sánchez Delgado, J. A., & Sánchez Lara, N. E. (2022). Epidemiología de la diabetes mellitus tipo 2 y sus complicaciones. 2(2).
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2221-24342022000200168
- Shubrook, J. H., Neumiller, J. J., & Wright, E. (2022). Management of chronic kidney disease in type 2 diabetes: Screening, diagnosis and treatment goals, and recommendations. *Postgraduate Medicine*, 134(4), 376-387.
<https://doi.org/10.1080/00325481.2021.2009726>

Solís Espín, M., Benavides Vásconez, G., Vásconez Pazmiño, E., Campoverde, L., &

Augusta, N. (2020). Correlación de cistatina “C” y creatinina sérica frente al filtrado glomerular en pacientes con nefropatía diabética. 7.

<https://doi.org/10.36015/cambios.v19.n1.2020.338>

Uehara, Y., Makino, H., Seiki, K., Urade, Y., & on behalf of L-PGDS Clinical Research Group of Kidney. (2009). Urinary excretions of lipocalin-type prostaglandin D synthase predict renal injury in type-2 diabetes: A cross-sectional and prospective multicentre study. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 24(2), 475-482.

<https://doi.org/10.1093/ndt/gfn515>

Vasantha, V., Konda, S., Ravikiran, D., Sravya, S. J. N., & Vaishnavi, P. (2023). Emerging Complications and Risks of Diabetes Mellitus: An Emphasis on Diabetic Nephropathy. *International Journal of Zoological Investigations*, 9(2), 930-938.

<https://doi.org/10.33745/ijzi.2023.v09i02.104>

Villena Pacheco, A. (2022). Factores de riesgo de nefropatía diabética. *ACTA MEDICA PERUANA*, 38(4). <https://doi.org/10.35663/amp.2021.384.2256>

White, C. A., Ghazan-Shahi, S., & Adams, M. A. (2015). β -Trace Protein: A Marker of GFR and Other Biological Pathways. *American Journal of Kidney Diseases*, 65(1), 131-146. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.06.038>

9. Anexos

9.1 Anexo A. Cuadro: Cronograma del proyecto

ACTIVIDADES	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4	MES 5	MES 6
Recopilación de artículos científicos que cumplan con los criterios de inclusión del estudio	X	X				
Organización y análisis de ellos artículos		X	X			
Redacción del trabajo de titulación			X	X		
Revisiones y correcciones					X	
Presentación del Trabajo de Integración Curricular a la Comisión de Titulación						X