



CARTA DE AUTORIZACIÓN

CÓDIGO

AP-BIB-FO-06

VERSIÓN

1

VIGENCIA

2014

PÁGINA

1 de 1

Neiva, 17 de marzo de 2023

Señores

CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA

Ciudad

El suscrito:

José Santiago Cortés Guzmán con C.C. No. 1075294349

Autor del trabajo de grado

Titulado Niveles de interleuquinas 17 y 33 en plasma y orina de pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 y enfermedad renal diabética, presentado y aprobado en marzo del año 2023 como requisito para optar al título de

Especialista en medicina Interna

Autorizo al CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN de la Universidad Surcolombiana para que, con fines académicos, muestre al país y el exterior la producción intelectual de la Universidad Surcolombiana, a través de la visibilidad de su contenido de la siguiente manera:

- Los usuarios puedan consultar el contenido de este trabajo de grado en los sitios web que administra la Universidad, en bases de datos, repositorio digital, catálogos y en otros sitios web, redes y sistemas de información nacionales e internacionales “open access” y en las redes de información con las cuales tenga convenio la Institución.
- Permita la consulta, la reproducción y préstamo a los usuarios interesados en el contenido de este trabajo, para todos los usos que tengan finalidad académica, ya sea en formato Cd-Rom o digital desde internet, intranet, etc., y en general para cualquier formato conocido o por conocer, dentro de los términos establecidos en la Ley 23 de 1982, Ley 44 de 1993, Decisión Andina 351 de 1993, Decreto 460 de 1995 y demás normas generales sobre la materia.
- Continúo conservando los correspondientes derechos sin modificación o restricción alguna; puesto que, de acuerdo con la legislación colombiana aplicable, el presente es un acuerdo jurídico que en ningún caso conlleva la enajenación del derecho de autor y sus conexos.

De conformidad con lo establecido en el artículo 30 de la Ley 23 de 1982 y el artículo 11 de la Decisión Andina 351 de 1993, “Los derechos morales sobre el trabajo son propiedad de los autores”, los cuales son irrenunciables, imprescriptibles, inembargables e inalienables.

EL AUTOR/ESTUDIANTE:

Firma:

Vigilada Mineducación

La versión vigente y controlada de este documento, solo podrá ser consultada a través del sitio web Institucional [www.usco.edu.co](http://www.usco.edu.co), link Sistema Gestión de Calidad. La copia o impresión diferente a la publicada, será considerada como documento no controlado y su uso indebido no es de responsabilidad de la Universidad Surcolombiana.



**TÍTULO COMPLETO DEL TRABAJO:** Niveles de interleuquinas 17 y 33 en plasma y orina de pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 y enfermedad renal diabética.

**AUTOR O AUTORES:**

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
Cortés Guzmán	José Santiago

**DIRECTOR Y CODIRECTOR TESIS:**

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
Narvárez Rojas	Carlos Fernando
Pinzón Tovar	Alejandro

**ASESOR (ES):**

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
----------------------------	--------------------------

**PARA OPTAR AL TÍTULO DE:** Especialista en Medicina Interna

**FACULTAD:** Salud

**PROGRAMA O POSGRADO:** Especialización en Medicina Interna



CIUDAD: Neiva  
PÁGINAS: 78

AÑO DE PRESENTACIÓN: 2023 NÚMERO DE

TIPO DE ILUSTRACIONES (Marcar con una X):

Diagramas\_\_\_ Fotografías\_\_\_ Grabaciones en discos\_\_\_ Ilustraciones en general\_x\_\_\_  
Grabados\_\_\_ Láminas\_\_\_ Litografías\_\_\_ Mapas\_\_\_ Música impresa\_\_\_ Planos\_\_\_  
Retratos\_\_\_ Sin ilustraciones\_\_\_ Tablas o Cuadros\_x\_

SOFTWARE requerido y/o especializado para la lectura del documento: no

MATERIAL ANEXO: Operacionalización de variables, consentimiento informado, cronograma, recursos, curvas estándar de IL-17 y 33

PREMIO O DISTINCIÓN (En caso de ser LAUREADAS o Meritoria): no

PALABRAS CLAVES EN ESPAÑOL E INGLÉS:

Español

Inglés

- |                               |                          |
|-------------------------------|--------------------------|
| 1. Diabetes Mellitus tipo 2   | Type 2 Diabetes Mellitus |
| 2. Enfermedad renal diabética | Diabetic Kidney Disease  |
| 3. Interleucina-17            | Interleukin-17           |
| 4. Interleucina-33            | Interleukin-33           |
| 5. Biomarcador                | Biomarker                |

RESUMEN DEL CONTENIDO: (Máximo 250 palabras)

Introducción. La diabetes mellitus tipo-2 es una enfermedad prevalente. Esta puede comprometer cualquier órgano. La enfermedad renal diabética es una de las complicaciones frecuentes. Este estudio se planteó para conocer las características sociodemográficas, clínicas, de laboratorio clínico y biomarcadores iL-17 e il-33 de pacientes con diabetes mellitus tipo-2 y enfermedad renal diabética y encontrar si hay diferencias entre grupos de pacientes.



Metodología. En este estudio de corte transversal los datos se obtuvieron de las historias clínicas. Se midieron las il-17 e il-33 mediante kits comerciales.

Resultados. Se incluyeron 62 pacientes con diabetes mellitus tipo-2: 23 pacientes con enfermedad renal diabética, 39 pacientes sin enfermedad renal diabética; y 29 pacientes sin diabetes mellitus tipo-2. Los pacientes con diabetes mellitus tipo-2 tienen mayores niveles en orina de il-17 comparado con pacientes sin diabetes mellitus tipo-2 ( $p < 0.001$ ). Los pacientes sin enfermedad renal diabética presentan mayores niveles de il-33 en plasma comparado con pacientes con enfermedad renal diabética ( $p = 0.0046$ ). En pacientes con diabetes mellitus tipo-2 existe correlación positiva entre niveles de il-17 e il-33 en orina. Los niveles de il-33 en plasma tuvieron un área bajo la curva de 0.74 para diferenciar entre pacientes con enfermedad renal diabética y sin enfermedad renal diabética.

Conclusiones. Los niveles de il-17 en orina son mayores en pacientes con diabetes mellitus tipo-2. Los niveles de il-33 en plasma son mayores en pacientes sin enfermedad renal diabética. El nivel de il-33 en plasma podría ser útil para diferenciar casos de enfermedad renal diabética.

**ABSTRACT:** (Máximo 250 palabras)

Introduction. Type-2-diabetes mellitus is a prevalent disease. Type-2-diabetes mellitus can involve any organ. Diabetic kidney disease is one of the complications of type-2-diabetes mellitus. This study was proposed to know the sociodemographic, clinical, clinical laboratory and biomarkers il-17 and il-33 in plasma and urine characteristics of our population with type-2-diabetes mellitus and diabetic kidney disease and to find if there are differences compared with patients without diabetic kidney disease and without type-2-diabetes mellitus.

Methods. In this cross-sectional study data were obtained from medical records. Il-17 and il-33 were measured in plasma and urine using commercial enzyme-linked immunosorbent assay kits.

Results. Sixty-two patients with type-2-diabetes mellitus were included: 23 patients with diabetic kidney disease, 39 patients without diabetic kidney disease; and 29 patients without type-2-diabetes mellitus. Patients with type-2-diabetes mellitus have higher urine levels of il-17 compared to patients without type-2-diabetes mellitus ( $p < 0.001$ ). Patients



without diabetic kidney disease have higher plasma il-33 levels compared to patients with diabetic kidney disease ( $p=0.0046$ ). In patients with type-2-diabetes mellitus there is a positive correlation between urinary il-17 and il-33 levels. Plasma il-33 levels had an area under the curve of 0.74 to differentiate between patients with diabetic kidney disease and without diabetic kidney disease.

Conclusions. Urine il-17 levels are higher in patients with type-2-diabetes mellitus. Plasma il-33 levels are higher in patients without diabetic kidney disease. Plasma il-33 level could be useful to differentiate cases of diabetic kidney disease.

### APROBACION DE LA TESIS

Nombre Presidente Jurado: Orlando Montero

Firma:

Nombre Jurado: Juan Diego Domínguez

Firma:

Nombre Jurado: Luis Fernando Durán

Firma:

NIVELES DE INTERLEUQUINAS 17 Y 33 DE PACIENTES CON DIABETES  
MELLITUS TIPO 2 Y ENFERMEDAD RENAL DIABÉTICA

JOSÉ SANTIAGO CORTÉS GUZMÁN

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA  
FACULTAD DE SALUD  
ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA  
NEIVA - HUILA  
2023

NIVELES DE INTERLEUQUINAS 17 Y 33 EN PACIENTES CON DIABETES  
MELLITUS TIPO 2 Y ENFERMEDAD RENAL DIABÉTICA

JOSÉ SANTIAGO CORTÉS GUZMÁN

Trabajo de grado presentado como requisito para optar por el título de Especialista  
en Medicina Interna

Asesor:

CARLOS FERNANDO NARVÁEZ ROJAS  
MD., MSc., PhD en Inmunología

Director:

ALEJANDRO PINZÓN TOVAR  
MD., Especialista en Medicina Interna, Subespecialista en Endocrinología

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA  
FACULTAD DE SALUD  
ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA  
NEIVA - HUILA  
2023

Nota de aceptación

Aprobado

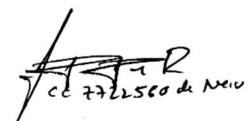
---

---

---



Presidente del Jurado



CC 772500 de Neiva

Jurado



Jurado

Neiva, 22 de marzo de 2023



## AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mis tutores por su tiempo y dedicación en la realización de este trabajo, a los estudiantes de pregrado que colaboraron con la recolección de las muestras, al Laboratorio de Infección e Inmunidad de la Universidad Surcolombiana por su colaboración en la realización de experimentos para desarrollar este trabajo. A mi familia y a mi novia, por su apoyo incondicional.

Agradezco a los médicos Santiago Pinilla y Gabriel Motta, quienes colaboraron en el reclutamiento de los pacientes.

A los pacientes que colaboraron con la investigación, pues sin ellos nada de esto sería posible.

## CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	13
1. JUSTIFICACIÓN	14
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
3. OBJETIVOS	16
3.1 OBJETIVO GENERAL	16
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	16
4. ANTECEDENTES	17
5. MARCO TEÓRICO	18
5.1 DIABETES MELLITUS TIPO 2	18
5.1.1 Etiología.	18
5.1.1.1 Diabetes Mellitus Tipo 1.	18
5.1.1.2 Diabetes Mellitus Tipo 2.	18
5.1.1.3 Diabetes Mellitus Gestacional.	19
5.1.1.4 Diabetes Monogénica.	19
5.1.1.5 Diabetes Secundaria.	19
5.1.2 Diagnóstico.	19
5.1.3 Epidemiología.	20
5.1.4 Tratamiento.	22
5.1.4.1 Calidad de la dieta y patrones alimentarios.	22
5.1.4.2 Actividad física y sueño.	23
5.1.4.3 Tratamiento farmacológico.	23
5.2 ENFERMEDAD RENAL DIABÉTICA	26
5.2.1 Fisiopatología.	27
5.2.1.1 Alteraciones hemodinámicas glomerulares.	27
5.2.1.2 Inflamación y fibrosis.	27
5.2.2 Diagnóstico.	28
5.2.3 Tratamiento.	28

5.3 BIOMARCADORES	31
5.3.1 IL-33.	32
5.3.2 IL-17.	34
6. DISEÑO METODOLÓGICO	37
6.1 TIPO DE ESTUDIO	37
6.2 LUGAR	37
6.3 POBLACIÓN	37
6.4 MUESTRA	37
6.5 ESTRATEGIAS PARA CONTROLAR VARIABLES DE CONFUSIÓN	37
6.6 TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE LOS DATOS	37
6.7 PACIENTES Y MUESTRAS	38
6.8 HISTORIA CLÍNICA	38
6.9 MEDICIÓN DE IL-17 E IL-33	38
6.10 INSTRUMENTO PARA LA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN	39
6.11 CODIFICACIÓN Y TABULACIÓN	39
6.12 FUENTES DE INFORMACIÓN	39
6.13 MÉTODOS DE ANÁLISIS	39
6.14 CONSIDERACIONES ÉTICAS	40
6.14.1 Código de Nüremberg.	40
6.14.2 Declaración del Helsinki.	40
6.14.3 Informe de Belmont.	41
6.14.4 Resolución 8430 de 1993.	41
6.14.5 Riesgo.	41
6.14.6 Confidencialidad.	41
6.14.7 Alcance.	42
6.14.8 Impacto.	42
6.14.9 Costo/beneficio.	42
6.14.10 Conflictos de interés.	43

6.14.11 Fuentes de financiación.	43
7. ANÁLISIS DE RESULTADOS	44
7.1 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS	44
7.2 COMORBILIDADES	46
7.3 CARACTERÍSTICAS PARACLÍNICAS	46
7.4 MEDICAMENTOS	48
7.5 NIVELES DE INTERLEUQUINAS EN PLASMA Y ORINA.	49
7.6 CORRELACIÓN	53
7.7 RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO	54
8. DISCUSIÓN	56
9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	61
ANEXOS	67

## LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Características sociodemográficas	45
Tabla 2. Comorbilidades	46
Tabla 3. Características paraclínicas	47
Tabla 4. Medicamentos	49
Tabla 5. Niveles de interleuquinas 17 y 33 en plasma y orina	51

## LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Flujograma del estudio	44
Figura 2. Diferencias de edad entre los grupo	45
Figura 3. Diferencias de niveles de creatinina sérica entre los grupos	48
Figura 4. Frecuencias de detección y niveles de interleuquinas 17 y 33 en plasma y orina	52
Figura 5. Matriz de correlaciones entre marcadores de función renal e interleuquinas 17 y 33 en plasma y orina	54
Figura 6. Curva Receiver Operator Characteristics de la interleuquina-33 en plasma para pacientes con enfermedad renal diabética vs. sin enfermedad renal diabética	55

## LISTA DE ANEXOS

	Pág.
Anexo A. Operacionalización de variables	68
Anexo B. Consentimiento informado	70
Anexo C. Cronograma de actividades	74
Anexo D. Recursos financieros	75
Anexo E. Curvas estándar de interleuquina-17 e interleuquina-33	77

## RESUMEN

**Introducción.** La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad prevalente. La DM2 puede comprometer cualquier órgano. La enfermedad renal diabética (ERD) es una de las complicaciones de la DM2. Este estudio se planteó con el fin de conocer las características sociodemográficas, clínicas, de laboratorio clínico y biomarcadores interleuquina (IL)-17 e IL-33 en plasma y orina de nuestra población con DM2 y ERD y encontrar si hay diferencias comparados con pacientes sin ERD y sin DM2.

**Metodología.** En este estudio de corte transversal los datos se obtuvieron de las historias clínicas. Se midieron las IL-17 e IL-33 en plasma y orina mediante Kits comerciales de ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas.

**Resultados.** Se incluyeron 62 pacientes con DM2: 23 pacientes con ERD, 39 pacientes sin ERD; y 29 pacientes sin DM2. Los pacientes con DM2 tienen mayores niveles en orina de IL-17 comparado con los pacientes sin DM2 ( $p < 0.001$ ). Los pacientes sin ERD presentan mayores niveles de IL-33 en plasma comparado con los pacientes con ERD ( $p = 0.0046$ ). En los pacientes con DM2 existe correlación positiva entre los niveles de IL-17 e IL-33 en orina. Los niveles de IL-33 en plasma tuvieron un área bajo la curva de 0.74 para diferenciar entre pacientes con ERD y sin ERD.

**Conclusiones.** Los niveles de IL-17 en orina son mayores en pacientes con DM2. Los niveles de IL-33 en plasma son mayores en pacientes sin ERD. El nivel de IL-33 en plasma podría ser útil para diferenciar casos de ERD.

**Palabras clave:** Diabetes mellitus tipo 2, Enfermedad renal diabética, Interleuquina-17, interleuquina-33, Ensayo de inmunofijación ligado a enzima, biomarcador.



## ABSTRACT

**Introduction.** Type 2 diabetes mellitus (DM2) is a prevalent disease. DM2 can involve any organ. Diabetic renal disease (DKD) is one of the complications of DM2. This study was proposed to know the sociodemographic, clinical, clinical laboratory and biomarkers IL-17 and IL-33 in plasma and urine characteristics of our population with DM2 and DKD and to find if there are differences compared with patients without DKD and without DM2.

**Methods.** In this cross-sectional study data were obtained from medical records. IL-17 and IL-33 were measured in plasma and urine using commercial enzyme-linked immunosorbent assay kits.

**Results.** Sixty-two patients with DM2 were included: 23 patients with DKD, 39 patients without DKD; and 29 patients without DM2. Patients with DM2 have higher urine levels of IL-17 compared to patients without DM2 ( $p < 0.001$ ). Patients without DKD have higher plasma IL-33 levels compared to patients with DKD ( $p = 0.0046$ ). In patients with DM2 there is a positive correlation between urinary IL-17 and IL-33 levels. Plasma IL-33 levels had an area under the curve of 0.74 to differentiate between patients with DKD and without DKD.

**Conclusions.** Urine IL-17 levels are higher in patients with DM2. Plasma IL-33 levels are higher in patients without DKD. Plasma IL-33 level could be useful to differentiate cases of DKD.

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus, diabetic kidney disease, interleukin-17, interleukin-33, enzyme-linked immunofixation assay, biomarker.

## INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) tipo 2 (DM2) es una enfermedad metabólica que se debe a un aumento de la resistencia periférica a la insulina y una disminución en la producción de insulina por las células  $\beta$  del páncreas, lo que altera el metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas (1). Existen otros tipos de DM como la DM tipo 1, que se debe a una ausencia de producción de insulina por destrucción de las células  $\beta$  del páncreas por mecanismos autoinmunes, las DM tipo MODY causadas por defectos genéticos específicos, la DM de inicio tardío en la adultez (DM LADA), que también tiene mecanismo autoinmune y otros tipos menos frecuentes (2).

La DM2 puede comprometer muchos órganos incluyendo con frecuencia los riñones, generando una enfermedad renal diabética (ERD), condición que aumenta el riesgo cardiovascular y de otros desenlaces desfavorables a largo plazo. Es la principal causa de enfermedad renal crónica (ERC), e implica una elevada carga para los sistemas de salud (3).

En la fisiopatología de esta enfermedad intervienen múltiples citoquinas, entre ellas la interleuquina (IL)-17 y la IL-33 (4-13). Conocer su comportamiento en ERD puede ayudar a entender más esta enfermedad y plantear intervenciones terapéuticas. Además, si los niveles de IL son diferentes entre los grupos de pacientes también podrían tener alguna utilidad diagnóstica.

El presente estudio de corte transversal se realizó con el fin de conocer los niveles de citoquinas 17A (en adelante IL-17, a menos que se indique algo diferente) y 33 en plasma y orina de pacientes con DM2 con ERD y compararlo con los niveles de pacientes sin DM2.

En general, se presenta un fundamento teórico, seguido de una descripción detallada de la metodología usada para la realización de estudio, luego se mencionan los resultados obtenidos de la investigación y la discusión de los resultados comparándolos con los conocimientos actuales en el área. En los anexos se encuentra la operacionalización de variables incluidas en el estudio, el cronograma de actividades, el formato de consentimiento informado y el presupuesto del estudio.

## 1. JUSTIFICACIÓN

La realización del presente trabajo de investigación permitirá conocer la información local aún desconocida de pacientes con DM2 y ERD. Es necesario conocer el comportamiento en cuanto a factores sociodemográficos, clínicos, de laboratorio clínico y de biomarcadores en pacientes con DM2 y ERD a nivel regional para poder identificar factores asociados con desenlaces adversos y de esta manera optimizar la atención médica en los pacientes con mayor riesgo e impactar en la morbimortalidad y en los costos de la atención de estos. Así entonces, el presente estudio puede servir de base para futuras investigaciones con estos fines. Actualmente se están buscando biomarcadores que permitan detectar de forma temprana el compromiso renal en los pacientes con DM2, dentro de estos biomarcadores estudiados se encuentra la IL-33 una de las interleuquinas que se evaluó en la presente investigación.

Dentro de la caracterización de los pacientes incluidos en el estudio, se destaca la medición de algunos biomarcadores para lo cual se estableció una colaboración con la División de Inmunología de la Facultad de Salud de la Universidad Surcolombiana, por lo que se construyó un trabajo integrando las ciencias básicas y clínicas de la Universidad Surcolombiana.

## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La DM2 está aumentando de frecuencia rápidamente alrededor del mundo. Se estima que para el año 2035, haya aproximadamente 590 millones de personas con DM2 en todo el mundo. Es una de las principales causas de muerte en Estados Unidos (14). Se calcula que la prevalencia de DM2 en América Latina aumentará en 250% en los próximos 20 años (1). Los pacientes con DM2 consumen alrededor de 6% del costo en salud en América Latina y el Caribe (1). En Colombia, cerca del 8% de personas sufren de DM2 (4,15). La ERD es una de las complicaciones más importantes de la diabetes, se estima que aproximadamente el 20-50% de pacientes con DM2 desarrollan ERD (16,17). En Colombia, se desconoce la incidencia, prevalencia y la mortalidad de la ERD (4). La ERD es la causa más común de enfermedad renal crónica (ERC) (14). Los pacientes con enfermedad renal carecen de síntomas clínicos y presentan baja sensibilidad a las pruebas de creatinina sérica (SCr) en las fases iniciales. Además, suele detectarse una disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG) suele detectarse en las fases moderada o grave de la ERC, por lo que los pacientes pierden el periodo óptimo de tratamiento. La detección precoz y la corrección de los factores de riesgo modificables pueden reducir la tasa de deterioro de la función renal.

No encontramos publicaciones nacionales que muestren el comportamiento de citoquinas en los pacientes con DM2 y ERD. La evidencia encontrada a nivel internacional no es aún concluyente por lo cual realizar este estudio local puede contribuir con la formación de conocimiento científico en un área que aún falta explorar.

Se planteó la siguiente pregunta de investigación:

¿Cómo es el comportamiento de los niveles de IL-17 e IL-33 en plasma y orina de pacientes con ERD y como se comparan con los niveles de pacientes sin ERD y sin DM2 atendidos en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva?

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar los niveles de IL-17 e IL-33 en plasma y orina de pacientes con DM2 de la consulta externa de endocrinología del Hospital Universitario de Neiva Hernando Moncaleano Perdomo (HUHMP) y personas sin DM2.

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Describir las características sociodemográficas de los pacientes con DM2 de la consulta externa de endocrinología del HUHMP y personas sin DM2.

Describir las características antropométricas de los pacientes con DM2 de la consulta externa de endocrinología del HUHMP y personas sin DM2.

Describir las comorbilidades de los pacientes con DM2 de la consulta externa de endocrinología del HUHMP y personas sin DM2.

Conocer las características paraclínicas metabólicas de los pacientes con DM2 de la consulta externa de endocrinología del HUHMP y personas sin DM2.

Conocer los grupos de medicamentos que toman los pacientes con DM2 de la consulta externa de endocrinología del HUHMP y personas sin DM2.

Conocer los niveles de IL-17 e IL-33 en plasma y orina de los pacientes con DM2 de la consulta externa de endocrinología del HUHMP y personas sin DM2.

Identificar si existe correlación entre los niveles de IL-17 e IL-33 en plasma y orina de los pacientes con DM2 de la consulta externa de endocrinología del HUHMP y personas sin DM2 y los marcadores de función renal y hemoglobina glicada.

Explorar la utilidad diagnóstica de los niveles de IL-17 e IL-33 en plasma y orina de los pacientes con DM2 de la consulta externa de endocrinología del HUHMP y personas sin DM2.

#### 4. ANTECEDENTES

En Colombia se ha estimado que la prevalencia de DM2 está entre 7-9%. La prevalencia de ERD está alrededor de 20-40% (4).

Bao y colaboradores (5), en 2012, publicaron un estudio en el que evaluaron los niveles de IL-33 y sST2 en 69 pacientes con ERC. No se encontraron diferencias en cuanto a la concentración sérica de IL-33 entre los pacientes con ERC y las personas sanas.

Se ha publicado por Anand y colaboradores, en 2014, que los pacientes con DM2 y ERD presentan menores niveles de IL-33 circulante comparado con sujetos sanos (6).

En 2016, Chen y colaboradores, publicaron resultados de un modelo murino con obstrucción urinaria unilateral IL-33 -/- presentaba reducción del daño renal (7).

Se ha propuesto que, la progresión de la enfermedad renal está asociada a la activación sostenida de IL-33/ST2. Por lo tanto, la vía IL-33/ST2 parece ser un importante mecanismo subyacente a la enfermedad fibrótica renal (8). La vía IL-33/supresión de tumorigenicidad (ST) 2 agrava el daño funcional y daño estructural mediante la promoción de la vía NF- $\kappa$ B p65, factor de crecimiento transformante (TGF)- $\beta$ , factor de necrosis tumoral (TNF)- $\alpha$ , e IL-1 $\beta$  en pacientes con ERD (9).

En 2014, Zhang y colaboradores, reportaron un aumento en los niveles de IL-17 en pacientes con ERD (10).

Kuo y colaboradores, en 2018, demostraron la infiltración por células CD4+ IL-17+ en biopsia de tejido renal humano en fase temprana y tardía de ERD (11).

Se ha descrito que la IL-17 media lesión de podocitos, expansión del mesangio y fibrosis renal dentro del desarrollo de ERD (12,13).

Otros investigadores, como Mohamed y colaboradores, en 2016, han mostrado en modelos murinos, que el tratamiento con dosis bajas de IL-17 previene y reversa la ERD y la fibrosis asociada (12).

## 5. MARCO TEÓRICO

### 5.1 DIABETES MELLITUS TIPO 2

La DM2 es un trastorno metabólico crónico caracterizado por hiperglucemia persistente. Puede ser debido a la secreción de insulina deteriorada, resistencia a las acciones periféricas de la insulina, o ambos. Según la Federación Internacional de Diabetes (FID), aproximadamente 415 millones de adultos entre 20 y 79 años tenían diabetes mellitus en 2015 (18). La DM está demostrando ser una carga mundial para la salud pública, ya que se espera que este número aumente a otros 200 millones para 2040 (19). La hiperglucemia crónica en sinergia con otras aberraciones metabólicas en pacientes con diabetes mellitus puede causar daño a varios sistemas de órganos, lo que lleva al desarrollo de complicaciones de salud discapacitantes y potencialmente mortales, las más destacadas de las cuales son las complicaciones microvasculares (retinopatía, nefropatía y neuropatía) y macrovasculares que conducen a un aumento del riesgo de enfermedades cardiovasculares de 2 a 4 veces (19).

5.1.1 Etiología. La DM se clasifica ampliamente en tres tipos por etiología y presentación clínica: diabetes tipo 1 (DM1), DM2 y diabetes gestacional (DMG). Algunos otros tipos menos comunes de diabetes incluyen diabetes monogénica y diabetes secundaria (20).

5.1.1.1 Diabetes Mellitus Tipo 1. La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) representa del 5% al 10% de la DM y se caracteriza por la destrucción autoinmune de las células  $\beta$  productoras de insulina en los islotes del páncreas. Como resultado, hay una deficiencia absoluta de insulina. Una combinación de susceptibilidad genética y factores ambientales, como la infección viral, las toxinas o algunos factores dietéticos, se han implicado como desencadenantes de la autoinmunidad. La DM1 se observa con mayor frecuencia en niños y adolescentes, aunque puede desarrollarse a cualquier edad.

5.1.1.2 Diabetes Mellitus Tipo 2. La DM2 representa alrededor del 90% de todos los casos de diabetes. En la DM2, la respuesta a la insulina está disminuida y esto se define como resistencia a la insulina. Durante este estado, la insulina es ineficaz y se contrarresta inicialmente con un aumento en la producción de insulina para mantener la homeostasis de la glucosa, pero con el tiempo, la producción de insulina disminuye, lo que resulta en la DM2. La DM2 se observa con mayor frecuencia en personas mayores de 45 años, pero se ve cada vez más en niños, adolescentes y adultos jóvenes debido al aumento de los niveles de obesidad, la inactividad física y las dietas ricas en energía.

5.1.1.3 Diabetes Mellitus Gestacional. La hiperglucemia, que se detecta por primera vez durante el embarazo, se clasifica como DMG también conocida como hiperglucemia en el embarazo. Aunque puede ocurrir en cualquier momento durante el embarazo, la DMG generalmente afecta a las mujeres embarazadas durante el segundo y tercer trimestre. Según la Asociación Americana de Diabetes (ADA), la DMG complica el 7% de todos los embarazos. Las mujeres con DMG y sus descendientes tienen un mayor riesgo de desarrollar DM2 en el futuro.

La DMG puede complicarse con hipertensión, preeclampsia e hidramnios y también puede llevar a un aumento de las intervenciones operatorias. El feto puede tener un peso y tamaño aumentados (macrosomía) o anomalías congénitas. Incluso después del nacimiento, estos bebés pueden tener síndrome de dificultad respiratoria y obesidad infantil y adolescente consecuentes. La edad avanzada, la obesidad, el aumento excesivo de peso gestacional, la historia de anomalías congénitas en hijos anteriores, mortinatos o antecedentes familiares de diabetes son factores de riesgo para la DMG.

5.1.1.4 Diabetes Monogénica. Una sola mutación genética en un gen autosómico dominante causa este tipo de diabetes. Ejemplos de diabetes monogénica incluyen condiciones como la diabetes mellitus neonatal y la diabetes de inicio juvenil (MODY). Alrededor del 1 al 5% de todos los casos de diabetes son debido a diabetes monogénica. MODY es un trastorno familiar y generalmente se presenta antes de los 25 años.

5.1.1.5 Diabetes Secundaria. La diabetes secundaria se produce debido a la complicación de otras enfermedades que afectan al páncreas (por ejemplo, pancreatitis), trastornos hormonales (por ejemplo, enfermedad de Cushing) o medicamentos (por ejemplo, corticosteroides).

5.1.2 Diagnóstico. El diagnóstico de la DM se basa en los siguientes criterios (20):

Concentración de glucosa en ayunas (FPG)  $\geq 126$  mg/dL (después de un ayuno nocturno de al menos 8 horas), o

Concentración de glucosa plasmática (PG)  $\geq 200$  mg/dL 2 horas después de ingerir una carga oral de glucosa de 75 g después de un ayuno nocturno de al menos 8 horas (prueba conocida por sus sigla en inglés, OGTT), o

Síntomas de hiperglucemia (por ejemplo, poliuria, polidipsia, polifagia) y una concentración de PG aleatoria (no en ayunas)  $\geq 200$  mg/dL, o

Nivel de A1C  $\geq 6.5\%$ .



El diagnóstico de la DM requiere 2 resultados anormales en las pruebas, ya sea en la misma muestra o en 2 resultados anormales en muestras tomadas en días diferentes. La concordancia entre la concentración de FPG, PG de 2 horas y A1C no es perfecta; por lo tanto, el diagnóstico de DM requiere 2 resultados anormales diferentes (glucosa en ayunas y A1C), ya sea de la misma muestra o 2 resultados anormales en muestras tomadas en diferentes días (20). Un nivel de glucosa de  $\geq 200$  mg/dL en presencia de síntomas de hiperglucemia como poliuria y polidipsia confirma el diagnóstico de DM. En individuos con resultados discordantes de 2 pruebas diferentes, el resultado de la prueba que esté por encima del punto de corte diagnóstico debe repetirse en un día diferente (20).

La A1C captura la hiperglucemia crónica y es el estándar de oro para la evaluación del control glucémico a largo plazo y el riesgo de complicaciones micro y macrovasculares crónicas. Sin embargo, los análisis de la fidelidad del diagnóstico de DM utilizando A1C han informado de una sensibilidad menor que la FPG o la OGTT de 2 horas. Se sabe que la A1C está afectada por factores no glucémicos como cambios en la madurez y supervivencia de los glóbulos rojos y la función renal deteriorada. Los niveles de A1C pueden ser de 0.4% a 0.6% más altos en personas de raza negra e hispana en comparación con los blancos, a pesar de niveles equivalentes de hiperglucemia en aquellos con DM2. Debido a los cambios fisiológicos en el embarazo que podrían afectar los niveles de hemoglobina glucosilada, la A1C no debe usarse para la detección de GDM o el diagnóstico de DM (21).

La prediabetes se identifica por la presencia de glucosa en ayunas alterada (IFG) (100 a 125 mg/dL), tolerancia a la glucosa alterada (IGT), que es un valor de PG de 140 a 199 mg/dL 2 horas después de ingerir 75 g de glucosa, y/o un valor de A1C entre el 5.7% y el 6.4%. El A1C solo debe utilizarse para la detección de prediabetes. El diagnóstico de prediabetes, que puede manifestarse como IFG o IGT, debe confirmarse con pruebas de glucosa.

5.1.3 Epidemiología. La prevalencia de la diabetes ha aumentado en todo el mundo, lo que ha generado una enorme carga social, económica y de atención médica. Según la FID, el 8.3% de la población mundial padece diabetes (382 millones de personas); se espera que esta cifra aumente a más de 592 millones en menos de 25 años, lo que implica 175 millones de casos no diagnosticados. La diabetes es más prevalente en la región del Pacífico Occidental con 138 millones de casos, seguida de Asia Sudoriental con 72 millones, Europa con 56 millones, América del Norte y el Caribe con 37 millones, Oriente Medio y el Norte de África con 35 millones, América del Sur y Central (ASAC) con 24 millones, y África con 20 millones de casos. La región de ASAC está compuesta por 20 países: 11 en América del Sur (AS), 6 en América Central y 3 en las islas del Caribe; todos estos países, excepto

Guayana Francesa, pertenecen a lo que se reconoce como América Latina (AL), que también incluye a México, aunque México no forma parte de ASAC. Se estima que los casos de diabetes en ASAC aumentarán un 59.8%, de 24 millones en 2013 a 38.5 millones en 2035. En ASAC, los 2 países con el mayor número de personas con diabetes son Brasil (11.9 millones) y Colombia (2.13 millones), y según la Organización Mundial de la Salud (OMS), los 3 países con las tasas de prevalencia de diabetes más altas en AS son (por sexo masculino/femenino) Argentina con 9.9%/8.2%; Bolivia con 6.7%/8.5% y Brasil con 8.5%/7.2% (15).

En Colombia, la prevalencia de DM2 varía según la edad, los estudios de población específicos y los criterios de diagnóstico. Según la FID 2,013, Colombia tiene una tasa de prevalencia nacional de diabetes del 7.12% (referida a la población adulta de 29,989,290 habitantes de 20 a 79 años), y el número de personas con DM2 en Colombia es de 2,135,380. De manera similar, son escasos los estudios sobre la incidencia de DM1 en Colombia. Para los niños menores de 14 años en el año 1,990, se encontró una incidencia ajustada de 3.8 por 100,000 y una prevalencia estimada de 1.8 por 10,000 (15). Para el año 2,000, la tasa de incidencia fue de 3.7 por 100,000, y para 2,013 se observó una incidencia de 1.3 por 100,000.

Según el Observatorio Nacional de Salud y basado en los datos oficiales, aunque preliminares, de mortalidad colombiana para 2,010, la diabetes fue la quinta causa principal de muerte entre la población general, con una tasa de mortalidad de 15.07 por 100,000 habitantes. Un análisis de la carga de la enfermedad completado en 2,005 documentó que la diabetes estaba entre las primeras 20 causas de muerte en función de los años de vida saludable perdidos (conocidos por su sigla en inglés como HLYL). HLYL es el resultado de sumar el número de años de vida perdidos debido a la muerte prematura más los años de vida perdidos debido a la discapacidad (conocido por su sigla en inglés como YLD). Para las mujeres colombianas de 45 a 59 años, el HLYL fue de 4 por cada 1,000; para aquellas de 60 a 69 años, fue de 10.3. Para mujeres de 70 a 79 años fue de 13.6; y para aquellas de 80 años o más, fue de 8.5. En hombres de 45 a 59 años, el HLYL fue de 4.1; para aquellos de 60 a 69 años, fue de 9.2. Para hombres de 70 a 79 años, el HLYL fue de 10.7; y para hombres de 80 años o más, fue de 5.6. Un análisis de YLD en diabetes en Argentina, Chile, Colombia y México (entre 2,000 y 2,011) encontró que el mayor número de YLD fue en México, con Chile presentando el mayor aumento de 26.2%, seguido de México con 18.7%. Argentina y Colombia muestran una reducción en los YLD del 15.7% y 22.4%, respectivamente. En Colombia, los YLD para hombres y mujeres en 2,011 fueron de 0.19 y 0.21, respectivamente (15).

El Instituto Nacional de Salud de Colombia determinó las tasas de mortalidad bruta anual promedio y ajustada por edad en 16.3 y 21.2 muertes por cada 100,000 habitantes, respectivamente. De estas muertes, el 3.6% fueron debido a diabetes.

Las tasas de mortalidad relacionadas con la diabetes más altas (>19 muertes por cada 100,000 habitantes) se informaron para los departamentos de Meta (la más alta fue de 27.24 por cada 100,000 habitantes) (22).

5.1.4 Tratamiento. El tratamiento de la DM2 incluye intervenciones en cambios de estilo de vida y hábitos saludables, manejo del peso, y farmacoterapia (2).

5.1.4.1 Calidad de la dieta y patrones alimentarios. No hay una sola proporción de carbohidratos, proteínas y grasas que sea óptima para todas las personas con DM2. En su lugar, se recomiendan patrones alimentarios seleccionados individualmente que enfatizan los alimentos con beneficios para la salud demostrados, minimicen los alimentos demostrados como perjudiciales y acomoden las preferencias individuales con el objetivo de identificar hábitos alimentarios saludables que sean factibles y sostenibles. Un déficit neto de energía que se pueda mantener es importante para la pérdida de peso (23).

Un análisis de red que compara ensayos de nueve enfoques dietéticos de duración >12 semanas demostró reducciones en HbA1c de -9 a -5.1 mmol/mol (-0.82% a -0.47%), con todos los enfoques comparados con una dieta de control. Se observaron mayores beneficios glucémicos con la dieta mediterránea y la dieta baja en carbohidratos. Los mayores beneficios glucémicos de las dietas bajas en carbohidratos (<26% de energía) a los 3 y 6 meses no son evidentes con un seguimiento más prolongado. En una revisión sistemática de ensayos de duración >6 meses, en comparación con una dieta baja en grasas, la dieta mediterránea demostró mayores reducciones en el peso corporal y los niveles de HbA1c, retrasó la necesidad de medicamentos para la diabetes y proporcionó beneficios para la salud cardiovascular. Beneficios similares se han atribuido a las dietas veganas y vegetarianas (24).

Ha habido un mayor interés en la alimentación restringida en el tiempo y el ayuno intermitente para mejorar las variables metabólicas, aunque con resultados mixtos y modestos. En un metaanálisis no hubo diferencias en el efecto del ayuno intermitente y la restricción continua de energía en HbA1c, con el ayuno intermitente teniendo un efecto modesto en el peso (-1.70 kg). En un ensayo controlado aleatorio de 12 meses en adultos con diabetes tipo 2 que comparaba la restricción intermitente de energía (dieta de 2,092-2,510 kJ [500-600 kcal] durante 2 días no consecutivos/semana seguida de la dieta habitual durante 5 días/semana) con la restricción continua de energía (dieta de 5,021-6,276 kJ [1,200-1,500 kcal] durante 7 días/semana), las mejoras glucémicas fueron comparables entre los dos grupos. A los 24 meses de seguimiento, HbA1c aumentó en ambos grupos por encima del valor inicial, mientras que la pérdida de peso (-3,9 kg) se mantuvo en ambos grupos. El ayuno puede aumentar las tasas de hipoglucemia en aquellos tratados con

insulina y sulfonilureas, lo que destaca la necesidad de personalización del tratamiento (25).

5.1.4.2 Actividad física y sueño. Los comportamientos de actividad física tienen un impacto significativo en la salud cardiometabólica en la DM2. El ejercicio aeróbico regular mejora la gestión glucémica en adultos con DM2, reduciendo el tiempo diario en hiperglucemia y la HbA1c en  $\sim 7$  mmol/mol ( $\sim 0.6\%$ ), e induce beneficios clínicamente significativos en la aptitud cardiorrespiratoria. El ejercicio de resistencia también mejora los niveles de glucosa en sangre, la flexibilidad y el equilibrio. Una amplia gama de actividades físicas, incluyendo las de tiempo libre, puede reducir significativamente los niveles de HbA1c (16).

El sueño saludable es considerado un componente clave del estilo de vida en la gestión de la DM2. Los trastornos del sueño son comunes en la DM2 y están asociados con un mayor riesgo de obesidad, trastornos en el metabolismo de la glucosa y alteraciones en la función diurna. La cantidad de sueño está relacionada con los resultados de salud en forma de 'U', tanto las duraciones de sueño largo ( $>8$  h) como corto ( $<6$  h) tienen impactos negativos. Alargar la duración del sueño de los que duermen poco puede mejorar la sensibilidad a la insulina y reducir la ingesta de energía. Sin embargo, sólo dormir más durante el fin de semana no es suficiente para revertir el impacto del sueño insuficiente (26).

5.1.4.3 Tratamiento farmacológico. Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa-2 (iSGLT2) (empagliflozina, dapagliflozina, canagliflozina) son medicamentos orales que reducen la glucemia al aumentar la excreción urinaria de glucosa. Además de su eficacia glucémica, se ha demostrado que reducen el riesgo de eventos cardiovasculares y renales en pacientes con DM2 y alto riesgo de enfermedad cardiovascular. Los estudios también sugieren que los pacientes con enfermedad arterial periférica pueden obtener mayores beneficios con estos medicamentos, sin aumentar el riesgo de eventos adversos en las extremidades.

Aunque el uso de iSGLT2 se asocia con un mayor riesgo de infecciones genitales micóticas y cetoacidosis diabética, la incidencia de estos efectos secundarios es baja y puede mitigarse con educación y atención médica. Los estudios a largo plazo no han identificado un desequilibrio significativo en otros riesgos potenciales, como lesiones renales agudas, deshidratación, hipotensión ortostática, amputación o fracturas. Además, el seguimiento y la monitorización cuidadosa pueden ayudar a reducir estos riesgos (27).

Los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1 RA) aumentan la secreción de insulina dependiente de la glucosa y la supresión del glucagón, disminuyen el vaciamiento gástrico, reducen los incrementos glucémicos después

de las comidas y disminuyen el apetito, la ingesta de energía y el peso corporal. Además de mejorar la HbA1c en adultos con DM2, algunos GLP-1 RA específicos también han sido aprobados para reducir el riesgo de MACE en adultos con DM2 con enfermedad cardiovascular establecida o múltiples factores de riesgo cardiovascular y para la gestión crónica del peso (28).

Los estudios recientes de dosis más altas de GLP-1 RA han indicado beneficios incrementales para la glucosa y el peso, con mayores proporciones de personas alcanzando objetivos glucémicos y la capacidad de la escalada gradual de dosis para mejorar la tolerabilidad gastrointestinal. Los efectos secundarios más comunes de GLP-1 RA son de naturaleza gastrointestinal y tienden a ocurrir durante la iniciación y la escalada de dosis y disminuyen con el tiempo. Se recomienda la titulación gradual para mitigar los efectos gastrointestinales. La educación debe ser proporcionada al iniciar la terapia GLP-1 RA. Los GLP-1 RA promueven una sensación de saciedad, facilitando la reducción en la ingesta de alimentos. Es importante ayudar a las personas a distinguir entre náuseas, una sensación negativa, y saciedad, una sensación positiva que apoya la pérdida de peso. Se recomienda alentar la alimentación consciente: comer lentamente, dejar de comer cuando se está lleno y no comer cuando no se tiene hambre. También se recomiendan comidas o refrigerios más pequeños, disminuir la ingesta de alimentos grasos y picantes, moderar el consumo de alcohol y aumentar la ingesta de agua. Se puede considerar una escalada de dosis más lenta o flexible en el contexto de intolerancia gastrointestinal (29).

Los datos de los ensayos cardiovasculares aleatorios controlados (CVOT) sobre otras áreas de seguridad de interés (pancreatitis, cáncer de páncreas y cáncer de tiroides medular) indican que no hay un aumento en estos riesgos con GLP-1 RA. Los GLP-1 RA están contraindicados en personas con riesgo de cáncer de tiroides medular raro, es decir, aquellos con antecedentes o antecedentes familiares de cáncer de tiroides medular o neoplasia endocrina múltiple tipo 2, debido a tumores de células C de tiroides vistos en roedores tratados con GLP-1 RA en estudios preclínicos (16).

La metformina es un medicamento eficaz para reducir los niveles de HbA1c y tiene un riesgo mínimo de hipoglucemia cuando se usa como monoterapia. Además, tiene un perfil de seguridad favorable, un costo bajo y puede incluso ayudar a perder peso. Por estas razones, se ha recomendado tradicionalmente como terapia de primera línea para el manejo de la DM2. Sin embargo, se ha aceptado cada vez más que pueden ser apropiados otros enfoques, como GLP-1 RA y iSGLT2, que han demostrado beneficios cardiovasculares y renales independientes del uso de metformina. Se debe considerar el uso de estos agentes en personas con alto riesgo de enfermedad cardiovascular, insuficiencia cardíaca o enfermedad renal,

independientemente del uso de metformina. La terapia combinada temprana también puede ser considerada para mejorar la eficacia en el control de la glucemia o la protección cardiorrenal. Sin embargo, no se recomienda el uso de metformina en personas con una TGF estimada (TFGe) inferior a 30 ml/min por 1.73 m<sup>2</sup> y se debe considerar reducir la dosis cuando la TFGe es inferior a 45 ml/min por 1.73 m<sup>2</sup>. El uso de metformina también puede resultar en niveles bajos de vitamina B12 en suero y empeoramiento de los síntomas de neuropatía, por lo que se recomienda una monitorización periódica y suplementación si los niveles son deficientes, especialmente en personas con anemia o neuropatía (30).

Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (iDPP4) son medicamentos orales que inhiben la inactivación enzimática de las hormonas incretinas endógenas, lo que resulta en una liberación de insulina dependiente de la glucosa y una disminución de la secreción de glucagón. Tienen una eficacia más modesta para reducir la glucemia y un efecto neutral sobre el peso, y son bien tolerados con un riesgo mínimo de hipoglucemia. Los CVOT han demostrado la seguridad cardiovascular de cuatro iDPP4 (saxagliptina, alogliptina, sitagliptina y linagliptina) sin reducción de riesgo cardiovascular. La linagliptina demostró reducciones en el riesgo de progresión de la albuminuria en el estudio CARMELINA. Aunque generalmente bien tolerados, se encontró un mayor riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca con saxagliptina, lo que se refleja en su etiquetado, y ha habido informes raros de artralgia y reacciones de hipersensibilidad con la clase de iDPP4. La alta tolerabilidad y eficacia modesta de los iDPP4 puede significar que son adecuados para poblaciones y consideraciones específicas. Por ejemplo, en un ensayo clínico aleatorizado y abierto de 6 meses que comparó un iDPP4 (linagliptina) con insulina basal (glargina) en centros de atención a largo plazo y enfermería especializada, la glucemia diaria promedio fue similar, con menos eventos hipoglucémicos con linagliptina en comparación con la insulina. El tratamiento de la hiperglucemia en pacientes hospitalizados con insulina basal más iDPP4 ha demostrado ser efectivo y seguro en adultos mayores con DM2, con una glucemia diaria promedio similar pero una menor variabilidad glucémica y menos episodios de hipoglucemia en comparación con el régimen de insulina basal-bolo (16).

Las sulfonilureas tienen una alta eficacia en la reducción de la glucemia, son económicas y accesibles, pero están asociadas con un mayor riesgo de hipoglucemia y aumento de peso. Aunque algunos estudios observacionales han sugerido efectos cardiovasculares adversos, revisiones sistemáticas no han encontrado aumento en las tasas de mortalidad en comparación con otros tratamientos activos. La incidencia de eventos cardiovasculares es comparable a la de otros medicamentos en personas de alto riesgo cardiovascular tratadas con sulfonilureas (16).

Las tiazolidinedionas (TZDs) son medicamentos orales que aumentan la sensibilidad a la insulina y tienen una alta eficacia en la reducción de la glucemia. Tienen una durabilidad alta en la respuesta glucémica, principalmente por su efecto potente en la preservación de la función de las células  $\beta$ . Aunque presentan beneficios en enfermedades cardiovasculares, enfermedades hepáticas y resistencia a la insulina, su uso puede estar limitado por efectos secundarios como la retención de líquidos, insuficiencia cardíaca, aumento de peso y fracturas óseas. Estos efectos secundarios pueden ser mitigados con dosis más bajas y combinando la terapia con otros medicamentos que promuevan la pérdida de peso y excreción de sodio (2,31).

La terapia de insulina es una opción para reducir la glucemia de manera dependiente de la dosis y puede abordar casi cualquier nivel de glucemia. La educación y el apoyo son importantes para el manejo adecuado de la terapia de insulina, ya que se deben considerar los perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos de las diferentes insulinas disponibles. La terapia de insulina puede presentar desafíos, como aumento de peso, hipoglucemia, necesidad de monitoreo regular de la glucosa y costo. La educación en la autogestión de la glucemia, dieta, técnica de inyección, titulación de insulina y prevención y tratamiento adecuado de la hipoglucemia son importantes cuando se inicia o intensifica la terapia de insulina. Se dispone de formulaciones y dispositivos novedosos para administrar glucagón en caso de hipoglucemia severa y se deben considerar en pacientes en riesgo. La dosis inicial de insulina basal se estima según el peso corporal y el grado de hiperglucemia, y se realiza una titulación individualizada según sea necesario. Se ha observado una reducción modesta pero significativa en la HbA1c y el riesgo de hipoglucemia total y nocturna con análogos de insulina basal en comparación con la insulina NPH. Se pueden agregar insulinas de acción rápida o corta a la insulina basal para intensificar la terapia y abordar los niveles de glucosa posprandial. Las insulinas premezcladas combinan la insulina basal y de acción rápida o corta en el mismo vial o pluma, lo que puede ofrecer comodidad, pero reduce la flexibilidad del tratamiento (2).

## 5.2 ENFERMEDAD RENAL DIABÉTICA

La ERD surge por el daño renal que produce la DM2 principalmente. Ocurre en el 40% de los pacientes con DM2. La prevalencia de ERD se espera que aumente conforme aumenta la prevalencia de DM2, que se estima aumente un 50% en los próximos 24 años (32). Se ha calculado que la ERD surge, en promedio, de 15 a 20 años después del diagnóstico de la DM1, mientras que los pacientes diagnosticados con DM2 pueden desarrollar nefropatía entre 10 a 15 años después del inicio de la enfermedad (33). Aunque se reconoce la relación clara entre la diabetes y el desarrollo de enfermedad renal crónica, no hay evidencia en la literatura que

establezca un tiempo específico entre el comienzo de la enfermedad diabética y la aparición de la nefropatía. La progresión de la enfermedad renal es multifactorial y varía de un paciente a otro. La ERD es la causa más común de ERC (14). En los casos de ERC severa puede presentarse un fenómeno de fibrosis renal. Este proceso se caracteriza por la producción de una variedad de mediadores inflamatorios que alteran la producción de tejido conectivo y alteran la estructura renal normal (8). El desarrollo de ERD se ha dividido en 3 fases, una fase capilar normal, una fase de hiperfiltración/microalbuminuria y una fase de macroalbuminuria e insuficiencia renal (34). Se sugiere que se reserve el término de nefropatía diabética exclusivamente para los casos donde se haga un diagnóstico histológico (17).

### 5.2.1 Fisiopatología.

5.2.1.1 Alteraciones hemodinámicas glomerulares. La hiperglucemia induce hiperfiltración glomerular e hipertensión. La hiperfiltración también es exacerbada por factores como altos niveles de aminoácidos y por cambios hormonales, como altos niveles de glucagón. La hiperfiltración por estos factores es explicada por dilatación de la arteriola aferente. En este contexto, también existe activación del sistema renina angiotensina. La angiotensina II produce constricción de la arteriola eferente aumentando la presión glomerular y estimula la expresión de mediadores profibróticos (14,18,32–38)

El SGLT-2 también modula la hemodinamia glomerular. Se expresa en la superficie luminal del epitelio del túbulo contorneado proximal y es responsable de la reabsorción del 90% de la glucosa filtrada. La hiperglucemia induce una mayor expresión y actividad de SGLT-2. La inhibición de SGLT-2 restablece la retroalimentación tubuloglomerular lo que reduce la hipertensión glomerular y la hiperfiltración (14,18,32–38)

5.2.1.2 Inflamación y fibrosis. La hiperglucemia media una serie de procesos intracelulares que promueven el daño renal por fibrosis e inflamación. La alteración intracelular del metabolismo de la glucosa genera productos avanzados de glicación (AGEs), especies reactivas de oxígeno (ROS), activación de la proteína quinasa C y el transductor y activador de las vías de transcripción de la Janus quinasa. Los podocitos expuestos a PAG aumentan la actividad del factor nuclear  $\kappa$ B lo que termina en la producción de mediadores inflamatorios como IL-1, IL-18, entre otros, que tienen efecto profibrótico (14,18,32–38)

El desarrollo y la progresión de la ERC en la diabetes están influenciados por numerosos mediadores inflamatorios y fibróticos. Los mediadores inflamatorios como el TNF- $\alpha$ , la IL-1, IL-6 y las quimiocinas promueven la inflamación, la apoptosis, la citotoxicidad y el reclutamiento de leucocitos, lo que contribuye al daño



renal. Los monocitos y los macrófagos también son importantes mediadores de la lesión renal, regulando la reparación, la regeneración y la fibrosis del tejido. Los macrófagos pueden cambiar entre los fenotipos proinflamatorios M1 y los fenotipos profibróticos M2, lo que hace difícil desarrollar objetivos terapéuticos (32).

Los mediadores fibróticos como el TGF- $\beta$ 1, el inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1) y el factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF) promueven la fibrosis al aumentar la acumulación de la matriz extracelular, mejorar la entrecruzamiento entre las fibras de colágeno y elastina y desdiferenciar las células epiteliales tubulares y las células endoteliales glomerulares. La vía de señalización de TGF- $\beta$ 1 es fundamental para el componente fibroso del daño renal diabético, y su activación es desencadenada por angiotensina-II, hiperglucemia, estiramiento mecánico debido a la hipertensión glomerular y AGEs (39).

5.2.2 Diagnóstico. La ERC se define como una TFGe persistentemente  $<60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, albuminuria (relación albuminuria/ creatinuria, ACR,  $\geq 30$  mg/g), u otros marcadores de daño renal, como hematuria o anomalías estructurales. En la mayoría de las personas, la ERC no se identifica como resultado de los síntomas; la ERC suele diagnosticarse a través de pruebas de tamizaje rutinarias. La recomendación es que se haga una prueba de tamizaje anual a los pacientes con DM2 desde su diagnóstico. Las sociedades científicas sugieren estimar la TFG mediante la fórmula CKD-EPI 2021 (4,16).

5.2.3 Tratamiento. Son múltiples los grupos farmacológicos que se han evaluado para el tratamiento de la ERD. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) y los antagonistas del receptor de aldosterona-2 (ARA2) han demostrado disminuir la progresión del compromiso renal, sin embargo, los pacientes con ERD mantienen un riesgo de morbilidad y mortalidad residual a pesar de este tratamiento (14).

Los iSGLT2 han demostrado efectos protectores renales y cardíacos en pacientes con DM2 y ERC. Aunque no se ha dilucidado completamente cómo funcionan estos inhibidores, se cree que la activación del *feedback* tubuloglomerular reduce la hiperfiltración glomerular, especialmente cuando se combina con un inhibidor de la ECA o un ARA2. Además, el tratamiento con canagliflozina disminuyó los niveles circulantes de IL-6, TNF receptor-1, metaloproteinasa de matriz-7 y fibronectina-1 en pacientes con ERC en un ensayo clínico. La reducción en los niveles de TNF receptor-1 y TNF receptor-2 se asoció con mejores resultados en el ensayo CANVAS. Los iSGLT2 también disminuyen los niveles de IL-6 en humanos, y se cree que sus efectos antifibróticos son consecuencia de otras acciones renales. Los inhibidores de SGLT2 se recomiendan como tratamiento de primera línea para la ERC en pacientes con DM2 y un TFGe  $\geq 25$  ml/min por 1.73 m<sup>2</sup>, independientemente

del control glucémico, debido a su capacidad de reducir la progresión de la ERC, la insuficiencia renal y los riesgos de enfermedad cardiovascular y mortalidad. Los ensayos clínicos CREDENCE y DAPA-CKD han reportado beneficios significativos en la disminución de la tasa de filtración glomerular, insuficiencia renal y mortalidad en pacientes con DM2 y ERC. Los resultados del ensayo EMPA-KIDNEY, que amplió los criterios de inclusión para pacientes con ERC no albuminúricos y un TFGe de inicio tan bajo como 20 ml/min por 1.73 m<sup>2</sup>, también han sido positivos. (14,32).

Los análogos del GLP-1 y los inhibidores de la DPP-4 también han mostrado efectos en la conservación de la función renal y anti-inflamatorios en pacientes con ERD. La finerenona, un antagonista de receptor de mineralocorticoides ha sido uno de los últimos medicamentos en mostrar efectos renoprotectores en pacientes con ERD (14,32). Un nuevo ensayo clínico fortaleció la evidencia de los beneficios cardiovasculares de GLP-1 RA y respaldó la hipótesis de que GLP-1 RA también puede mejorar los resultados renales. Debido a los beneficios comprobados en el sistema cardiovascular, se recomienda el uso de GLP-1 RA como medicamento de segunda línea para controlar la glucemia en personas con DM2 y ERC que no logran los objetivos glucémicos a pesar del uso de iSGLT2 y metformina. La recomendación tiene una fortaleza de nivel 1 y se califica como B debido a que aún no se han publicado ensayos dedicados a poblaciones con ERC. El uso de GLP-1 RA también puede ayudar en la pérdida de peso, pero aún no hay suficiente evidencia para recomendar su uso específico en personas con diabetes y ERC (40).

El receptor mineralocorticoide (MR) es un receptor de aldosterona que, al unirse al ligando, se transloca al núcleo y actúa como factor de transcripción. En el epitelio tubular del conducto colector, el MR activa la expresión génica de subunidades de canales iónicos involucrados en la reabsorción de sodio y la secreción de potasio. En células no epiteliales del riñón, el MR aumenta la expresión de genes proinflamatorios y profibróticos asociados con la progresión de la ERD. La hiperglucemia promueve la activación inapropiada del MR, denominada "sobre-activación del MR", en el riñón y el corazón. La sobre-activación del MR conduce al estrés oxidativo a través de la regulación al alza de la fosfato-oxidasa de dinucleótido de nicotinamida adenina, con la expresión de mediadores proinflamatorios y profibróticos incluyendo el factor nuclear kB, IL-6, IL1-b, el factor de necrosis tumoral- $\alpha$ , interferón-g, MCP-1 y CTGF (41).

El MR también regula la expresión de la actividad de PAI-1 *in vivo*, y a través de efectos en la mejora de la actividad de PAI-1, promueve la acumulación de la matriz extracelular y la fibrosis. La interrupción de la aldosterona con un aumento del aldosterona en plasma ocurre en pacientes con inhibición a largo plazo del sistema renina-angiotensina, lo que exacerba la sobre-activación del MR en asociación con

el deterioro de la tasa de filtración glomerular estimada. En los macrófagos, el MR potencia un ciclo proinflamatorio de retroalimentación positiva. La finerenona, un antagonista de MR (MRA) no esteroideo altamente selectivo para el MR, tiene efectos antiinflamatorios y antifibróticos potentes y demostró resultados positivos en los ensayos clínicos FIDELIO-ERD y FIGARO-ERD. En un análisis combinado preespecificado de los ensayos FIDELIO-ERD y FIGARO-ERD, conocido como FIDELITY, que incluyó a más de 13,000 participantes internacionales, la finerenona redujo significativamente el riesgo de progresión de la ERD, insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca y eventos de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. La combinación de un MRA y un iSGLT2 es atractiva no solo por su potencial eficacia sino también por su seguridad, ya que el riesgo de hiperpotasemia al agregar un MRA a un IECA o ARA2 parece contrarrestarse por un efecto reductor de potasio de la inhibición de SGLT2 (32).

Basados en la evidencia recolectada sobre el rol patogénico que tienen algunas interleuquinas, se han propuesto diversos modelos de tratamiento con efecto anti-IL-1, anti-IL17A, anti-TNF- $\alpha$ , entre otros (42).

Además de las estrategias farmacológicas de manejo, las intervenciones nutricionales y dietéticas son fundamentales en el tratamiento de la ERD, ya que pueden mejorar la función renal y prevenir complicaciones. Se ha demostrado en estudios previos que una dieta baja en proteínas puede disminuir la progresión de la enfermedad renal y mejorar la supervivencia en pacientes con nefropatía diabética. Sin embargo, es importante tener precaución y evaluar el riesgo-beneficio en cada paciente, ya que una dieta baja en proteínas puede aumentar la mortalidad en pacientes diabéticos con malnutrición. Según la etapa de disfunción renal en la que se encuentre cada paciente, las recomendaciones no farmacológicas pueden variar. Por lo tanto, es necesario contar con una guía nutricional para orientar a los profesionales de la salud sobre el tipo de dieta más adecuada que debe seguir cada paciente según sus condiciones individuales (43). La Fundación Nacional del Riñón (NKF) ha introducido pautas de práctica clínica para el manejo nutricional de la ERD. Los expertos en el tema recomiendan una ingesta de proteínas más baja en la dieta para pacientes con diabetes y enfermedad renal crónica no dependiente de diálisis (0.8 g/kg/día) y una ingesta de proteínas más alta para pacientes en etapa terminal de la enfermedad renal (más de 1.2 g/kg/día) con el fin de contrarrestar el catabolismo proteico. Un estudio reciente encontró que la combinación de una dieta baja en proteínas y el uso de cetanoálogos puede ser más efectiva que solo una dieta baja en proteínas en la disminución de la progresión de la disfunción renal en pacientes con diabetes (33).

### 5.3 BIOMARCADORES

El término biomarcador (marcador biológico) fue introducido en 1,989 como un término de encabezado de tema médico. En 2,001, la definición de biomarcador fue estandarizada por un grupo de trabajo del Instituto Nacional de Salud (NIH, por sus siglas en inglés) como sigue: "una característica que se mide y evalúa objetivamente como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patogénicos o respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica". En general, un biomarcador es una característica medible que se puede utilizar como indicador de un estado de enfermedad particular. Los biomarcadores pueden clasificarse como biomarcadores antecedentes (que identifican el riesgo de desarrollar una enfermedad), biomarcadores de detección (que detectan enfermedades subclínicas), biomarcadores diagnósticos (que reconocen enfermedades manifiestas), biomarcadores de estadificación (que categorizan la gravedad de la enfermedad) o biomarcadores pronósticos (que predicen el curso futuro de la enfermedad, incluyendo la recurrencia y la respuesta a la terapia, y monitorean la eficacia de la terapia). Se han propuesto tres criterios para la evaluación del potencial clínico de un nuevo biomarcador: ser medible, agregar nueva información, ayudar al clínico a manejar a los pacientes (44).

Evaluar los niveles de biomarcadores se ha convertido en un método importante en la investigación y diagnóstico de enfermedades. El diagnóstico de enfermedades mediante biomarcadores depende de una relación entre los niveles de biomarcadores y el estado de la enfermedad, en el cual los niveles de biomarcadores para una cierta población enferma son diferentes, por lo general más altos, que en la población no enferma correspondiente. Para utilizar un biomarcador para tal clasificación, se establece un punto de corte  $c$  y se etiqueta a los individuos con valores de biomarcadores en un lado del punto de corte como enfermos y a aquellos con valores en el otro lado como no enfermos o saludables. La precisión de tal clasificación se puede determinar examinando la sensibilidad ( $Se$ ) y la especificidad ( $Sp$ ), donde  $Se$  y  $Sp$  son la probabilidad de identificar verdaderamente a individuos enfermos y no enfermos, respectivamente, en un cierto  $c$  (45).

La curva *Receiver Characteristics Operator* (ROC) se puede utilizar para evaluar la efectividad de un biomarcador en la determinación de una población enferma y no enferma. La curva ROC es una representación gráfica de ( $Se$ ) versus ( $1-Sp$ ) en todos los posibles valores de  $c$ . El índice de Youden ( $J$ ), es otra estadística resumida principal de la curva ROC utilizada en la interpretación y evaluación de un biomarcador, que define la máxima efectividad potencial de un biomarcador. El punto de corte que alcanza este máximo se llama punto de corte óptimo ( $c^*$ ) porque es el punto de corte que optimiza la capacidad diferenciadora del biomarcador cuando se da igual peso a la sensibilidad y la especificidad (45).

Hasta el momento se han identificado una serie de proteínas proinflamatorias características de la ERD. Se han dividido en dos grupos: en el primer grupo, los factores inflamatorios, se encuentra el factor de necrosis tumoral alfa, la IL-1, la IL-16, la IL-18, entre otras, y en el segundo grupo, de factores fibróticos, se encuentra el TGF- $\beta$ , la fibronectina, entre otros (32). Algunos de estos han sido descritos ya dentro del apartado de fisiopatología.

5.3.1 IL-33. La IL-33 fue identificada por primera vez en 1,999 en un modelo canino. En 2,003, fue descubierta en tejidos humanos, por su estructura fue clasificada como miembro de la familia de la IL-1. El gen humano de IL-33 está ubicado en el cromosoma 9p24.1, comprende 270 aminoácidos y la masa molecular relativa de las proteínas de longitud completa es de aproximadamente 30 kDa (46).

En humanos, la IL-33 se expresa de manera constante y amplia en diversos tejidos normales. Por ejemplo, se detecta su expresión constante en tejidos linfoides secundarios como los ganglios linfáticos y el apéndice, mientras que su expresión amplia se observa a lo largo del árbol vascular, incluyendo grandes y pequeños vasos sanguíneos de tejidos normales como el hígado, músculo esquelético, riñón y próstata, a excepción de la microcirculación del cerebro y glomérulos del riñón (46). Además, se han encontrado altos niveles de IL-33 en ciertos tejidos expuestos al ambiente externo, como la piel, las superficies mucosas y las glándulas gástricas del estómago, así como en las criptas tonsilares y glándulas salivales. También se ha reportado la acumulación de IL-33 en adenocarcinomas de riñón, estómago, hígado, páncreas, pulmón, mama y colon. Por otro lado, en los tejidos linfoides, la sinovia en la artritis reumatoide crónicamente inflamatoria y los intestinos en la enfermedad de Crohn se ha encontrado que la IL-33 está elevada. En general, estos resultados indican que la IL-33 se expresa ampliamente en tejidos humanos normales, tumorales y crónicamente inflamados (8).

En comparación con su expresión en tejidos, la expresión de ARNm de IL-33 es más restringida a nivel celular. Las únicas células de línea hematopoyética que exhiben bajos niveles de expresión de ARNm de IL-33 son los macrófagos y células dendríticas activados. Por otro lado, en ratones, se ha encontrado ARNm de IL-33 en células dendríticas en reposo y macrófagos activados. Las células musculares lisas humanas de varios tejidos, así como las células epiteliales que forman el bronquio o las vías respiratorias pequeñas, muestran expresión constitutiva de ARNm de IL-33. Además, se han confirmado niveles elevados de expresión de IL-33 en fibroblastos dérmicos activados, células musculares lisas bronquiales activadas y en reposo, células musculares lisas de la arteria pulmonar en reposo, células musculares lisas de la arteria coronaria en reposo y células epiteliales bronquiales. En general, se ha descrito que la IL-33 es una reguladora de la

inflamación y de la respuesta inmune innata y adaptativa. Ejerce también roles de homeostasis, reparación y remodelamiento tisular (8).

El receptor de la IL-33 es un complejo formado por una proteína accesoria del receptor de IL-1 y por supresión de tumorigenicidad 2 (ST2) (47). Este tiene dos isoformas, una transmembrana (ST2L) y una soluble (sST2). Cuando las células detectan señales inflamatorias, o en casos de daño tisular o necrosis, la IL-33 se libera rápidamente de la célula y se une al complejo receptor que posteriormente activa una respuesta de células Th2 mediante la activación de *myeloid differentiation primary response 88* (MyD88), la quinasa 1 asociada al receptor de IL-1 (IRAK1), IRAK4 y *tumor necrosis factor receptor (TNFR)-associated factor 6* (TRAF6). Esto conduce a la activación de vías de señalización, incluyendo el factor nuclear potenciador de la cadena ligera kappa de células B activadas (NF-κB), la cinasa regulada por señales extracelulares (ERK1/2), c-Jun N-terminal quinasa (JNK), y p38 cinasa activada por mitógenos (MAPK), lo que lleva finalmente a la producción de varios factores proinflamatorios (48). Se ha descrito el rol de la IL-33 en la fibrosis de múltiples órganos incluyendo la piel, el hígado, los pulmones, entre otros (8).

Se han realizado algunos estudios para dilucidar el papel de la IL-33 en la ERD. En un estudio publicado por Caner y colaboradores (49) se investigó si IL-33 puede ser utilizado para mostrar la etapa temprana de la lesión renal en pacientes diabéticos. Para lograr este objetivo, se incluyeron y evaluaron 42 pacientes con DM con función renal normal, 32 pacientes con DM+ microalbuminuria y 26 controles saludables en términos de niveles de IL-33. Los niveles de IL-33 fueron más altos en general en DM+ microalbuminuria, seguido de DM y controles. Las diferencias entre DM+ microalbuminuria y DM no fueron significativas; sin embargo, se observó una diferencia estadísticamente significativa para ambos grupos en comparación con los controles.

Más tarde, Shruthi y colaboradores (50) investigaron los niveles séricos de varias citocinas, incluyendo IL-33, en 125 sujetos con DM1, 96 de los cuales presentaron complicaciones microvasculares (en particular retinopatía y nefropatía) y 29 sin problemas concurrentes, así como en 76 controles. Todas las citocinas estudiadas, incluyendo IL-33, fueron más altas en los sujetos con DM1, pero sin mostrar diferencias entre los sujetos con y sin complicaciones microvasculares.

Samuelsson y colaboradores (51), en un estudio prospectivo de cohorte, intentaron investigar los niveles plasmáticos de sST2 y determinar si sST2 podría ser un predictor temprano confiable para complicaciones diabéticas (incluyendo nefropatía y retinopatía) en pacientes jóvenes (de 15 a 34 años) con DM. Para este estudio, se incluyeron 220 pacientes y, después de un período de seguimiento de 10 años, 112 de ellos desarrollaron complicaciones relacionadas con la diabetes, incluyendo

retinopatía (n = 91), nefropatía (n = 12) o ambas (n = 9). En el momento del diagnóstico, los niveles plasmáticos de sST2 fueron significativamente más altos en los pacientes que posteriormente desarrollaron nefropatía en comparación con los demás.

No está del todo claro aún el rol de la IL-33 como indicador de enfermedad renal por lo que estudios en el área son aún pertinentes.

5.3.2 IL-17. Las células T por tanto desempeñan un papel clave en la patogénesis de enfermedades inflamatorias. Las células T CD4+ naive se diferencian en múltiples linajes de células T helper (Th) bajo diferentes condiciones de estimulación, incluyendo Th1, Th2, Th9, Th17, T helper folicular (Tfh) y reguladoras (Treg), todas las cuales tienen efectores y funciones únicas. La familia de la IL-17 está conformada por seis citoquinas (de IL-17A a IL17F), de las cuales la IL17A y la IL17F son las formas predominantes (3,52). Las citoquinas de esta familia tienen una potente actividad proinflamatoria y son secretadas principalmente por células Th17, pero otras células como mastocitos, células dendríticas, macrófagos y neutrófilos también las pueden producir. Las acciones están mediadas por alguno de los cinco tipos de receptores para estas citoquinas, expresados en células del sistema inmune y también en células epiteliales o de tejido conectivo, entre otras (3,13). La IL-17A es la principal efectora de las células Th17. El papel central de las células Th17 y la IL-17A en la patogénesis de diversas enfermedades renales ha recibido atención, como la lesión renal aguda, la glomerulonefritis, la nefropatía diabética y el síndrome nefrótico. La diferenciación de las células Th17 está regulada por el factor de transcripción receptor huérfano gamma t (ROR $\gamma$ t) y el transductor de señales y activador de la transcripción 3 (STAT3). STAT3 desempeña un papel insustituible en la diferenciación de las células Th17. La eliminación de STAT3 en las células T afecta gravemente la expresión de ROR $\gamma$ t y la diferenciación de las células Th17. Además, la diferenciación de las células Th17 es impulsada por citocinas, como el TGF- $\beta$ , IL-6, IL-1 $\beta$  y IL-23 (3).

La evidencia muestra que IL-17A puede desempeñar un papel importante en la patogénesis de la ERD. Cuando se enfoca en la ERD humana y la IL-17A, hay evidencia de expresión paradójica. En comparación con los controles, se ha encontrado que la expresión de IL-17A está significativamente aumentada en biopsias renales de pacientes con ERD. Además, se ha informado que los niveles séricos de IL-17A son más altos en pacientes con ERD que en controles (10). Por el contrario, varios estudios clínicos han revelado niveles más bajos de IL-17A en suero de pacientes con ERD en comparación con controles. De manera similar, se han informado niveles más bajos de IL-17A tanto en plasma como en orina en pacientes con ERD avanzada. Además, se ha informado de una expresión paradójica de IL-17A en el suero de pacientes con diabetes o síndrome metabólico.

Interesantemente, en pacientes con ERD, las células Th17 están presentes en todas las partes del tejido renal temprano de la ERD, mientras que están restringidas al área de glomerulosclerosis en la ERD en etapa tardía. Esta restricción de las células Th17 puede limitar la secreción de IL-17A en la sangre periférica. Además, aunque la IL-17A es producida principalmente por células Th17, también es producida por otras células, como células T *natural killer*, neutrófilos, macrófagos, mastocitos, células plasmáticas y células dendríticas, que actúan de manera sinérgica en la ERD. No es razonable especular simplemente que la expresión de IL-17A disminuye con la progresión de la nefropatía en la ERD humana porque se ha informado de la expresión paradójica de IL-17A en pacientes diabéticos sin nefropatía (53,54).

El papel de la IL-17 en procesos patológicos como la psoriasis, la artritis reumatoide, esclerosis múltiple y diabetes ha sido bien reconocido (13). Se ha descrito que los pacientes con retinopatía diabética presentan niveles de IL-17 más altos comparados con los de sujetos sanos (3). La literatura actual sobre el rol de la IL-17 en la ERD es discordante y se describe que la IL-17 puede generar efectos paradójicos (53). Muchos estudios han descrito a IL-17A como un objetivo terapéutico para ERD, pero los resultados son controversiales. El bloqueo de IL-17A mejora la disfunción renal y la progresión de la lesión renal en un modelo de ERD. En un estudio, la eliminación de IL-17A alivió las respuestas inflamatorias renales y redujo la fibrosis intersticial en ratones con ERD. En el mismo estudio, la inyección intraperitoneal con un anticuerpo monoclonal contra IL-17A redujo la proteína urinaria y la patología, como la hipertrofia glomerular, la proliferación celular, la expansión mesangial y la deposición de colágeno intersticial. En contraste, Mohamed y colaboradores encontraron que la administración de IL-17A trata, previene y revierte efectivamente el ERD y la fibrosis renal. Además, la eliminación de IL-17A aumenta el daño renal y la fibrosis intersticial en ratones con ERD. Estos resultados paradójicos son sorprendentes. Se ha informado que la discrepancia en el papel de IL-17A en ERD puede deberse a la falta de traducibilidad a la clínica en modelos animales de ERD. Otra posible explicación es que la ausencia de IL-17A puede ser compensada por otros factores proinflamatorios de las células Th17. Chong y colaboradores encontraron que la pérdida de IL-17A en las células Th17 no redujo su patogenicidad, sino que aumentó la expresión de otras citocinas Th17, como el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) y IL-17F. La unión de IL-17A a los receptores en las células Th17 conduce a la activación del NF- $\kappa$ B y la producción de IL-24, lo que mantiene el programa de citocinas Th17 y su inflamación resultante en un ciclo de retroalimentación negativa, explicando así el efecto terapéutico decepcionante de inhibir la expresión de IL-17A en ERD. Se ha informado del papel paradójico de IL-17A en otras nefropatías experimentales. En ratones con obstrucción unilateral del uréter (UUO), la deficiencia de IL-17A alivia el desarrollo de la fibrosis y la inflamación renal. Sin



embargo, Sun y colaboradores encontraron que IL-17A actúa como un factor inhibitorio en la activación de fibroblastos renales y la síntesis de matriz extracelular, y la eliminación de IL-17A induce una fibrosis renal más grave en ratones UUO. En un modelo con lesión renal aguda, la neutralización o eliminación de IL-17A no afectó la fibrosis y la inflamación renal, y en un modelo de hipertensión, la eliminación de IL-17A exacerba la lesión renal. En conjunto, una cantidad creciente de datos respalda la teoría de que IL-17A protege contra ERD.

## 6. DISEÑO METODOLÓGICO

### 6.1 TIPO DE ESTUDIO

Estudio con enfoque cuantitativo, observacional, analítico, tipo transversal, ambispectivo - retrospectivo en cuanto a la recolección de datos de la historia clínica y prospectivo en cuanto a la medición de IL-17 e IL-33 en plasma y orina -, unicéntrico.

### 6.2 LUGAR

HUHMP. Es un centro de tercer nivel de atención de la capital del departamento del Huila. Centro de referencia para el sur colombiano.

### 6.3 POBLACIÓN

Pacientes de la consulta externa de endocrinología del HUHMP.

### 6.4 MUESTRA

Se realizó un muestreo no probabilístico por conveniencia. Se invitó a participar a los pacientes con DM2 de la consulta externa de endocrinología del HUHMP, se invitó a participar también a pacientes sin DM2. Los pacientes fueron divididos en grupos: los “ERD”, fueron definidos por la presencia de diagnóstico de DM2 y alguno de los dos criterios para ERD: tasa de filtración glomerular estimada  $<60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> o relación albuminuria/creatinuria (en adelante microalbuminuria)  $\geq 30$  mg/g. Los demás pacientes con DM2 que no cumplieron criterios para diagnóstico de ERD fueron asignados al grupo “sin ERD”. Los participantes que no tenían diagnóstico de DM2 fueron asignados al grupo “sin DM2”. Se incluyeron todos los pacientes que firmaron el consentimiento informado y se les tomo muestra de sangre y de orina. Se excluyeron los pacientes de los cuales no se pudo tener acceso a la historia clínica o las muestras fueron mal rotuladas.

### 6.5 ESTRATEGIAS PARA CONTROLAR VARIABLES DE CONFUSIÓN

Se hizo análisis estratificado por las variables que se consideró podrían ser variables de confusión.

### 6.6 TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE LOS DATOS

Los datos fueron obtenidos de la historia clínica de los pacientes del HUHMP que aceptaron participar en el estudio y firmaron el consentimiento informado como constancia.

## 6.7 PACIENTES Y MUESTRAS

Se incluyeron los pacientes los pacientes que se reclutaron en una ventana de 2 años. A los pacientes que voluntariamente accedieron a colaborar con el estudio se les explicó en qué consistía la investigación y se aclararon dudas. Fueron redirigidos a las instalaciones del HUHMP para toma de muestra de sangre, por personal calificado, través de una venopunción, la cual consiste en una extracción de 4-6ml de sangre venosa, la técnica incluye la limpieza de área con un antiséptico, la posterior colocación de una banda elástica alrededor de la parte superior del brazo con el fin de aplicar presión en la zona, la introducción de una aguja en la vena seleccionada (generalmente localizada en la zona antero cubital del brazo de preferencia del paciente o dorso de la mano), seguido a esto se recoge la muestra en tubos con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA, (Greiner bio-one North America Inc., Ref 454021H, 4238 Capital Drive, Monroe, NC 28110, USA)). También se recolectaba la muestra de orina en los frascos recomendados para tal fin. Las muestras fueron almacenadas en tubos y se centrifugaron a 300 x g, para luego recoger el sobrenadante y almacenarse a -70 °C hasta el momento de la medición de IL 17 e IL-33 en el Laboratorio de Infección e Inmunidad de la Facultad de Salud de la Universidad Surcolombiana.

## 6.8 HISTORIA CLÍNICA

Se recolectó información de las historias clínicas registradas en el sistema Índigo del HUHMP. Se extrajeron datos de las variables sociodemográficas: edad, sexo, también información de variables clínicas: peso, talla, antecedentes patológicos, tratamiento farmacológico previo. Se recolectaron también datos sobre resultados de laboratorios registrados en la historia clínica: glucosa plasmática en ayunas (en adelante glucemia), colesterol sérico, triglicéridos séricos (TAG), colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL), colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL), creatinina sérica, hemoglobina glicada (HbA1c) y microalbuminuria. A partir de la creatinina sérica y el sexo, se calculó la tasa de filtración glomerular utilizando la ecuación establecida por la National Kidney Fundation (CKD-EPI 2021).

## 6.9 MEDICIÓN DE IL-17 E IL-33

Para la detección de IL-17 e IL-33 en plasma y orina por ensayo de inmunoabsorción ligado a enzima (ELISA, por su sigla en inglés) se emplearon Kit de ELISA (R&D Human IL-17 DuoSet ELISA, Cat: DYDY317 y R&D Human IL-33 DuoSet ELISA Cat: 3625B, McKinley Place NE, Minneapolis, MN 55413, USA), comercialmente disponibles, siguiendo las recomendaciones del fabricante. En placas de 96 pozos se adicionaron 100 µl de la muestra de plasma/orina en duplicado (puro y diluido al medio en la solución diluyente (PBS+BSA 1%). Para los experimentos de IL-17 se usó como anticuerpo de captura un anti-IL-17-humana de ratón y como anticuerpo

de detección se usó un anti-IL-17-humana biotinilado de cabra y, para los experimentos de IL-33 se utilizó como anticuerpo de captura un anti-IL-33-humana de cabra y como anticuerpo de detección se utilizó un anti-IL-33-humana biotinilado de conejo. Como sistema de revelado se utilizó una solución substrato que mezcla peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) y Tetrametilbencidina (TMB) en proporción 1:1, la cual se dejó actuar a temperatura ambiente, hasta que la intensidad de color de la dilución final de la curva estándar fuera dos veces la intensidad del control negativo (solución diluyente). Se detuvo la reacción con ácido sulfúrico con concentración 2 N y finalmente la placa fue leída en espectrofotómetro Multiskan FC (Thermo) a 450 nm. A los resultados de densidades ópticas se restó el promedio del blanco de cada experimento. La concentraciones de IL-17 e IL-33 fueron calculadas a partir de la interpolación de a una la curva estándar con modelo de hipérbola, con 6-8 puntos de referencia incluyendo el blanco, empleando para ello el software GraphPad Prism 9.5.0 (GraphPad Prism, La Jolla, CA). El límite de detección del kit de la IL-17 era de 15.6 pg/mL y del kit de la IL-33 de 23.4 pg/mL. Para poder interpolar valores de densidades ópticas menores a los correspondientes a los límites de detección mencionados, se incluyó en las curvas estándar el valor de los blancos de cada experimento, lo que corresponde a 0. Se incluyeron todos los experimentos, donde la variabilidad entre duplicados fue <10% y el r<sup>2</sup> de las curvas estándar fue >99% (Anexo 5). Los valores interpolados que estuvieron entre 0 y 0.05 pg/mL se muestran como <0.05.

#### 6.10 INSTRUMENTO PARA LA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Los datos de los pacientes se consignaron directamente en la base de datos.

#### 6.11 CODIFICACIÓN Y TABULACIÓN

Los datos obtenidos de los pacientes a partir de las historias clínicas y niveles de IL-17 e IL-33 en plasma y orina medidos por ELISA fueron registrados en una base de datos en Microsoft® Excel® para Office 365 MSO versión 16.0.10730.202064 32 bits (Microsoft Headquarters One Microsoft Way Redmond, WA 98052).

#### 6.12 FUENTES DE INFORMACIÓN

Las historias clínicas representan una fuente de información secundaria. Los niveles de IL-17 e IL-33 medidos en los experimentos fueron obtenidos de una fuente primaria de información.

#### 6.13 MÉTODOS DE ANÁLISIS

Los datos obtenidos de los pacientes a partir de las historias clínicas y niveles de IL-17 e IL-33 en plasma y orina medidos por ELISA fueron registrados en una base

de datos en Microsoft® Excel® para Office 365 MSO versión 16.0.10730.202064 32 bits (Microsoft Headquarters One Microsoft Way Redmond, WA 98052) y posteriormente analizados con el software estadístico GraphPad Prism versión 9.5.0 (GraphPad Software 2365 Northside Dr. Suite 560 San Diego, CA 92108). Se realizó prueba de normalidad de Kolmogórov-Smirnov. Los datos son expresados como mediana (Mínimo-Máximo) para las variables continuas y, como frecuencia y proporciones para las variables categóricas. Las diferencias entre 2 grupos, para las variables cuantitativas, fueron analizadas usando la prueba U de Mann-Whitney (MW) para las variables con distribución no normal. Para la comparación entre más de 2 grupos se usó la prueba de Kruskal-Wallis (KW), para las variables con distribución no normal. Si la prueba de KW mostraba diferencias significativas estadísticamente, se aplicó la prueba de Dunn para comparaciones múltiples entre las posibles parejas. Para las variables categóricas se usaron las pruebas de Chi cuadrado o test exacto de Fisher según fue pertinente. Por análisis Receiver Operating Characteristics (ROC) y cálculo del índice de Youden se identificó el punto de corte óptimo para distinguir entre los grupos ERD y sin ERD mediante los niveles de IL-33 en plasma. De la curva ROC, se expresa el área bajo la curva (AUC) (CI). Las variables con missing data >30% fueron excluidas del análisis. Un valor de  $p < 0.05$  fue considerado estadísticamente significativo.

#### 6.14 CONSIDERACIONES ÉTICAS

Para el desarrollo de este trabajo de investigación, con el fin de que se preservaran y se garantizaran todos los derechos de los sujetos a ser estudiados de manera que no se viera vulnerada su dignidad ni cualquier otro aspecto de su condición de seres humanos, se tuvieron en cuenta los siguientes principios:

6.14.1 Código de Nüremberg. A cada participante se le explicó el trabajo de investigación y se le invitó a leer y firmar, de manera completamente autónoma, un consentimiento informado una vez hubiera entendido de que constaba el trabajo y se hubieran resuelto todas las dudas que surgieron; en cualquier punto de la investigación cada participante podía retirarse por las razones que fueran, independiente del motivo no habría represalias de ningún tipo.

6.14.2 Declaración del Helsinki. El bienestar de la persona que participa en la investigación debe tener siempre primacía sobre todos los otros intereses; se propendió por proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participaron en esta investigación; el proyecto de investigación no fue ejecutado hasta no ser aprobado por el comité de ética pertinente; el investigador principal y los coinvestigadores estaban debidamente capacitados para realizar una investigación de este tipo.

6.14.3 Informe de Belmont. La selección de sujetos fue por conveniencia. Todos los sujetos elegibles fueron invitados a participar, además, todos quienes aceptaron participar en el estudio fueron tratados por igual y de la mejor manera posible, de forma que se sintieran reconocidos como personas y cómodos al participar en la investigación; el bien que puede resultar de la investigación supera con creces el riesgo de algún evento adverso que resulte en mal para el paciente, dentro de este bien se resalta la contribución al saber científico general en el campo.

6.14.4 Resolución 8430 de 1993. Como figura en el artículo 5 del capítulo I del título II, con respecto a los participantes, fue prioridad el respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y su bienestar; la investigación fue realizada teniendo en cuenta estándares de investigación internacionales; es necesario tener en cuenta que el conocimiento buscado no se puede obtener de otra manera; la investigación fue realizada por personal capacitado; los datos de identificación y demás datos solicitados se mantendrán con estricta confidencialidad; una vez terminada la investigación será destruida y eliminada toda información de carácter personal que figure en las bases de datos, de manera que la información que quede en las bases de datos sea totalmente anónima

6.14.5 Riesgo. Según la resolución 8430 de 1993, artículo 11, los estudios, según el riesgo se clasifican en: Investigación sin riesgo, los estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio; Investigación con riesgo mínimo, los estudios prospectivos que emplean el registro de datos a través de procedimientos comunes consistentes en: exámenes físicos o psicológicos de diagnóstico o tratamientos rutinarios, dentro de los cuales se incluye la extracción de sangre venosa y la prueba de punción cutánea; y en Investigaciones con riesgo mayor que el mínimo, aquellas investigaciones en que las probabilidades de afectar al sujeto son significativas.

El presente estudio se consideró de riesgo mínimo para los sujetos participantes, pues no se intervino de ninguna manera las variables fisiológicas de los pacientes de manera importante.

6.14.6 Confidencialidad. En este tipo de estudio, la privacidad del participante es el punto sensible al manejo ético. Por esto, se estableció un compromiso de proteger la privacidad de los participantes, además de garantizar confidencialidad de los datos que fueron recolectados en la realización del estudio. En la publicación de los resultados, los datos serán presentados de manera que se asegure el anonimato de a quien estos pertenecen.

6.14.7 Alcance. Los resultados de la investigación serán punto de referencia sobre los pacientes de la consulta externa del HUHMP. Al no haberse realizado una muestra representativa, los resultados no son generalizables a toda la población. Los resultados de la investigación beneficiarán a la comunidad científica general, de carácter nacional como internacional, pues este es el primer estudio de este carácter en la región y su conocimiento actual es nulo.

El desarrollo y posterior publicación del proyecto permitirá la promoción del conocimiento, genera habilidad o destrezas en la búsqueda y síntesis de la información, constituye una referencia profesional y por lo tanto hace parte de la carta de presentación del investigador o los investigadores. El publicar brinda a la Universidad Surcolombiana y al Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo visibilidad nacional e internacional, permite abrir las puertas a la interacción entre grupos de investigación, permite aportar a la acreditación institucional, le da prestigio, mayores recursos, le brinda nuevo conocimiento para el mejoramiento de la calidad en la práctica profesional y para intervenir en la salud de la población.

6.14.8 Impacto. A mediano y largo plazo, se espera que con los resultados de la investigación se formulen nuevos estudios con el fin de ampliar el conocimiento sobre la ERD. El presente estudio fomenta la colaboración entre las ciencias básicas y clínicas de la universidad Surcolombiana para el desarrollo de trabajos de investigación.

6.14.9 Costo/beneficio. Ni los participantes ni el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo incurrieron en gastos para el desarrollo del trabajo de investigación.

Beneficio para el participante: No hay un beneficio directo para los pacientes que participaron en el estudio. Tendrán la satisfacción de contribuir con la construcción de nuevo conocimiento.

Beneficio para los investigadores: Adquirirán experiencia en la elaboración de proyectos de investigación y con su publicación. Además, el desarrollo de este trabajo se realiza como requisito para optar por el título de ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA, de la Universidad Surcolombiana.

Beneficio para la institución: El presente proyecto representa una nueva oportunidad para integrar los departamentos de ciencias básicas y de ciencias clínicas, estimulando la realización de proyectos de investigación de forma conjunta.

Con base en lo expuesto, la relación riesgo/beneficio del proyecto de investigación es claramente favorable.

6.14.10 Conflictos de interés. Los investigadores no poseen conflictos de interés para desarrollar el proyecto.

6.14.11 Fuentes de financiación. los Kits de ELISA utilizados durante la investigación fueron financiados por las Sociedad Colombiana de Endocrinología. Los demás costos fueron autofinanciados.

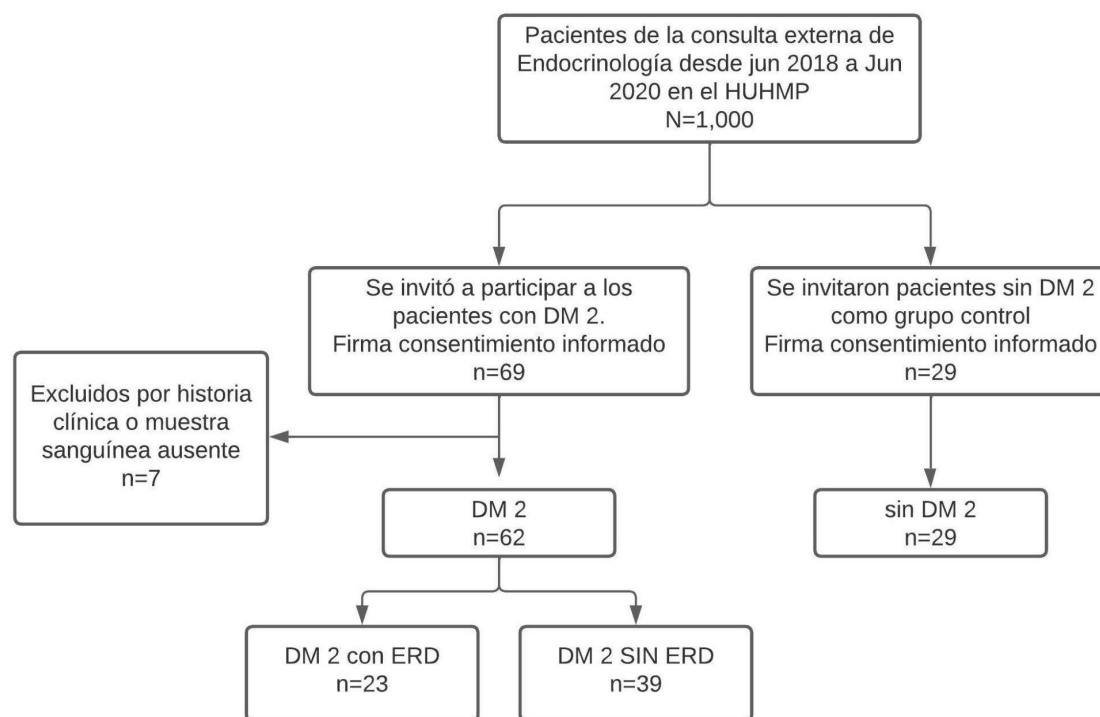
El estudio fue aprobado según acta 010-003 del 16 de octubre de 2018 por el Comité de Ética Bioética e Investigación del HUHMP



## 7. ANÁLISIS DE RESULTADOS

Desde junio de 2018 a junio de 2020 se invitaron a los pacientes de la consulta de endocrinología del HUHMP a participar en el estudio (N=1,000). Durante el periodo de reclutamiento, 69 pacientes con DM2 aceptaron participar y 29 pacientes sin DM2. Todos los participantes firmaron el formato de consentimiento informado. De los pacientes con DM2, se excluyeron 7 por imposibilidad de acceder a la historia clínica por motivos técnicos o por pérdida en las muestras de sangre y orina. Se incluyeron finalmente 62 pacientes con DM2 los cuales se clasificaron en pacientes con ERD (n=23) y sin ERD (n=39) (Figura 1).

Figura 1. Flujograma del estudio



HUHMP, Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo. DM2, diabetes mellitus tipo 2. ERD, ERD.

### 7.1 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS

En la Tabla 1 se encuentran las características sociodemográficas de los participantes. En el grupo sin DM2 había mayor proporción de participantes femeninas que en los grupos de pacientes con DM2

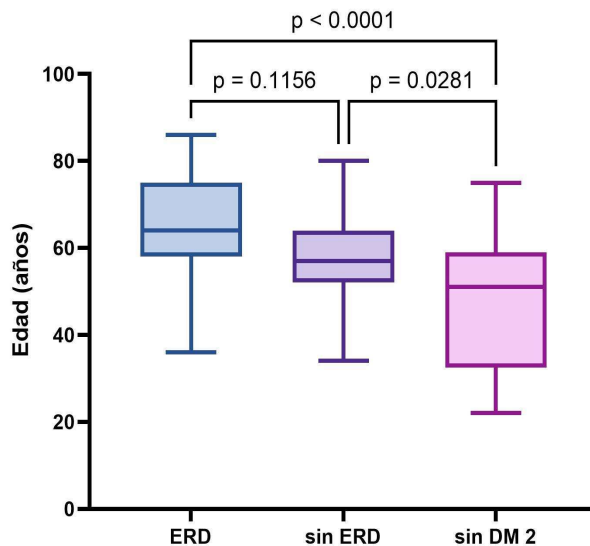
Tabla 1. Características sociodemográficas

Variable	DM2, n = 62				sin DM2, n = 29		p
	ERD, n = 23		sin ERD, n= 39				
Género, Femenino <sup>o</sup>	14	60.87	23	58.97	28	96.55	0.0014*
Edad, años†	64	36-86	57	34-80	51	22-75	0.0001*
Peso, Kg†	68	51-112	75	45-122	69	41-107	0.4959
Talla, Cm†	158	143-173	159	148-180	157	152-163	0.4695
IMC, Kg/m <sup>2</sup> †	27.27	19.68-45.2	27.94	20-42.6	31.4	23.2-40.2	0.2501

<sup>o</sup>se expresan: frecuencia, porcentaje; el valor de p corresponde a la prueba de Chi cuadrado. † se expresan: Mediana, Mínimo-Máximo; el valor de p corresponde a la prueba de Kruskal-Wallis. DM2, diabetes mellitus tipo 2. ERD, ERD. IMC, índice de masa corporal.

La edad de los pacientes con y sin ERD fue mayor que la edad de los pacientes sin DM2 (Figura 2). No se encontraron diferencias entre la edad de los pacientes con ERD y sin ERD.

Figura 2. Diferencias de edad entre los grupos



DM2, diabetes mellitus tipo 2. ERD, ERD. Los valores de p corresponden a la prueba de comparaciones múltiples de Dunn.

## 7.2 COMORBILIDADES

En la Tabla 2 se encuentra la información sobre las comorbilidades de los participantes. No se encontraron diferencias entre los grupos de ERD y sin ERD, excepto en cuanto a la frecuencia de insuficiencia cardiaca congestiva que fue mayor en el grupo de ERD. La variable de tiempo desde el diagnóstico de diabetes fue excluida del análisis por su alto *missing data*.

Tabla 2. Comorbilidades

Comorbilidad°	DM2, n = 62				sin DM2, n = 29		p
	ERD, n = 23		sin ERD, n= 39				
HTA	14	60.87	25	64.10	1	6.67	>0.9999
ECV	2	8.7	4	10.26	0	0	>0.9999
ICC	4	17.39	0	0.00	0	0	0.0159*
EPOC	2	8.7	0	0.00	0	0	0.1338
Gota	0	0	1	2.56	0	0	>0.9999
Osteoporosis	1	4.35	4	10.26	0	0	0.6427
Hipotiroidismo	6	26.09	10	25.64	1	6.67	>0.9999
Hipertiroidismo	1	4.35	4	10.26	2	13.33	0.6427

°se expresan: frecuencia, porcentaje. DM2, diabetes mellitus tipo 2. ERD, ERD. IMC, índice de masa corporal. HTA, hipertensión. ERC, enfermedad renal crónica. ECV, enfermedad cerebrovascular. ICC, insuficiencia cardiaca congestiva. EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica. El valor de p corresponde a la prueba exacta de Fisher. Las comparaciones se realizaron entre ERD y sin ERD.

## 7.3 CARACTERÍSTICAS PARACLÍNICAS

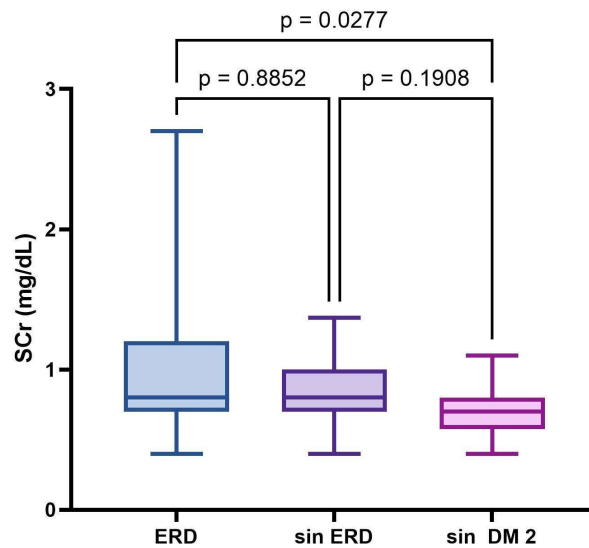
Las características de los hallazgos de laboratorio de los grupos se muestran en la Tabla 3. Se encontraron diferencias significativas entre los niveles de glucemia del grupo sin DM2 comparado con los pacientes con y sin ERD. Otras diferencias identificadas fueron un menor valor de creatinina sérica de los pacientes sin DM2 comparados con el grupo con ERD (Figura 3) y niveles de albuminuria menores en los pacientes sin ERD comparados con los niveles de quienes tienen ERD. Solo cinco de los pacientes ERD fueron clasificados así por su TFG, los demás se asignaron a este grupo por su nivel de microalbuminuria.

Tabla 3. Características paraclínicas

Paraclínico°	DM2, n = 62				sin DM2, n = 29		p
	ERD, n = 23		sin ERD, n= 39				
COLT, mg/dL	170	116-299	195	106-283	180	135-322	0.2551
TAG, mg/dL	154	103-625	157	57-485	134	66-444	0.3689
LDL, mg/dL	82	33.8-219	105	43-176	111	61-197	0.2327
HDL, mg/dL	38	27-60	40	29-93	49	25-68	0.0946
Glicemia, mg/dL	140	88-355	147	88-437	90	69-111	<0.0001*
HBA1c, %	8.2	6-12.3	8.4	5.8-15	N.A.		0.6297°°
SCr, mg/dL	0.8	0.4-2.7	0.8	0.4-1.37	0.7	0.4-1.1	0.0319*
MiAlb, mg/g	61	8.2-434	4.8	0-18	N.A.		<0.0001* °°
TFG, <sup>1.73</sup> m <sup>2</sup> /mL/min	93.4	24-123	103	66-122	104	58-126	0.1065

°se expresan: Mediana, Mínimo-Máximo. DM2, diabetes mellitus tipo 2. ERD, ERD. COLT, colesterol total. TAG, triglicéridos. LDL, colesterol de baja densidad. HDL, colesterol de alta densidad. HBA1c, hemoglobina glicada. SCr, creatinina en plasma. MiAlb, microalbuminuria. TFG, tasa de filtración glomerular calculada por CKD-EPI 2021. El valor de p corresponde a la prueba de Kruskal-Wallis; °° el valor de p corresponde a la prueba U de Mann-Whitney.

Figura 3. Diferencias de niveles de creatinina sérica (SCr) entre los grupos



DM2, diabetes mellitus tipo 2. ERD, ERD. Los valores de p corresponden a la prueba de comparaciones múltiples de Dunn.

#### 7.4 MEDICAMENTOS

En la Tabla 4 se muestra la frecuencia de consumo de medicamentos como tratamiento para enfermedades cardiovasculares en los pacientes con DM2 con y sin ERD. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a ninguno de estos medicamentos.

Tabla 4. Medicamentos

Medicamento°	DM2, n = 62				p
	ERD, n = 23		sin ERD, n= 39		
Insulina basal	16	69.57	22	56.41	0.4195
Insulina prandial	5	21.74	15	38.46	0.2613
Metformina	13	56.52	18	46.15	0.5996
iDPP4	2	8.7	4	10.26	>0.9999
aGLP-1	5	21.74	2	5.13	0.0905
iSGLT-2	2	8.7	6	15.38	0.6984
ASA	10	43.48	17	43.59	>0.9999
Estatina	11	47.83	20	51.28	>0.9999
IECA/ARA2	11	47.83	25	64.10	0.2878
Calcio-antagonista	6	26.09	7	17.95	0.525
Diuréticos	1	4.35	2	5.13	>0.9999

°se expresa: frecuencia y porcentaje. DM2, diabetes mellitus tipo 2. ERD, ERD. iDPP4, inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4. aGLP-1, agonista del péptido similar a la insulina-1. iSGLT-2, inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa-2. ASA, ácido acetil salicílico. IECA, inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina. ARA2, antagonista del receptor de angiotensina-2. El valor de p corresponde a la prueba exacta de Fisher.

## 7.5 NIVELES DE INTERLEUQUINAS EN PLASMA Y ORINA.

La Tabla 5 muestra los valores de los niveles de IL-17 y 33 en plasma y orina. También se muestra el número de pacientes que tuvieron niveles detectables de cada IL en plasma y orina. No se encontró ninguna diferencia respecto a los niveles de IL-17 en plasma ni en la frecuencia de pacientes con niveles detectables (Figura 5, A y B). Sobre los niveles de IL-17 en orina, se encontró una diferencia significativa en los niveles, siendo mayores los niveles tanto de los pacientes ERD y sin ERD comparados con los valores de los pacientes sin DM2 (Figura 5, C); no hubo diferencias en cuanto al número de pacientes con niveles detectables de IL-17 en orina entre los grupos (Figura 5, D). Adicionalmente, se encontró que los pacientes con macroalbuminuria, presentaban menores niveles en orina de IL-17 comparados

con los pacientes con microalbuminuria ( $p=0.0316$ ), pero sin diferencias al compararlos con los niveles de pacientes sin DM2 ( $p=0.6151$ ). Los niveles de IL-33 en plasma fueron diferentes en magnitud y en frecuencia de detección: fueron menores en los pacientes ERD comparados con los pacientes sin ERD, y muestran una tendencia a ser también menores comparados con los de pacientes sin DM2 (Figura 5, E); la proporción de pacientes con niveles detectables fue mayor en los pacientes sin ERD ( $p=0.0009$ , Odds ratio: 0.1376, intervalo de confianza 95%: 0.0428-0.4236) y sin DM2 comparados con los ERD (Figura 5, F). En los pacientes ERD se encontró asociación entre tener niveles detectables de IL-33 en plasma y TFG $<60$   $1.73$   $m^2/mL/min$  ( $p=0.0329$ ). No se encontró asociación entre niveles detectables de IL-33 en plasma y presencia de falla cardiaca como comorbilidad ( $p=0.1028$ ), ni los niveles que se detectaron de aquellos con falla cardiaca fueron diferentes ( $p=0.2501$ ). Por último, respecto a los niveles de IL-33 en orina, no se encontró diferencia entre la magnitud de los niveles detectables, ni en la frecuencia de pacientes con niveles detectables (Figura 5, G y H). Al separar ERD según el estadio de ERC avanzada y ERC no avanzada ( $p>0.05$ ).

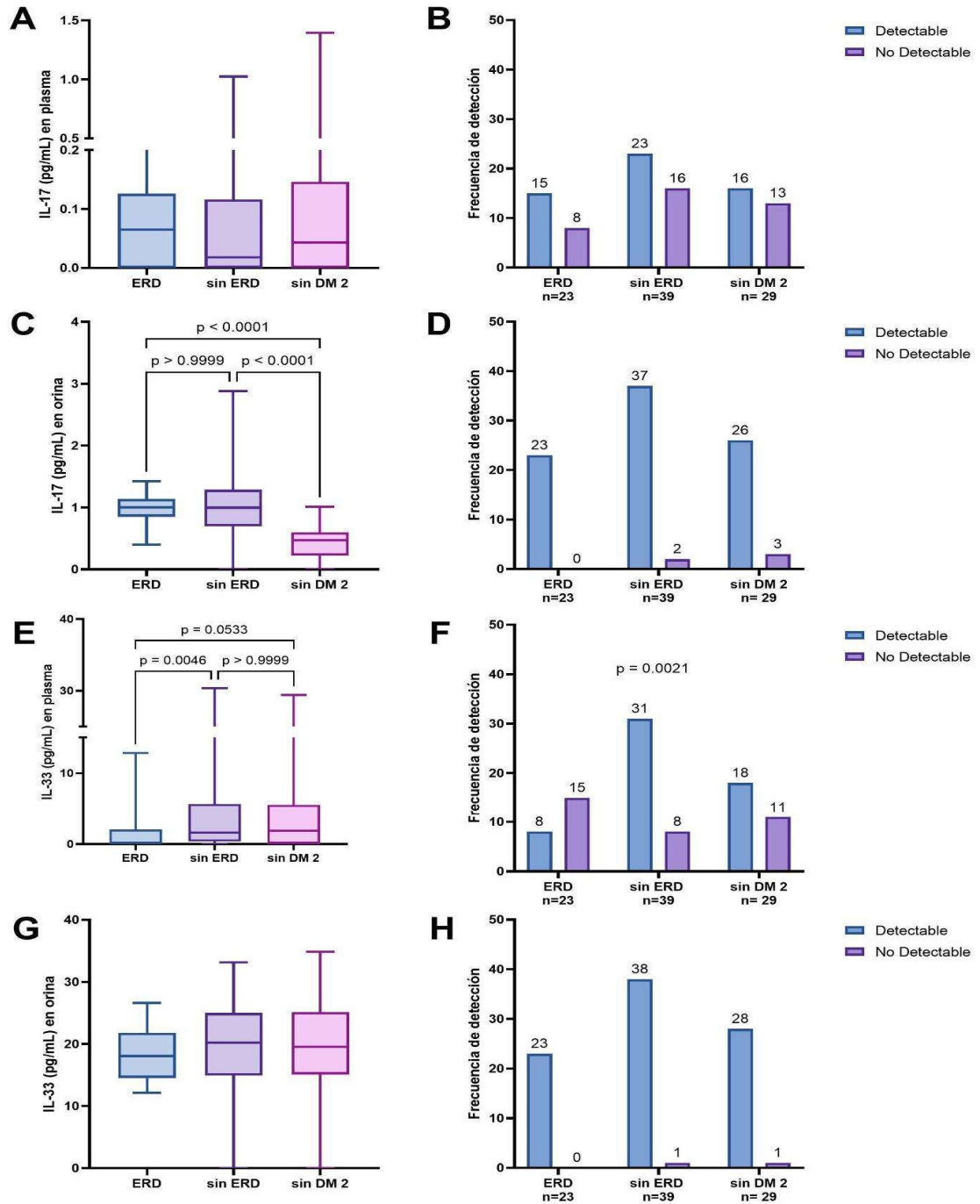
Tabla 5. Niveles de interleuquinas 17 y 33 en plasma y orina

Interleuquinas		DM2, n = 62				sin DM2, n = 29		p
		ERD, n = 23		sin ERD, n= 39				
IL-17 (pg/mL) en plasma	Me, Mín- Máx	0.06	<0.05- 0.22	<0.05	<0.05- 1.02	<0.05	<0.05- 1.39	0.9343
	n, %¶	15	65.22	23	58.97	16	55.17	0.7633
IL-17 (pg/mL) en orina	Me, Mín- Máx	1	0.39-1.42	1.00	<0.05- 2.88	0.47	<0.05- 1.01	<0.0001*
	n, %¶	23	100	37	94.87	26	89.65	0.2643
IL-33 (pg/mL) en plasma	Me, Mín- Máx	<0.05	<0.05- 12.83	1.59	<0.05- 30.36	1.85	<0.05- 29.43	0.0055*
	n, %¶	8	34.78	31	79.48	18	62.07	0.0021*
IL-33 (pg/mL) en orina	Me, Mín- Máx	18.07	12.16- 26.63	20.21	<0.05- 33.15	19.54	<0.05- 34.87	0.3060
	n, %¶	23	100	38	97.41	28	96.55	0.6865

IL, interleuquina. DM2, diabetes mellitus tipo 2. ERD, ERD. Me, Mediana. Mín-Máx, mínimo-máximo. ¶ pacientes con niveles detectables. \* El valor de p corresponde a la prueba de Kruskal-Wallis. ¶ El valor de p corresponde a la prueba de Chi cuadrado.



Figura 4. Frecuencias de detección y niveles de interleuquinas 17 y 33 en plasma y orina.

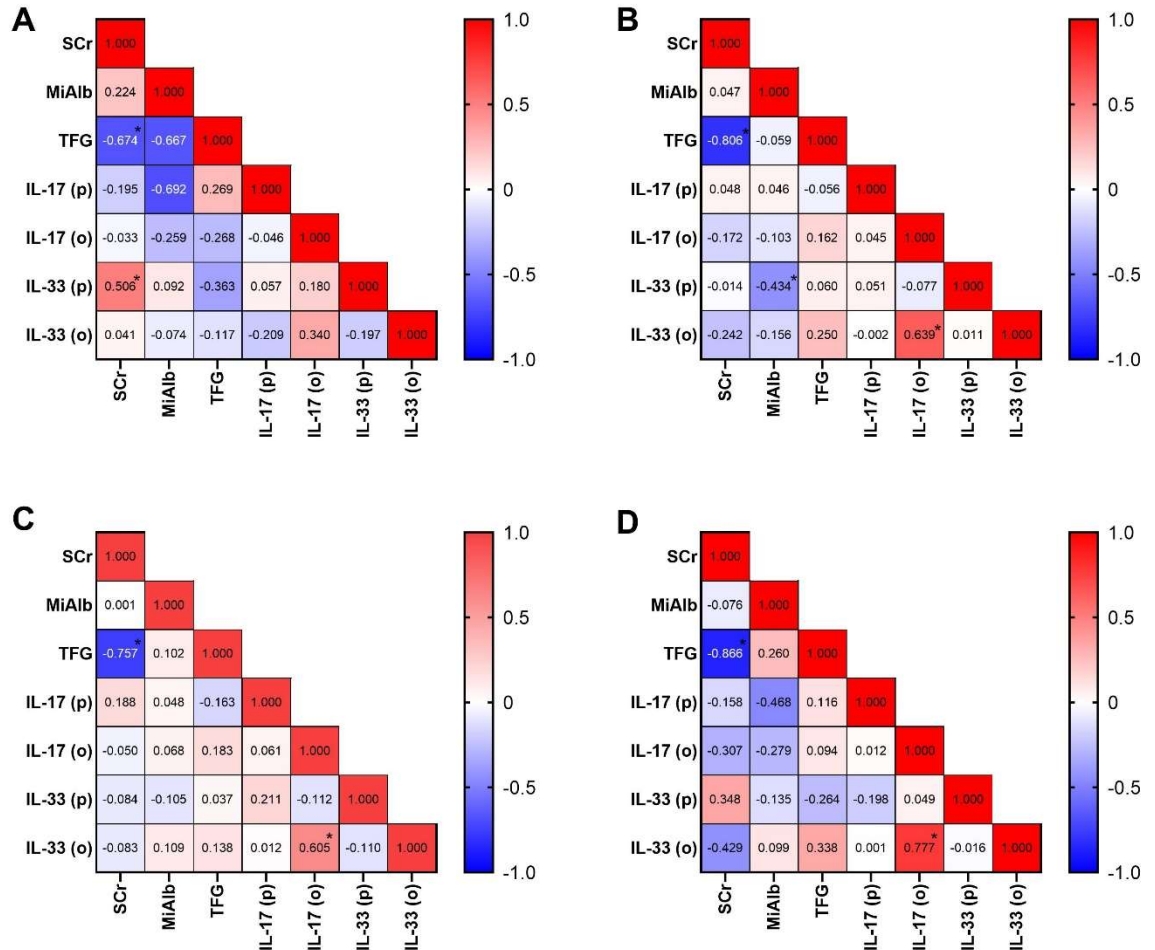


IL, interleuquina. DM2, diabetes mellitus tipo 2. ERD, ERD. A y B, IL-17 en plasma. C y D, IL-17 en orina. E y F, IL-33 en plasma. G y H, IL-33 en orina. Los valores de p en los diagramas de cajas y bigotes corresponden a la prueba de comparaciones múltiples de Dunn en las comparaciones donde se encontraron diferencias en la prueba de Kruskal-Wallis. En los histogramas, los valores de p corresponden a la prueba de chi cuadrado. Solo se muestran los resultados de las pruebas de hipótesis en las que se encontraron diferencias significativas.

## 7.6 CORRELACIÓN

Se evaluó la correlación mediante la rho de Spearman en los grupos de sin DM2 (Figura 6, A), todos los pacientes con DM2 (Figura 6, B), y divididos en ERD (Figura 6, C) y sin ERD (Figura 6, D). En los pacientes sin DM2, se encontró una correlación positiva entre los niveles de creatinina sérica y los niveles de IL-33 en plasma. En los pacientes con DM2 se encontró una correlación negativa entre los niveles de microalbuminuria y los niveles de IL-33 en plasma, además, se encontró una correlación positiva entre los niveles en orina de IL-17 e IL-33. Cuando se analizaron por separado los pacientes sin ERD y ERD, se encontró que la correlación positiva entre los niveles en orina de IL-17 e IL-33 era mayor en este último grupo. En todos los grupos se encontró correlación negativa entre los niveles de creatinina sérica y la tasa de filtración glomerular, siendo mayor la correlación en pacientes con DM2 y dentro de este grupo, en los pacientes ERD. No hubo correlación entre la microalbuminuria y los niveles de IL-17 o IL-33.

Figura 5. Matriz de correlaciones entre marcadores de función renal e interleuquinas 17 y 33 en plasma y orina



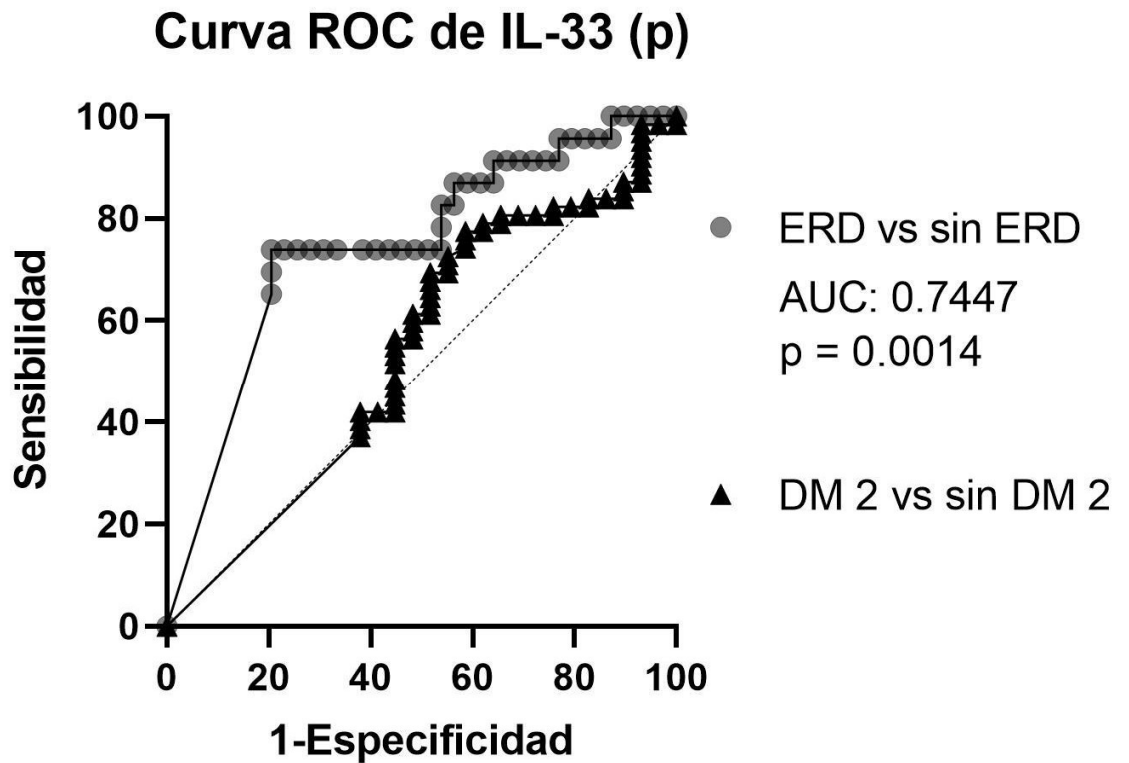
Se muestra el valor de rho de Spearman. \*  $p < 0.05$ . DM2, diabetes mellitus tipo 2. ERD, ERD. IL, interleuquina. (p), en muestra de plasma. (o), en muestra de orina. A, en grupo sin DM2. B, pacientes con DM2. C, en grupo sin ERD. D, en grupo ERD. SCr, creatinina en plasma. MiAlb, microalbuminuria. TFG, tasa de filtración glomerular.

## 7.7 RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO

Por las diferencias encontradas entre pacientes ERD y sin ERD, se exploró el rendimiento diagnóstico de los niveles y frecuencia de detección de IL-33 en plasma. Basados en la frecuencia de detección de los niveles, la sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo, ningún indicador de diagnóstico fue superior al 60%. Explorando el rendimiento diagnóstico de los niveles de IL-33 en plasma, se construyó una curva ROC (Figura 7) con un AUC de 0.74 ( $p = 0.0012$ ). El punto de corte con el mejor índice de Youden fue  $< 0.1585$   $\mu\text{g/mL}$  con sensibilidad

de 73.9% y especificidad de 79.4%. La curva ROC con los niveles de IL-33 en plasma no tuvo un AUC aceptable para diferenciar pacientes con DM2 y sin DM2

Figura 6. Curva Receiver Operator Characteristics de la interleuquina-33 en plasma para pacientes con ERD vs sin ERD



ROC, receiver operator curve. IL, interleuquina. (p), en plasma. ERD, enfermedad renal diabética. AUC, área bajo la curva. DM 2, diabetes mellitus tipo 2.

## 8. DISCUSIÓN

El presente representa el primer estudio a nivel nacional que evalúe los niveles de IL-17 e IL-33 en pacientes con ERD, sin ERD y sin DM2.

En estudios previos sobre caracterización de pacientes con DM2 en el país, se ha encontrado que la edad de los pacientes en promedio era de 60 años, aproximadamente (1), similar al dato encontrado en nuestro grupo de pacientes con DM2, de igual forma, los pacientes con DM2 son con más frecuencia mujeres: alrededor de 60% (1), dato que también es similar a lo que mostraron nuestros pacientes. La diferencia de edad encontrada entre pacientes con DM2 y sin DM2 es la esperada, pues es ya bien conocido que la edad es un factor de riesgo para el desarrollo de DM2 (4). En estudios de la India también se han reportado datos sobre la edad similares (6).

Sobre las comorbilidades, también encontramos datos similares a lo ya reportado en el país (1). La comorbilidad más frecuente de los pacientes con DM2 fue la hipertensión arterial, presentándose en alrededor de 62% de nuestros pacientes. El sobrepeso y obesidad estuvieron presentes en al menos 50% de nuestros pacientes lo que también se ha reportado en estudios nacionales previos (1,4). Igual caso ocurre con el control de lípidos. Un hecho a favor de nuestro estudio fue que las comorbilidades que pueden afectar los niveles de IL-33 (55) se encontraban balanceadas entre los pacientes con ERD y sin ERD.

Respecto al uso de medicamentos en pacientes DM2, los estudios nacionales previos son de hace poco más de 10 años, por lo que era frecuente la formulación son sulfonilureas y metformina (1). La metformina sigue apareciendo como medicamento usado en cerca de 50% de los pacientes mientras que actualmente no se encontraron pacientes usando sulfonilureas. En cerca de un 50 % de pacientes del estudio se encontró el uso de un iDPP4, aGLP-1 o iSGLT-2, medicamentos que se ha visto que pueden tener efectos anti-inflamatorios en la ERD. Afortunadamente, no hubo diferencias entre los pacientes con ERD y sin ERD en cuanto a la frecuencia del uso de estos medicamentos, lo cual disminuye su efecto en las diferencias encontradas en cuanto a niveles de ILs.

Lo encontrado en los reportes de paraclínicos de los pacientes del estudio, pone de manifiesto que la mayoría de los pacientes no se encuentran con niveles en meta de HbA1c, lo que ha sido reportado también en otros estudios nacionales previos (1). De todos modos, también existen reportes de poblaciones con pacientes con DM2 con niveles de HbA1c en metas, como en un estudio reportado en 2020, realizado con pacientes de Armenia (4). En países como la India, también se ha reportado un alto porcentaje de pacientes con HbA1c fuera de metas (6).

En la práctica diaria local, no es frecuente que el personal médico, en general, que atiende pacientes con DM2 haga uso rutinario de la medición de microalbuminuria para el seguimiento del compromiso renal de estos pacientes. Un hallazgo interesante de este estudio es que, la mayoría de los pacientes que fueron clasificados con ERD no fueron clasificados así por su TFG sino por su microalbuminuria, lo que resalta el papel importante que tiene la medición de microalbuminuria para la correcta identificación de pacientes con ERD. En otras palabras, de no haberse tenido en cuenta el criterio de microalbuminuria para la clasificación de los pacientes con ERD, la mayoría de estos pacientes hubiera sido clasificado como no ERD. En la práctica clínica esto puede afectar de forma negativa el ejercicio médico de aquellos quienes no hacen seguimiento a los niveles de microalbuminuria de los pacientes con DM2, por supuesto, una práctica que priva a los pacientes de una consecuente manejo idóneo.

Se ha descrito previamente que hay una población de células Th17 que infiltran el riñón en los pacientes con ERD lo que produce aumento de IL-17 localmente (54). Nuestros resultados también soportan esta teoría ya que se encontraron mayores niveles de IL-17 en la orina de pacientes con ERD comparado con los pacientes sin DM2, igual que en otros estudios (12). De igual forma, encontramos que los niveles de IL-17 en orina son mayores en los pacientes que tienen microalbuminuria comparados con aquellos con macroalbuminuria, lo cual también ha sido reportado antes (12), sugiriendo que temprano en la ERD existe una expresión aumentada de IL-17 pero que es disminuida una vez la enfermedad pasa a un estadio más avanzado.

En otros estudios, se han encontrado diferencias entre pacientes sin DM2 y pacientes con DM2 y diversos grados de ERD respecto a los niveles de IL-17 circulantes, siendo mayores en los pacientes con enfermedad (56). En nuestro estudio no se encontraron estas diferencias de niveles en plasma.

El hecho de que hayamos identificado también mayores niveles de IL-17 en la orina de pacientes con DM2, pero sin ERD comparados con los niveles de pacientes sin DM2 sugiere que la producción aumentada de IL-17 localmente en el riñón precede el desarrollo de ERD. Sería interesante poder establecer el punto en el cual se empieza a aumentar la producción local de IL-17 y cuánto tiempo después de estos cambios se presenta la ERD. Además, sería interesante conocer si el uso de fármacos con efecto anti-IL17 pudiera retrasar el inicio de ERD en humanos, algo que ha sido demostrado en modelos murinos (12).

En nuestro estudio encontramos que los pacientes con ERD presentan menores niveles de IL-33 en plasma comparados con los niveles de pacientes sin ERD y muestran una tendencia a ser menores también comparados con los niveles de

pacientes sin DM2, lo que estaría acorde a hallazgos previamente reportados que muestran que la expresión de ácidos ribonucleicos mensajeros de IL-33 está disminuida en los pacientes con ERD cuando se compara con individuos sanos (56). En otros estudios también se ha encontrado la misma diferencia entre niveles de IL-33 en plasma de pacientes sin DM2 y ERD, y también se ha encontrado menores niveles de IL-33 en pacientes con ERD comparados con los pacientes con DM2 pero sin ERD (6). Aparte de esta similitud con este estudio realizado en India, es de interés notar que los niveles de IL-33 en plasma fueron mucho mayores que los encontrados en nuestro estudio, mientras que los mayores niveles de IL-33 en el estudio de India fueron alrededor de 348 pg/mL (6), en nuestro estudio, los mayores niveles fueron cerca de 19.54 pg/mL. En China, el nivel de IL-33 de pacientes sanos se ha reportado en 76.24 pg/mL (57). Esta diferencia podría hacer pensar que existe una diferente expresión de IL-33 en diferentes poblaciones.

Se ha reportado previamente que los pacientes sin DM2 presentan mayores niveles de IL-33 circulante que los pacientes con DM2 y una diferencia más grande con aquellos que presentan ERD

Los biomarcadores de fibrosis, remodelado de la matriz e inflamación en falla cardíaca descritos incluyen al ST-2, El sST2 que se puede medir en el plasma, se une a la IL-33 y anula la vía IL-33/ST2L. El ST2 funciona como receptor para la IL-33 secretada por miocitos sometidos a tensión mecánica (58). La vía de señalización cardioprotectora IL-33/ST2L indica a los cardiomiocitos y células inmunes locales la presencia de lesiones ocasionadas por estrés miocárdico, además, controla e inhibe la hipertrofia de los cardiomiocitos y la fibrosis cardíaca (59). La producción aumentada de sST2 en los pacientes con falla cardíaca incluidos en el estudio podría estar relacionado con los bajos niveles detectados de IL-33 en los pacientes ERD, pues los cuatro pacientes con falla cardíaca estaban clasificados en el grupo ERD, sin embargo, no se encontró asociación ni diferencias significativas entre los pacientes con y sin falla cardíaca y los niveles detectables de IL-33.

En otros estudios se ha encontrado correlación positiva entre los niveles de IL-17 y los niveles de HbA1c en los pacientes con DM2 y compromiso renal (56), sin embargo, no encontramos esta correlación en nuestros resultados. En otros estudios se ha encontrado que los pacientes con ERD presentan correlación positiva de los niveles de IL-17 con la albuminuria (10), no obstante, no encontramos este hallazgo en nuestra investigación. También se ha encontrado correlación negativa de IL-33 tanto con los niveles de HbA1c como con la microalbuminuria (6), sin embargo, estas no fueron encontradas en nuestro estudio. La medición simultánea de IL-17 y de IL-33 en plasma y orina no se ha encontrado en estudios

previos, y por esto, la correlación encontrada entre los niveles de IL-17 e IL-33 en orina no ha sido previamente reportada.

Dentro de las debilidades de este trabajo se incluyen: la muestra no es representativa de toda la población para la estimación de la prevalencia de ERD. De todos modos, los datos sobre los niveles de IL-17 e IL-33 reportados en este estudio siguen siendo valiosos al ser congruentes con algunos reportes previos y ser el primer estudio de este tipo a nivel nacional.

Al tener un componente retrospectivo, encontramos problemas con *missing data*, particularmente se identificó que no hay registro del tiempo desde el diagnóstico en los pacientes con DM2, un factor que es clave para determinar el riesgo cardiovascular de estos pacientes (16). En estudios previos se ha encontrado correlación entre los niveles de IL-17 o IL-33 y el tiempo de evolución de la DM2, pero por el inconveniente mencionado, no fue posible identificar si esta correlación también se presenta en nuestra población.

Una situación que resultó retadora para el desarrollo de este trabajo fue el hecho de que la mayoría de los niveles de ILs estaban por debajo del límite de detección de los Kits de ELISA utilizados a pesar de que los DuoSet han demostrado ser Kits útiles para la detección de estas IL (55). Aunque esta situación se pudo sortear usando métodos de interpolación basados en la curva estándar, para futuros estudios en esta área podría ser útil usar otro método diagnóstico más sensible (6), porque a pesar de que la  $r^2$  de las curvas estándar fue adecuada, no deja de ser una estimación que puede tener resultados que difieren de una medición precisa.

Es necesario mencionar que la utilidad diagnóstica de la IL-33 en plasma no se ha hecho antes en otros trabajos. La que expone de forma exploratoria teniendo en cuenta que el diseño principal del estudio no estaba encaminado hacia el rendimiento diagnóstico de estos biomarcadores, sumado a que, la mayoría de los valores de ILs que se identificaron en el presente trabajo se encontraban por debajo del límite de detección de los Kits de ELISA usados, por lo que la curva ROC puede estar sujeta a sesgos (45). No deja de ser interesante buscar en futuros estudios, con diseños de rendimiento diagnóstico más sólidos, el real rendimiento de estos biomarcadores.

Otro punto relevante que se puede considerar al realizar investigaciones futuras en el tema puede ser incluir la medición de ST2s, pues se han reportado estudios en los cuales no se ha identificado diferencias en los niveles circulantes de IL-33 pero se han encontrado diferencias en los niveles de ST2s (5).

Se recalca de este trabajo mostrar que es posible dentro de nuestras instituciones llevar a cabo trabajos donde las ciencias clínicas y básicas se dan la mano para



poder obtener buenos resultados. A pesar de ser un trabajo con una muestra relativamente pequeña, siendo el primer trabajo de este tipo en nuestra región y el país, consideramos que los resultados son relevantes y servirán de base para el desarrollo de nuevos trabajos de investigación que busquen complementar el conocimiento sobre ERD y la relación de los niveles IL con esta condición.

En conclusión, el presente trabajo representa la primera aproximación en el país a determinar los niveles de IL-17 e IL-33 en pacientes con ERD. Los niveles de IL-17 en orina son mayores en pacientes con DM2. Los niveles de IL-33 en plasma son menores en pacientes con ERD. El nivel de IL-33 en plasma podría ser útil para identificar casos de ERD. A pesar de las falencias, los resultados del estudio son muy importantes y resaltan la necesidad de realizar estudios de este tipo a nivel local.

## 9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Villegas Perrasse A, Abad SB, Faciolince S, Hernández N, Maya C, Parra L, et al. El control de la diabetes mellitus y sus complicaciones en Medellín, Colombia, 2001-2003. *Rev Panam Salud Pública*. 2006;20(6):393–402. doi: 10.1590/S1020-49892006001100005
2. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2022;65(12):1925–66. doi: 10.1007/s00125-022-05787-2
3. Ma J, Li YJ, Chen X, Kwan T, Chadban SJ, Wu H. Interleukin 17A promotes diabetic kidney injury. *Sci Rep*. 2019;9(1):2264. doi: 10.1038/s41598-019-38811-4
4. Castañeda Espinosa L, Losada Alvarez LM, Serna Flórez J, Duque Valencia JL, Nieto Cárdenas OA. Prevalencia de enfermedad renal crónica en un población con diabetes tipo 2 de un programa de riesgo cardiovascular. *Rev Colomb Nefrol*. 2020;7(2). doi: 10.22265/acnef.7.2.481
5. Bao Y-S, Na S-P, Zhang P, Jia X-B, Liu R-C, Yu C-Y, et al. Characterization of Interleukin-33 and Soluble ST2 in Serum and Their Association with Disease Severity in Patients with Chronic Kidney Disease. *J Clin Immunol*. 2012;32(3):587–94. doi: 10.1007/s10875-011-9622-7
6. Anand G, Vasanthakumar R, Mohan V, Babu S, Aravindhan V. Increased IL-12 and decreased IL-33 serum levels are associated with increased Th1 and suppressed Th2 cytokine profile in patients with diabetic nephropathy (CURES-134). *Int J Clin Exp Pathol*. 2014;7(11):8008–15.
7. Chen W-Y, Chang Y-J, Su C-H, Tsai T-H, Chen S-D, Hsing C-H, et al. Upregulation of Interleukin-33 in obstructive renal injury. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016;473(4):1026–32. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.04.010
8. Tan X-Y, Jing H-Y, Ma Y-R. Interleukin-33/ Suppression of Tumorigenicity 2 in Renal Fibrosis: Emerging Roles in Prognosis and Treatment. *Front Physiol*. 2022;12. doi: 10.3389/fphys.2021.792897
9. Elsherbiny NM, Said E, Atef H, Zaitone SA. Renoprotective effect of calycosin in high fat diet-fed/STZ injected rats: Effect on IL-33/ST2 signaling, oxidative stress

- and fibrosis suppression. *Chem Biol Interact.* 2020;315:108897. doi: 10.1016/j.cbi.2019.108897
10. Zhang C, Xiao C, Wang P, Xu W, Zhang A, Li Q, et al. The alteration of Th1/Th2/Th17/Treg paradigm in patients with type 2 diabetes mellitus: Relationship with diabetic nephropathy. *Hum Immunol.* 2014;75(4):289–96. doi: 10.1016/j.humimm.2014.02.007
  11. Kuo H-LL, Huang C-CC, Lin T-YY, Lin C-YY. IL-17 and CD40 ligand synergistically stimulate the chronicity of diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33(2):248–56. doi: 10.1093/ndt/gfw397
  12. Mohamed R, Jayakumar C, Chen F, Fulton D, Stepp D, Gansevoort RT, et al. Low-Dose IL-17 Therapy Prevents and Reverses Diabetic Nephropathy, Metabolic Syndrome, and Associated Organ Fibrosis. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(3):745–65. doi: 10.1681/ASN.2014111136
  13. Basile DP, Ullah MM, Collet JA, Mehrotra P. T helper 17 cells in the pathophysiology of acute and chronic kidney disease. *Kidney Res Clin Pract.* 2021;40(1):12–28. doi: 10.23876/j.krcp.20.185
  14. Mima A. A Narrative Review of Diabetic Kidney Disease: Previous and Current Evidence-Based Therapeutic Approaches. *Adv Ther.* 2022;39(8):3488–500. doi: 10.1007/s12325-022-02223-0
  15. Vargas-Uricoechea H, Casas-Figueroa LÁ. An Epidemiologic Analysis of Diabetes in Colombia. *Ann Glob Heal.* 2015;81(6):742–53. doi: 10.1016/j.aogh.2015.11.001
  16. de Boer IH, Khunti K, Sadosky T, Tuttle KR, Neumiller JJ, Rhee CM, et al. Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Diabetes Care.* 2022;45(12):3075–90. doi: 10.2337/dci22-0027
  17. Hoogeveen EK. The Epidemiology of Diabetic Kidney Disease. *Kidney Dial.* 2022;2(3):433–42. doi: 10.3390/kidneydial2030038
  18. Thomas MC, Brownlee M, Susztak K, Sharma K, Jandeleit-Dahm KAM, Zoungas S, et al. Diabetic kidney disease. *Nat Rev Dis Prim.* 2015;1(1):15018.
  19. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(2):88–98. doi: 10.1038/nrendo.2017.151

20. Blonde L, Umpierrez GE, Reddy SS, McGill JB, Berga SL, Bush M, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline: Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan—2022 Update. *Endocr Pract.* 2022;28(10):923–1049. doi: 10.1016/j.eprac.2022.08.002
21. Cavagnoli G, Pimentel AL, Freitas PAC, Gross JL, Camargo JL. Effect of ethnicity on HbA1c levels in individuals without diabetes: Systematic review and meta-analysis. Ali R, editor. *PLoS One.* 2017;12(2):e0171315. doi: 10.1371/journal.pone.0171315
22. Agudelo-Botero M, Dávila-Cervantes CA. Carga de la mortalidad por diabetes mellitus en América Latina 2000-2011: los casos de Argentina, Chile, Colombia y México. *Gac Sanit.* 2015;29(3):172–7. doi: 10.1016/j.gaceta.2015.01.015
23. Snorgaard O, Poulsen GM, Andersen HK, Astrup A. Systematic review and meta-analysis of dietary carbohydrate restriction in patients with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2017;5(1):e000354. doi: 10.1136/bmjdr-2016-000354
24. Papamichou D, Panagiotakos DB, Itsiopoulos C. Dietary patterns and management of type 2 diabetes: A systematic review of randomised clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2019;29(6):531–43. doi: 10.1016/j.numecd.2019.02.004
25. Corley BT, Carroll RW, Hall RM, Weatherall M, Parry-Strong A, Krebs JD. Intermittent fasting in Type 2 diabetes mellitus and the risk of hypoglycaemia: a randomized controlled trial. *Diabet Med.* 2018;35(5):588–94. doi: 10.1111/dme.13595
26. International Diabetes Federation. The IDF Consensus Statement on Sleep Apnoea and Type 2 Diabetes. 2008;1–24.
27. McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, Charbonnel B, Cherney DZI, Dagogo-Jack S, et al. Association of SGLT2 Inhibitors With Cardiovascular and Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA Cardiol.* 2021;6(2):148. doi: 10.1001/jamacardio.2020.4511
28. Yamazaki T, Mimura I, Tanaka T, Nangaku M. Treatment of Diabetic Kidney Disease: Current and Future. *Diabetes Metab J.* 2021;45(1):11–26.
29. Wharton S, Davies M, Dicker D, Lingvay I, Mosenzon O, Rubino DM, et al. Managing the gastrointestinal side effects of GLP-1 receptor agonists in obesity: recommendations for clinical practice. *Postgrad Med.* 2022;134(1):14–9. doi: 10.1080/00325481.2021.2002616

30. Masson W, Lavallo-Cobo A, Lobo M, Masson G, Molinero G. Novel antidiabetic drugs and risk of cardiovascular events in patients without baseline metformin use: a meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2021;28(1):69–75. doi: 10.1093/eurjpc/zwaa074
31. Della Pepa G, Russo M, Vitale M, Carli F, Vetrani C, Masulli M, et al. Pioglitazone even at low dosage improves NAFLD in type 2 diabetes: clinical and pathophysiological insights from a subgroup of the TOSCA.IT randomised trial. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021;178:108984. doi: 10.1016/j.diabres.2021.108984
32. Tuttle KR, Agarwal R, Alpers CE, Bakris GL, Brosius FC, Kolkhof P, et al. Molecular mechanisms and therapeutic targets for diabetic kidney disease. *Kidney Int.* 2022;102(2):248–60. doi: 10.1016/j.kint.2022.05.012
33. Gutiérrez-Montenegro LM, Ortiz-Peralta D, Bueno-López JE, Parra-Charris AE, Murillo-Moreno LÁ, Celis-Regalado LG. Revisión de nefropatía diabética. *Rev Colomb Endocrinol Diabetes Metab.* 2021;8(1). doi: 10.53853/encr.8.1.698
34. Letelier CEM, Ojeda CASM, Provoste JJR, Zaror CJF, Meza Letelier CE, San Martín Ojeda CA, et al. Pathophysiology of diabetic nephropathy: a literature review. *Medwave.* 2017;17(01):e6839–e6839. doi: 10.5867/medwave.2017.01.6839
35. Sulaiman MK. Diabetic nephropathy: recent advances in pathophysiology and challenges in dietary management. *Diabetol Metab Syndr.* 2019;11(1):7.
36. Samsu N. Diabetic Nephropathy: Challenges in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Biomed Res Int.* 2021;2021:1–17.
37. Barrett EJ, Liu Z, Khamaisi M, King GL, Klein R, Klein BEK, et al. Diabetic Microvascular Disease: An Endocrine Society Scientific Statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(12):4343–410. doi: 10.1210/jc.2017-01922
38. Qazi M, Sawaf H, Ismail J, Qazi H, Vachharajani T. Pathophysiology of Diabetic Kidney Disease Key Points. *EMJ Nephrol.* 2022;10(1):102–13. doi: 10.33590/emjneph
39. Zoja C, Xinariis C, Macconi D. Diabetic Nephropathy: Novel Molecular Mechanisms and Therapeutic Targets. *Front Pharmacol.* 2020;11.
40. Rossing P, Caramori ML, Chan JCN, Heerspink HJL, Hurst C, Khunti K, et al. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2022;102(5):S1–127. doi: 10.1016/j.kint.2022.06.008

41. Alicic R, Nicholas SB. Diabetic Kidney Disease Back in Focus: Management Field Guide for Health Care Professionals in the 21st Century. *Mayo Clin Proc.* 2022;97(10):1904–19.
42. Velikova T V, Kabakchieva PP, Assyov YS, Georgiev TA. Targeting Inflammatory Cytokines to Improve Type 2 Diabetes Control. Infante M, editor. *Biomed Res Int.* 2021;2021:1–12. doi: 10.1155/2021/7297419
43. Ko G, Kalantar-Zadeh K, Goldstein-Fuchs J, Rhee C. Dietary Approaches in the Management of Diabetic Patients with Kidney Disease. *Nutrients.* 2017;9(8):824. doi: 10.3390/nu9080824
44. Stanciu AE. Cytokines in heart failure. *Adv Clin Chem.* 2019;93:63–113. doi: 10.1016/bs.acc.2019.07.002
45. Ruopp MD, Perkins NJ, Whitcomb BW, Schisterman EF. Youden Index and Optimal Cut-Point Estimated from Observations Affected by a Lower Limit of Detection. *Biometrical J.* 2008;50(3):419–30. doi: 10.1002/bimj.200710415
46. YANG F, ZHU P, DUAN L, YANG L, WANG J. IL-33 and kidney disease (Review). *Mol Med Rep.* 2016;13(1):3–8. doi: 10.3892/mmr.2015.4516
47. Wang X-Y, Zhang F, Zhang C, Zheng L-R, Yang J. The Biomarkers for Acute Myocardial Infarction and Heart Failure. *Biomed Res Int.* 2020;2020:1–14. doi: 10.1155/2020/2018035
48. Tonacci A, Quattrocchi P, Gangemi S. IL33/ST2 Axis in Diabetic Kidney Disease: A Literature Review. *Medicina (B Aires).* 2019;55(2):50. doi: 10.3390/medicina55020050
49. Caner S, Usluoğulları CA, Balkan F, Büyükcım F, Kaya C, Saçıkara M, et al. Is IL-33 useful to detect early stage of renal failure? *Ren Fail.* 2014;36(1):78–80. doi: 10.3109/0886022X.2013.832313
50. Shruthi S, Mohan V, Amutha A, Aravindhan V. Increased serum levels of novel T cell cytokines IL-33, IL-9 and IL-17 in subjects with type-1 diabetes. *Cytokine.* 2016;86:6–9. doi: 10.1016/j.cyto.2016.07.007
51. Samuelsson M, Dereke J, Svensson MK, Landin-Olsson M, Hillman M. Soluble plasma proteins ST2 and CD163 as early biomarkers of nephropathy in Swedish patients with diabetes, 15–34 years of age: a prospective cohort study. *Diabetol Metab Syndr.* 2017;9(1):41. doi: 10.1186/s13098-017-0240-2

52. Galvan DL, Danesh FR. Paradoxical Role of IL-17 in Progression of Diabetic Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(3):657–8. doi: 10.1681/ASN.2015070813
53. Tan H-B, Zheng Y-Q, Zhuang Y-P. IL-17A in diabetic kidney disease: protection or damage. *Int Immunopharmacol.* 2022;108:108707. doi: 10.1016/j.intimp.2022.108707
54. Nazarian A, Hejazian SM, Ahmadian E, Zununi Vahed S, Haghi M, Mobasseri M, et al. IL-17A rs2275913 gene polymorphism in patients with diabetic nephropathy. *Immunopathol Persa.* 2022; doi: 10.34172/ipp.2022.29320
55. Erfurt S, Hoffmeister M, Oess S, Asmus K, Ritter O, Patschan S, et al. Serum IL-33 as a biomarker in different diseases: useful parameter or much need for clarification? *J Circ Biomarkers.* 2021;10:20–5. doi: 10.33393/jcb.2021.2327
56. Mahmoud B, Abdel-Moneim A, Negeem Z, Nabil A. The relationship between B-cell lymphoma 2, interleukin-1 $\beta$ , interleukin-17, and interleukin-33 and the development of diabetic nephropathy. *Mol Biol Rep.* 2022;49(5):3803–9. doi: 10.1007/s11033-022-07221-7
57. Tang H, Liu N, Feng X, Yang Y, Fang Y, Zhuang S, et al. Circulating levels of IL-33 are elevated by obesity and positively correlated with metabolic disorders in Chinese adults. *J Transl Med.* 2021;19(1):52. doi: 10.1186/s12967-021-02711-x
58. Zhang Y, Bauersachs J, Langer HF. Immune mechanisms in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(11):1379–89. doi: 10.1002/ejhf.942
59. Biasucci LM, Maino A, Grimaldi MC, Cappannoli L, Aspromonte N. Novel Biomarkers in Heart Failure: New Insight in Pathophysiology and Clinical Perspective. *J Clin Med.* 2021;10(13):2771. doi: 10.3390/jcm10132771

# ANEXOS



## Anexo A. Operacionalización de variables

Variable	Definición	Categorías	Nivel de medición	Indicadores
Género	Características fenotípicas del individuo que definen un individuo como masculino o femenino	Masculino, Femenino	Nominal	Porcentaje, frecuencias
Edad	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento	Número de años	Numérico	Mediana, mínimo-máximo
Peso	Cantidad de masa medida en kilogramos para un individuo	Número de kilogramos	Numérico	Mediana, mínimo-máximo
Talla	Altura de una persona desde el talón a la parte superior de la cabeza	Número de centímetros	Numérico	Mediana, mínimo-máximo
IMC	Índice de la relación entre la talla y el peso de una persona	Número de kg/m <sup>2</sup>	Numérico	Mediana, mínimo-máximo
Comorbilidades	Diagnóstico de alguna enfermedad como hipertensión arterial, enfermedad renal crónica, enfermedad cerebrovascular, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, gota, osteoporosis, hipotiroidismo, hipertiroidismo	hipertensión arterial, enfermedad renal crónica, enfermedad cerebrovascular, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, gota, osteoporosis, hipotiroidismo, hipertiroidismo	Nominal	Porcentaje, frecuencias por comorbilidad
Colesterol total	Cantidad de colesterol en sangre	Número de mg/dL	Numérico	Mediana, mínimo-máximo
Triglicéridos	Cantidad de triglicéridos en sangre	Número de mg/dL	Numérico	Mediana, mínimo-máximo
LDL	Cantidad de lipoproteínas de baja densidad en sangre	Número de mg/dL	Numérico	Mediana, mínimo-máximo
HDL	Cantidad de lipoproteínas de alta densidad en sangre	Número de mg/dL	Numérico	Mediana, mínimo-máximo

Glicemia en ayunas	Niveles séricos de glucosa con un ayuno mínimo de 8h	Número de mg/dL	Numérico	Mediana, mínimo-máximo
HBA1c	Heteroproteína de la sangre que resulta de la unión de la hemoglobina con glúcidos unidos a cadenas carbonadas con funciones ácidas en el carbono 3 y el 4	Porcentaje	Numérico	Mediana, mínimo-máximo
Creatinina sérica	Es un producto de desecho del metabolismo normal de los músculos y que normalmente filtran los riñones, lo cual nos permite valorar la función renal	Número de mg/dL	Numérico	Mediana, mínimo-máximo
Relación albuminuria creatinuria	Mide la cantidad de albumina en relación con la creatinina en orina de muestra aislada	Número de mg/g	Numérico	Mediana, mínimo-máximo
TFG	Es el volumen de fluido filtrado por unidad de tiempo desde los capilares glomerulares renales hacia el interior de la cápsula de Bowman. Estimada según la fórmula de CKD EPI 2021	Número de ml/min/1.73 mts <sup>2</sup>	Numérico	Mediana, mínimo-máximo
IL-17 plasmática	Cantidad de IL-17a en sangre	Cantidad de pg/mL	Numérico	Mediana, mínimo-máximo
IL-17 en orina	Cantidad de IL-17a en orina	Cantidad de pg/mL	Numérico	Mediana, mínimo-máximo
IL-33 plasmática	Cantidad de IL-33 en sangre	Cantidad de pg/mL	Numérico	Mediana, mínimo-máximo
IL-33 en orina	Cantidad de IL-33 en orina	Cantidad de pg/mL	Numérico	Mediana, mínimo-máximo
Medicamentos	Medicamentos o grupo de medicamentos que recibe para el manejo de comorbilidades	Insulina basal, insulina prandial, metformina, inhibidor de DPP4, análogo de GLP-1, inhibidor del SGLT-2, ácido acetil salicílico, estatinas, IECAs o ARA2, calcio-antagonistas, diuréticos.	Nominal	Frecuencia y porcentaje por grupo farmacológico

Anexo B. Consentimiento informado

TÍTULO DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN: NIVELES DE INTERLEUQUINAS 17 Y 33 EN PLASMA Y ORINA DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y ENFERMEDAD RENAL DIABÉTICA

INVESTIGADOR PRINCIPAL: ALEJANDRO PINZON

SEDE DONDE SE REALIZA EL ESTUDIO: HOSPITAL UNIVERSITARIO DE NEIVA – CONSULTA EXTERNA

NOMBRE DEL PACIENTE:

---

Se le está invitando a participar en el estudio de investigación médica. Como persona autónoma, con pleno uso de razón y responsable, antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad de preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Una vez haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará, si desea, una copia firmada y fechada.

Objetivo del estudio. Conocer los niveles de IL-17 e IL-33 en sangre y orina de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y pacientes sanos.

Justificación del estudio. La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad muy frecuente y puede afectar el riñón de manera significativa lo que empeora el pronóstico para el paciente. Identificar cómo se comportan las interleuquinas en estos pacientes podría ser de utilidad para proponer blancos terapéuticos o herramientas diagnósticas

Beneficios del estudio. Este estudio tiene para usted el siguiente beneficio:

Sociales: el estudio proporcionará datos importantes no conocidos a nivel regional sobre la diabetes mellitus. Ayudaría a la comunidad científica a completar el conocimiento sobre la diabetes mellitus tipo 2. Institucionales: La Universidad Surcolombiana y el Hospital Universitario de Neiva tendrán crédito explícito por propiciar la consecución de nuevos conocimientos científicos cuando se publiquen los resultados.

Procedimientos del estudio. Se invitará a participar a pacientes con y sin diabetes mellitus tipo 2 de la consulta de endocrinología del HUHMP. Quienes acepten autorizan la consulta de su historia clínica para acceder a los datos clínicos y sociodemográficos como el género, la edad, el peso, la talla, las enfermedades previas, los medicamentos que usa, los resultados de laboratorios, además, aportaran una muestra de sangre y de orina.

El proyecto cuenta con la aprobación por el comité de bioética del Hospital Universitario de Neiva

Riesgos asociados al estudio: La participación en este estudio representa riesgo mínimo para la salud e integridad, la toma de sangre venosa será realizada por personal capacitado. Confidencialidad: Los registros con la información de cada individuo, incluyendo información personal y médica producida o recogida por este estudio, se guardarán en estricta confidencialidad. Los resultados y la información que usted nos ha dado son de carácter absolutamente confidencial, de manera que, solamente usted y el equipo de investigación tendrá acceso a estos datos. Por ningún motivo se divulgará esta información sin su consentimiento. Cuando los resultados de este estudio sean reportados en revistas médicas científicas o en congresos científicos, los nombres de todos aquellos que tomaron parte en el estudio serán omitidos. A cada participante se le asignará un número de identificación único. La información médica personal que ya no sea necesaria para cumplir con los propósitos del estudio se destruirá. La destrucción de la información personal de salud cumplirá con las normas de destrucción de información de los servicios de salud, con el fin de evitar que las partes no autorizadas puedan acceder a su información. Ninguna información que revele su identidad será publicada sin su consentimiento específico para la divulgación.

Aclaraciones. Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria. No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación. Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, aun cuando el investigador responsable no se lo solicite, pudiendo informar o no, las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad. No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio. No recibirá pago por su participación. En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo al investigador responsable. La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.

CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Yo, \_\_\_\_\_ C.C./T.I. N° \_\_\_\_\_  
de \_\_\_\_\_ he leído, comprendido y entendido la información anterior, y mis  
preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria por el investigador que me  
entrevisto. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio  
pueden ser publicados o difundidos con fines científicos, por lo tanto, deseo  
participar en el proyecto de investigación.

\_\_\_\_\_  
Nombres y Apellidos del Participante

\_\_\_\_\_  
Firma del Participante.

C.C N°  
\_\_\_\_\_

Nombre del Testigo

C.C.N°  
\_\_\_\_\_

Firma Del Testigo.

C.C N°

Esta parte debe ser completada por el investigador

He explicado al Sr.(a) \_\_\_\_\_ el propósito de la  
investigación, le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implican su  
participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he  
preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad  
correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella  
(Resolución 8430 de 1993) una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas,  
se procedió a firmar el presente documento.

\_\_\_\_\_  
Firma del Investigador

\_\_\_\_\_  
Fecha

## DESISTIMIENTO INFORMADO

Yo \_\_\_\_\_ identificado con cedula de ciudadanía número \_\_\_\_\_ de la ciudad de \_\_\_\_\_ he participado voluntariamente en el estudio en mención hasta el día de hoy (\_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_), donde haciendo uso de mi derecho de retirarme voluntariamente en cualquier fase del desarrollo del estudio, sin que esto ocasione ningún tipo de represalia contra mí, decido a partir de este momento no participar más en esta investigación, siendo expuestos mis motivos de desistimiento a continuación:

---

---

---

Como constancia del desistimiento en la participación de este estudio firman a continuación:

Firma de la persona que desiste de su participación en el estudio

Fecha: (\_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_),

CC. \_\_\_\_\_

Firma de testigo

Fecha: (\_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_),

CC. \_\_\_\_\_

Firma de uno de los investigadores

Fecha: (\_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_),

CC. \_\_\_\_\_

Anexo C. Cronograma de actividades

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES				
#	Actividad	Periodos		
		2018-2019	2020	2021-2023
	Revisión de bibliografía	x		
	Elaboración anteproyecto	x		
	Marco teórico	x		
	Elaboración de la metodología	x		
	Elaboración del instrumento	x		
	Aprobación comité de bioética	x		
	Recolección de información	x	x	x
	Procesamiento de información		X	x
	Análisis de resultados			x
	Elaboración del informe final			x
	Presentación de resultados			x
	Publicación de artículo científico			x

Anexo D. Recursos financieros

Presupuesto global de la propuesta por fuentes de financiación

Rubros	Total
Personal	4,500.000
Software	30,000
Insumos	8,074,400
Total	12,604,400

Descripción de los gastos de personal

INVESTIGADOR/ EXPERTO / AUXILIAR	FORMACION ACADEMICA	FUNCION DENTRO DEL PROYECTO	DEDICACION	RECURSOS
Alejandro Pinzón Tovar	MD endocrinólogo	Asesor	50h	1,000,000
Carlos Fernando Narváez Rojas	MD inmunólogo	Asesor	50h	1,000,000
Juan Sebastián Suarez Cano	Estudiante	Reclutamiento	250h	500,000
José Santiago Cortés Guzmán	Residente de Medicina Interna	Análisis, redacción	250h	2,000,000



Descripción de los gastos de software

RECURSOS	CANTIDAD		VALOR UNITARIO	VALOR T
GraphPad	1		30,000	30,000

Descripción de insumos

RECURSOS	CANTIDAD	VALOR UNITARIO	VALOR TOTAL
Human IL-33 Duo set (DY3625B)	2	\$837,000	\$1,674,000
Human IL-17 Duo set (DY317)	2	\$837,000	\$1,674,000
DuoSet ELISA Ancillary Reagent Kit 2	8	\$546,800	\$4,374,000
Frasco recolector para muestra de orina 35 ml	126	\$400	\$50,400
Tubo recolector muestra de sangre	126	\$500	\$63,000
Catéter intravenoso para venopunción	126	\$1,500	\$189,000
Papelería	100	500	50,000
			\$8,074.400

Anexo E. Curvas estándar de il-17 e il-33

