



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD “DR. IGNACIO MORONES
PRIETO”

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD DE NEFROLOGÍA

**“EVALUACIÓN DEL PERFIL METABOLÓMICO URINARIO EN PACIENTES
ADULTOS CON DIABETES MELLITUS Y ENFERMEDAD RENAL DIABÉTICA”**

ALDO ZÚÑIGA ESQUIVEL

DIRECTOR CLÍNICO
DR. JOSÉ ALEJANDRO CHEVAILE RAMOS
MEDICINA INTERNA Y NEFROLOGÍA

COORDIRECTOR
DR. JORGE MENA ZÚÑIGA
MEDICINA INTERNA Y NEFROLOGÍA

DIRECTOR METODOLÓGICO
DRA. KAREN BEATRIZ MÉNDEZ RODRÍGUEZ
QUÍMICA FARMACOBIOLOGA Y DOCTORA EN CIENCIAS BIOMÉDICAS
BÁSICAS

FEBRERO 2026



Evaluación del perfil metabólico urinario en pacientes adultos con diabetes mellitus y enfermedad renal diabética. © 2026. Por Aldo Zúñiga Esquivel. Tiene licencia Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0

International. Para ver una copia de esta licencia, visite

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD “DR. IGNACIO MORONES
PRIETO”

Trabajo de investigación para obtener el diploma en la especialidad de nefrología
“Evaluación del perfil metabólico urinario en pacientes adultos con
diabetes mellitus y enfermedad renal diabética”

Aldo Zúñiga Esquivel
Identificador de ORCID: 0009-5467-2282

Director Dr. José Alejandro Chevaile Ramos. Medicina Interna – Nefrología.
Identificador ORCID: 0000-0002-5844-040X

Co-Director Dr. Jorge Mena Zúñiga. No. de CVU del CONACYT: 967968
Identificador de ORCID: 0000-0001-8413-9955

Codirector de tesis. Karen Beatriz Méndez Rodríguez. Química Farmacobióloga y
Doctora en ciencias biomédicas básicas. CVU CONACYT:741509; ORCID 0000-
0002 3558-8233

SINODALES

Dr. Francisco Aranda Verastegui
Presidente

Dr. Jaime Antonio Borjas García
Sinodal

Dra. Ana Isabel Espinosa Martínez
Sinodal

Dr. Emmanuel Rivera López
Sinodal suplente

FEBRERO 2026

Resumen

En México, la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) representa un importante problema de salud pública, con una prevalencia estimada del 18.4% en 2022. Entre sus principales complicaciones se encuentra la enfermedad renal crónica (ERC), la cual se asocia con un incremento significativo en la mortalidad en comparación con pacientes con DM2 sin afectación renal. La detección temprana de la enfermedad renal diabética (ERD) continúa siendo un reto, ya que los métodos diagnósticos convencionales, como la albuminuria y la estimación de la tasa de filtración glomerular (TFG), presentan limitaciones en su sensibilidad y especificidad. En este contexto, la metabolómica surge como una herramienta prometedora para la identificación de firmas metabólicas asociadas al daño renal temprano. El objetivo del presente estudio fue evaluar el perfil metabolómico urinario en pacientes adultos con DM2, con y sin ERD. Se realizó un estudio piloto, transversal y descriptivo, que incluyó 94 pacientes clasificados en tres grupos de acuerdo con la TFG y el grado de albuminuria. El análisis metabolómico se llevó a cabo mediante una nariz electrónica, permitiendo la evaluación de perfiles metabolómicos globales. Se aplicaron métodos estadísticos multivariados no supervisados, incluyendo análisis de componentes principales (PCA), análisis PERMANOVA y análisis de clúster, con el fin de identificar patrones y diferencias entre los grupos. Los resultados mostraron que los perfiles metabolómicos urinarios difieren principalmente en función de la presencia de albuminuria, independientemente del grado de función renal. El PCA evidenció una separación parcial entre los grupos, mientras que el análisis PERMANOVA confirmó diferencias significativas entre pacientes con y sin albuminuria. El análisis de clúster reveló una marcada heterogeneidad metabolómica en pacientes con función renal conservada y albuminuria presente, sugiriendo la existencia de distintos subfenotipos clínico-metabólicos. En conclusión, este estudio demuestra que el análisis del perfil metabolómico urinario mediante una nariz electrónica permite identificar firmas metabólicas globales asociadas a la ERD. Estos hallazgos respaldan el potencial de la metabolómica como una herramienta no invasiva complementaria para la detección temprana y la caracterización del daño renal en pacientes con DM2, y establecen bases para futuras investigaciones orientadas a su validación clínica.

Palabras clave

Diabetes mellitus tipo 2
Enfermedad renal diabética
Metabólica urinaria
Nariz electrónica
Albuminuria
Análisis multivariado

Índice

Resumen.....	4
Palabras clave.....	5
Índice.....	6
Lista de tablas.....	7
Lista de figuras.....	8
Lista de abreviaturas y símbolos.....	9
Dedicatoria.....	10
Antecedentes.....	11
Pregunta de investigación.....	14
Justificación.....	14
Objetivos.....	15
Diseño del estudio.....	16
Metodología.....	17
Tipo de muestreo.....	19
Análisis estadístico.....	20
Aspectos éticos.....	20
Organización.....	22
Resultados.....	25
Discusión.....	30
Limitaciones y perspectivas futuras.....	32
Conclusión.....	32
Referencias bibliográficas.....	34
Anexos.....	38

Lista de Tablas

Tabla 1. Características demográficas y clínicas basales de la población de estudio.....	25
Tabla 2. Características demográficas y clínicas basales de la población de estudio por grupos.....	26
Tabla 3. Comparación pareada de PERMANOVA entre grupos.....	28

Lista de figuras

Figura 1. Análisis de componentes principales (PCA).....27

Figura 2. Clusters.....29

Lista de abreviaturas y símbolos

DM2: Diabetes mellitus tipo 2.
ERC: Enfermedad renal crónica.
ERD: Enfermedad renal diabética.
TFG: Tasa de filtrado glomerular.
PCA: Análisis de componentes principales.
DM: Diabetes mellitus.
HAS: Hipertensión arterial.
DM1: Diabetes mellitus tipo 1.
EM: Espectrometría de masas.
RMN: Resonancia magnética nuclear.
HMDB: Human Metabolomic Data Base.
METLIN: Metabolomics Database
ATC: ácido tricarbóxico
AA: Aminoácidos.
RAC: Relación albumina creatinina.
COV: Compuestos orgánicos volátiles.
CIACyT: Coordinación para la Investigación y Aplicación de la Ciencia y la Tecnología
CAP: Análisis Canónico de Componentes Principales.
UASLP: Universidad Autónoma de San Luis Potosí.
RPBI: Residuos peligrosos biológicos infecciosos.
PAM: Presión arterial media.

Dedicatoria

El presente trabajo, así como cada logro alcanzado en mi vida profesional y personal, deseo dedicarlo principalmente a mis padres, quienes con su esfuerzo, sacrificio y apoyo incondicional han sido el pilar fundamental para que pudiera alcanzar mis metas. Gracias por estar siempre presentes cuando los necesito, por su respaldo moral y económico, y por brindarme los consejos adecuados en los momentos en los que me he sentido sin rumbo o atrapado.

A mi hermano, a quien admiro profundamente y que me ha acompañado a lo largo de gran parte de mi formación académica. Gracias por tu apoyo constante y por las palabras de aliento y afecto en los momentos en los que más las necesité.

A Ana, quien representa para mí un ejemplo a seguir y la máxima expresión de la excelencia tanto como médico internista-nefróloga como en el ámbito personal. Gracias por inspirarme, por tu guía y por tus valiosos consejos profesionales y personales.

A Velia, quien ha estado a mi lado durante este último tramo de mi vida académica, acompañándome tanto en los momentos favorables como en los más difíciles. Gracias por tu paciencia, apoyo incondicional y por tus palabras de aliento, así como por brindarme la fortaleza necesaria cuando dudé de mí mismo. Sé que seguiremos caminando juntos por muchos años más.

Un agradecimiento especial a mis compañeros de residencia, Sara, Pepe y Sebastián, a quienes admiro de distintas maneras. Gracias por su amistad, apoyo y compañerismo; sin ustedes, la residencia no hubiera sido la misma. Me llena de entusiasmo pensar en el futuro que nos espera.

Finalmente, y no menos importante, agradezco a todos los médicos adscritos que han influido de manera significativa en mi formación y han contribuido a que hoy me encuentre donde estoy. En particular, al Dr. Chevaile, Dr. Borjas, Dr. Aranda y al Dr. Mena, gracias por sus enseñanzas, guía y ejemplo profesional.

Antecedentes.

En 2021, aproximadamente 485 millones de personas en el mundo vivían DM2 (1). En México, se ha observado un aumento constante en la prevalencia de la diabetes mellitus (DM) a lo largo de los años. Para 2022, el 18.4% de la población mexicana tenía DM2, lo que representa un incremento cercano al 30% en comparación con 2006 (2). Entre las principales complicaciones de la DM se encuentra la ERC, que incrementa la mortalidad hasta en un 31.1%, en contraste con el 11.9% en pacientes con DM sin ERC (3). Por ello, la detección temprana del daño renal ocasionado por la diabetes podría reducir la mortalidad en estos pacientes.

En junio de 2024, se llevó a cabo un estudio con el objetivo de medir la prevalencia de disminución de la función renal en población adulta con DM2 o hipertensión arterial sistémica (HAS) en el Hospital Regional de Alta Especialidad “Dr. Ignacio Morones Prieto” de San Luis Potosí. Los resultados mostraron una prevalencia de ERC del 27.4%, siendo más frecuente en los sujetos con antecedentes concomitantes de DM e HAS (4).

Aproximadamente la mitad de los pacientes con DM2 y un tercio de aquellos con DM tipo 1 (DM1) desarrollarán ERC (5) a la cual se le denomina ERD. La ERD fue descrita originalmente por Mogensen en 1980 como una enfermedad que iniciaba con albuminuria progresiva y que posteriormente progresaba a falla renal (6), sin embargo, no todos los pacientes cursan con este fenotipo clásico. Existen otros fenotipos “no-clásicos” como, regresión de albuminuria, de deterioro rápido y no proteinurico o no albuminurico con distintos factores de riesgo y desenlaces (7).

Actualmente, los métodos diagnósticos para la ERD (medición de albuminuria y la eTFG) están limitados en sensibilidad y especificidad. Estos métodos normalmente detectan el daño renal solo cuando ya existen cambios morfológicos (8), por lo que se necesitan biomarcadores efectivos. La metabolómica es un campo potencial en la identificación de marcadores metabólicos específicos para detectar la ERD, lo que podría resultar en el desarrollo de un test diagnóstico no invasivo, altamente sensible y específico (9). Los marcadores metabólicos pueden detectar la ERD en sus etapas tempranas (10).

El desarrollo de la metabolómica moderna comenzó en la década de 1970, cuando se desarrolló una huella metabólica para escanear los fluidos corporales mediante técnicas de resonancia magnética (11). La metabolómica se enfoca en el análisis cualitativo y cuantitativo de metabolitos de bajo peso molecular presentes en

sistemas biológicos, siguiendo las ideas genómicas para encontrar la relación entre los metabolitos y los cambios fisiopatológicos (12). Hasta el momento, las muestras usadas para medir los metabolitos son sangre, orina y fluidos tisulares.

Las técnicas de espectrometría de alta resolución como espectrometría de masas (EM) y espectrometría de resonancia magnética nuclear (RMN), son las tecnologías primarias más usadas en la metabolómica. Han existido mejoras en la EM en términos de resolución y sensibilidad, como la EM-cromatografía con gas, EM-cromatografía líquida y la EM-electroforesis capilar (9) (12).

La metabolómica se puede categorizar en un acercamiento dirigido o no dirigido. Mientras el dirigido se enfoca en analizar metabolitos de interés en específico, el no dirigido provee un perfil de todos los metabolitos detectables en una muestra (13). Una vez que se obtuvo la información es esencial acceder a una base de datos pública como la Human Metabolomic Data Base (HMDB) o la Metabolomics Database (METLIN) o usar base de datos privadas y comerciales (14).

Los pacientes con ERD muestran cambios en el metabolismo energético. El tejido renal se daña por enfermedades metabólicas como hiperglicemia y dislipidemia (5) (15). Los metabolitos del ciclo de la glucosa y del ácido tricarboxílico (ATC) se depositan en el tejido renal, lo que podría estar asociado con disfunción mitocondrial (16). Los riñones también están expuestos a estrés oxidativo, estrés por glicato e hipoxia (17). Los cambios significativos en los metabolitos de ATC, metabolismo de lípidos, aminoácidos y nucleótidos, así como en el ciclo de la urea se han asociado a ERD (18). Finalmente, los datos obtenidos en la muestra deben someterse a un análisis estadístico para poder discriminar entre similitudes o establecer diferencias entre un estado sano y la patología que se quiera estudiar (19).

Se han usado diferentes metabolitos para diagnosticar de forma temprana, predecir progresión y en un futuro poder desarrollar nuevas terapéuticas en la ERD. En un estudio del 2012, Hiramaya et al. identificaron un panel de marcadores candidatos a ERD y encontraron una relación entre la proporción de albúmina/creatinina y varios metabolitos, como aspartato, citrulina, dimetilargina simétrica y quinurenina, sugiriendo que la ERD puede diagnosticarse mediante el análisis de la metabolómica (20). En caso de fosfolípidos Peng et al demostraron que los niveles en sangre de fosfatidiletanolamina, fosfatidilglicerol y fosfatidilcolina estaban disminuidos en pacientes con ERD comparado con pacientes sanos (21).

En otro estudio se identificaron 18 fosfolípidos en sangre de pacientes con DM2 y ERD como marcadores potenciales, incluidos 2 nuevos biomarcadores: fosfatidilinositol y esfingomiélin (22). Los aminoácidos (AA) también han sido valorados como biomarcadores para la ERD. Por ejemplo, en un estudio piloto con 90 pacientes con DM2, se demostró que los niveles sanguíneos de tiglilicina, metoxitriptófano, sulfato de serotonina, la 5-hidroxisina, la taurina y la tirosina, así como los niveles urinarios de o-fosfotreonina, ácido aspártico, 5-hidroxisina, ácido úrico y metoxitriptófano fueron alguno de los metabolitos más importantes para la discriminación entre pacientes con ERD y sanos (23). Un estudio reciente que utilizó perfiles metabolómicos de AA identificó un modelo diagnóstico con un AUC de 0.957 y una precisión del 92.2% para la ERD. Esto indica que la alteración de los niveles de aminoácidos específicos en sangre, orina y saliva permite diferenciar entre personas con ERD, personas con DM2 y sujetos sanos. El estudio mostró que la disminución de los niveles plasmáticos de histidina y valina, junto con el aumento de prolina en orina y arginina en saliva, son indicadores clave de la ERD (24).

Otros estudios han investigado la correlación entre metabolitos con diferentes niveles de albuminuria. Ibarra-González et al., en un estudio con 200 pacientes con DM2, demostraron que la albuminuria se asocia con niveles séricos de carnitina libre y de tetradecenoilcarnitina, así como con niveles urinarios de 3-hidroxi-tetradecenoilcarnitina (25). También se han realizado en pacientes con DM y normoalbuminuria. En uno de ellos, con 95 pacientes con DM y relación albúmina-creatina (RAC) <30 mg/g, divididos en 3 grupos (DM, ERD con albuminuria y ERD sin albuminuria), se encontró que los perfiles metabolómicos diferían claramente entre y que los metabolitos distintivos fueron ácidos linoleico, γ -linoléico y L-malato, y AA L-prolina, L-erythro-4-hidroxi-glutamato, N-carbamoylputrescina, espermidina (26).

Un estudio con 200 pacientes con DM1 sin albuminuria y con TFGe >60 ml/min/1.73 m² identificó 1,242 metabolitos urinarios, demostrando que un índice metabolómico urinario multicomponente (eritriol, 3-fenilpropionato y N-trimetil-5-aminovalerato) mejora significativamente la predicción del desarrollo de microalbuminuria en pacientes con DM1 (27). Esta asociación no solo se ha encontrado en pacientes con DM1, sino también en pacientes sin DM con albuminuria. Un estudio adicional analizó metabolitos urinarios en pacientes con HAS tratados con inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona, donde se encontró una correlación significativa entre las concentraciones de oxalacetato, 3-ureidopropionato, guanidoacetato y malato y los niveles de albuminuria (28).

Se ha observado que el tratamiento de la obesidad en pacientes con ERD modifica el perfil metabólico urinario. En un estudio comparativo dos tratamientos - Bypass y terapia médica intensiva - en pacientes con obesidad, DM y ERD, se detectó una reducción en la albuminuria a los 2 años en el 82% de los pacientes de Bypass vs 55% de aquellos con terapia médica y con ello una disminución de *fenilalanina, tirosina, valina, leucina, 3-hidroxiisobutirato, 3-hidroxiisovalerato y 3-metil-2-oxovalerato* con lo que sospechan que estos cambios se correlacionan con la mejora de la función renal y metabólica a largo plazo (29).

Ya existe una línea de investigación en San Luis Potosí en donde se ha usado la nariz electrónica para la medición de compuestos orgánicos volátiles (COV) en orina y/o plasma en diferentes contextos clínicos y población. En febrero del 2019 se realizó un estudio piloto en donde se buscó la correlación entre nefritis lúpica y una huella metabólica en orina, en donde se encontró una diferencia significativa la agrupación de 5 grupos con huella metabólica diferente (30). En un estudio se evaluó la huella metabólica en orina, plasma y tejido renal en pacientes con enfermedades glomerulares en donde >50% fueron nefritis lúpica. En este estudio no se encontraron diferencias significativas entre grupos, pero si se mostró una tendencia de agrupación (31). Por último, un estudio en donde analizó la huella metabólica en orina de mujeres embarazadas divididas en grupos: preeclampsia (25 pacientes), embarazadas con riesgo de preeclampsia (25 pacientes) y embarazadas sin riesgo de preeclampsia (22 pacientes) mostró una diferencia significativa entre grupos permitiendo la correcta clasificación de un 68.4% (32).

Pregunta de investigación.

¿Cuál es el perfil metabólico urinario en población adulta con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal diabética?

Justificación.

Existe un aumento significativo de la prevalencia de diabetes mellitus en la población adulta y con ello sus principales complicaciones como la ERD la cual se presenta hasta en un tercio de los pacientes con DM y aumenta la mortalidad hasta un 31%. Es por eso que se tiene que aumentar los esfuerzos para una detección de esta enfermedad en fases tempranas.

Como ya se mencionó anteriormente, el diagnóstico se establece principalmente mediante la medición de la albuminuria y la tasa de filtrado glomerular con una

limitación en su sensibilidad y especificidad ya que estos se presentan una vez que ya existen cambios morfológicos renales. Estos métodos normalmente detectan el daño renal solo cuando ya existen cambios morfológicos por lo que se necesitan biomarcadores efectivos como la metabolómica. Los diferentes procesos de los cambios fisiológicos/fisiopatológicos que se desarrollan en la ERD producen metabolitos que pueden ser detectados en la orina. La metabolómica en los últimos años ha sido un método que se ha estudiado en pacientes con ERD y se ha observado que pudiera ser un potencial biomarcador para la detección de esta enfermedad.

Objetivos.

- Objetivo general
 - Evaluar el perfil metabolómico urinario en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal diabética.
- Objetivos específicos
 - Evaluar el perfil metabolómico urinario en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y albuminuria (tasa albúmina/creatinina ≥ 30 mg/g) con deterioro de la función renal (tasa de filtrado glomerular < 60 mL/min/1.72 m²)
 - Evaluar el perfil metabolómico urinario en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y albuminuria (tasa albúmina/creatinina ≥ 30 mg/g) sin deterioro de la función renal (tasa de filtrado glomerular ≥ 60 mL/min/1.72 m²)
 - Comparar el perfil metabolómico urinario en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y albuminuria (tasa albúmina/creatinina ≥ 30 mg/g) sin deterioro de la función renal (tasa de filtrado glomerular < 60 mL/min/1.72 m²) contra aquellos con albuminuria (tasa albúmina/creatinina ≥ 30 mg/g) y con deterioro de la función renal (tasa de filtrado glomerular < 60 mL/min/1.72 m²).
 - Comparar el perfil metabolómico urinario en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 con ERC (tasa albúmina/creatinina ≥ 30 mg/g y/o tasa de filtrado glomerular < 60 mL/min/1.72 m²) contra el grupo control (sin ERC ni HTA).

Diseño del estudio.

Tipo de estudio: Estudio piloto, prospectivo.

Los pacientes se obtuvieron de la base de datos de un estudio multicéntrico de detección de enfermedad renal crónica en múltiples estados del país donde su población fue pacientes con diabetes mellitus y/o hipertensión arterial. Utilizando la base de datos de dicho estudio se seleccionaron los pacientes que se fueron capturados en el Hospital Regional de Alta Especialidad “Dr. Ignacio Morones Prieto” y que tenían DM2, se solicitaron muestras de orina de 1) pacientes con ERC (tasa albúmina/creatinina ≥ 30 mg/g y/o tasa de filtrado glomerular < 60 mL/min/1.72 m²) y 2) pacientes sin ERC. Posteriormente se dividirán en 3 grupos: 1) adultos con diabetes mellitus tipo 2 y albuminuria (tasa albúmina/creatinina ≥ 30 mg/g) con deterioro de la función renal (tasa de filtrado glomerular < 60 mL/min/1.72 m²), 2) adultos con diabetes mellitus tipo 2 y albuminuria (tasa albúmina/creatinina ≥ 30 mg/g) sin deterioro de la función renal (tasa de filtrado glomerular ≥ 60 mL/min/1.72 m²) y 3) adultos con diabetes mellitus tipo 2, sin albuminuria (tasa albúmina/creatinina < 30 mg/g) ni deterioro de la función renal (tasa de filtrado glomerular ≥ 60 mL/min/1.72 m²) y normotensos, el cual fue utilizado como grupo control.

Con previo consentimiento informado se solicitó muestra de orina de los pacientes. Las muestras de orina se recolectaron en frascos de 120 ml y se transportaron inmediatamente a 4°C al edificio de Coordinación para la Investigación y Aplicación de la Ciencia y la Tecnología (CIACyT) en donde se incubaron 3 ml de muestra a -60°C hasta su análisis.

Para el análisis de las muestras de orina, se incubaron 3 ml de muestra a 60°C durante 15 minutos. Transcurrido ese tiempo, los COV generados se incubaron en una bolsa tipo Tedlar para posteriormente se incubaron a 37°C durante 5 minutos y analizarlas en la nariz electrónica.

El análisis de los COV y la determinación de la huella metabólica se realizó mediante Cyranose® 320 que es una nariz electrónica portátil que utiliza una matriz de sensores para detectar e identificar compuestos químicos volátiles. Consta de 32 quimio-resistores compuestos de polímeros de carbono incorporados a matriz que adsorbe los COV y causan aumento en la resistencia eléctrica de cada sensor y registra el incremento de la resistencia eléctrica de cada sensor como resultado de la adsorción de los COV en los sensores.

Metodología.

Lugar de realización.

De la base de datos del estudio de detección de enfermedad renal crónica, se filtraron aquellos pacientes del estado de San Luis Potosí y se citaron en las instalaciones del Hospital Regional de Alta Especialidad "Dr. Ignacio Morones Prieto" dentro del departamento de Nefrología.

Universo de estudio

Población mexicana adulta con diabetes mellitus tipo 2.

Criterios de selección:

- Inclusión
 - Pacientes adultos (≥ 18 años).
 - Pacientes con DM2.
 - Pacientes que acepten firmar el consentimiento informado.
- Exclusión
 - Pacientes que estén recibiendo o hayan recibido terapia de sustitución renal con diálisis (hemodiálisis o diálisis peritoneal) o trasplante renal.
 - Pacientes con diagnóstico de DM1
 - Mujeres embarazadas.
- Eliminación
 - Pacientes que rechacen la toma de muestra de orina.
 - Pacientes que no finalicen el protocolo diagnóstico.

VARIABLES EN EL ESTUDIO

Cuadro de Variables:

Dependiente				
Variable	Definición operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
Compuestos orgánicos volátiles (Huella metabólica)	Compuestos orgánicos químicos que se producen a partir del metabolismo celular y pueden indicar la	0=No 1=Sí	N/A	Dicotómica

	presencia, o la ausencia, de una enfermedad en el organismo. Se medirán en orina por nariz electrónica Cyranose® 320			
Independiente				
Creatinina	Concentración de creatinina medida en suero, obtenida mediante análisis de laboratorio estandarizado en una muestra de sangre venosa	0.1 a 100	mg/dL	Cuantitativa continua
Tasa albumina/creatinina	Cociente entre la concentración de albúmina (mg) y creatinina (g) en orina de muestra aislada.	Categoría A1 (<30), A2 (30 a 300) o A3 (>300)	mg/g	Catagórica ordinal
Tasa de filtrado glomerular	Estimación del filtrado glomerular calculado por la fórmula CKD-EPI, expresado en ml/min/1.73 m ² SC	0 a 150	ml/min/1.73 m ² SC	Cuantitativa continua
Enfermedad renal crónica	Presencia de enfermedad renal crónica definida como TFG <60 ml/min/1.73 m ² SC y/o tasa albúmina/creatinina ≥30.	0= No ERC 1= ERC solo por TFG <60 2= ERC solo por RAC ≥30 3=ERC por ambos criterios (TFG <60 y RAC ≥30)	N/A	Catagórica nominal

Tipo de muestreo.

Cálculo del tamaño de la muestra

El tamaño de la muestra se calculó a partir de los datos de prevalencia de la enfermedad renal diabética que oscila entre 25 a 40% y empleando un nivel de confianza del 95%. A partir de esos datos se realizó el cálculo de la n basándonos en el estudio de Viechtbauer, W., et al. 2015 (33) en el que se proporciona información para obtener tamaño de muestras para estudios piloto. Para el caso de nuestro estudio se obtuvo una n de 11 pacientes por cada uno de los tres grupos: 1) adultos con diabetes mellitus tipo 2 y albuminuria (tasa albúmina/creatinina ≥ 30 mg/g) con deterioro de la función renal (tasa de filtrado glomerular < 60 mL/min/1.72 m²), 2) adultos con diabetes mellitus tipo 2 y albuminuria (tasa albúmina/creatinina ≥ 30 mg/g) sin deterioro de la función renal (tasa de filtrado glomerular ≥ 60 mL/min/1.72 m²) y 3) adultos con diabetes mellitus tipo 2, sin albuminuria (tasa albúmina/creatinina < 30 mg/g) sin deterioro de la función renal (tasa de filtrado glomerular ≥ 60 mL/min/1.72 m²), el cual será utilizado como grupo control. Sin embargo, se tiene contemplado obtener una n mayor para aumentar la confiabilidad de nuestro estudio.

Prueba piloto

El presente trabajo se concibe como un estudio piloto al constituir una primera aproximación a la caracterización de la metabolómica urinaria en pacientes con diabetes mellitus, a partir de muestras previamente recolectadas en un protocolo anterior.

La naturaleza piloto de este proyecto responde a la necesidad de evaluar la factibilidad metodológica del análisis metabolómico en orina, considerando los procesos de preservación, extracción y análisis de metabolitos, así como la estandarización de los procedimientos bioquímicos y estadísticos implicados. De igual manera, permitirá identificar potenciales limitaciones técnicas, logísticas y éticas que podrían incidir en la ejecución de un estudio de mayor escala.

Adicionalmente, este estudio tiene como propósito obtener información preliminar sobre perfiles metabólicos urinarios asociados a la diabetes mellitus, lo que contribuirá a generar hipótesis robustas y a orientar la determinación del tamaño de muestra requerido para futuras investigaciones analíticas y confirmatorias.

En este sentido, la realización del presente estudio piloto se justifica como un paso esencial para optimizar recursos, garantizar la validez metodológica y fortalecer la

rigurosidad científica y ética de un proyecto ulterior de mayor envergadura enfocado en la metabolómica aplicada a la enfermedad renal diabética.

Análisis estadístico.

Se examinó la distribución de las variables utilizando la prueba de Shapiro-Wilk. Las variables con distribución normal se describieron mediante media y desviación estándar, mientras que aquellas que no siguieron esta distribución se presentaron con mediana y rango intercuartílico. Las variables dicotómicas y categóricas fueron reportadas en términos de frecuencia y porcentaje.

Para normalizar los datos y reducir la heterogeneidad en las varianzas, se aplicó una transformación logarítmica ($y = \log(x + 1)$) y se normalizó. A continuación, se realizó un análisis de PCA basado en una matriz de distancias euclidianas. Para determinar si existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, se empleó un PERMANOVA con 999 permutaciones y un diseño de permutación sin restricciones. Por último, se efectuó un análisis predictivo supervisado mediante el método CAP (Análisis Canónico de Componentes Principales), también fundamentado en distancias euclidianas, con el fin de maximizar la separación entre los grupos en los ejes canónicos.

Todos los análisis estadísticos fueron ejecutados con el programa GraphPad Prism V7, mientras que los análisis multivariados fueron realizados usando el paquete PRIMER V7.

Aspectos éticos

Investigación sin riesgo ()

Investigación con riesgo mínimo (X)

Investigación con riesgo mayor al mínimo ()

El presente estudio se llevó a cabo en estricto apego a los principios éticos nacionales e internacionales que rigen la investigación en seres humanos.

De acuerdo con la ley General de Salud de México (34), en su Quinto sobre investigación para la salud, se garantizó en todo momento el respeto a la dignidad, los derechos, la seguridad y el bienestar de los participantes. En este protocolo, los pacientes fueron identificados a partir de una base de datos previamente existente un protocolo multicéntrico de detección de enfermedad renal crónica en múltiples

estados del país dirigido por el Dr. Gregorio Tomás Obrador y patrocinado por AstraZeneca aprobado por un comité de ética e investigación. Se obtuvieron sus datos e información, y posteriormente fueron contactados para invitarlos a participar de manera voluntaria en el estudio.

Antes de la obtención de muestras de orina y de cualquier dato adicional, se proporcionó a cada participante información clara, suficiente y comprensible acerca de los objetivos, procedimientos, posibles beneficios y riesgos del estudio, así como sobre el manejo de su información personal y biológica. Solo aquellos pacientes que expresaron su consentimiento informado (**Anexo 1**) por escrito fueron incluidos. Se respetó en todo momento su derecho a retirarse del estudio sin repercusiones en su atención médica.

El uso de las muestras biológicas y de la información clínica asociada se llevó a cabo bajo estrictas condiciones de confidencialidad y anonimato. Los datos personales fueron codificados y resguardados en sistemas seguros, de acceso restringido, cumpliendo con las disposiciones de la Ley Federal de Datos Personales en Posesión de los Particulares.

De acuerdo con la Declaración de Helsinki (2024) (35), el bienestar de los participantes prevaleció sobre cualquier otro interés científico o social. El análisis metabólico urinario implica un riesgo mínimo, dado que consiste únicamente en la recolección no invasiva de una muestra biológica y el manejo de datos clínicos ya existentes, sin modificar el tratamiento ni el seguimiento médico habitual de los pacientes.

Este protocolo fue sometido a revisión, dictamen y aprobación por el Comité Académico de posgrado de Nefrología de la Facultad de Medicina de la U.A.S.L.P. en el Hospital Regional de Alta Especialidad “Dr. Ignacio Morones Prieto”, asegurando el cumplimiento de las normas éticas, legales y regulatorias antes de su implementación. El cual fue aprobado el 25 de septiembre del 2025 con el número 65-25.

Las muestras de orina fueron transportadas del Hospital Regional de Alta Especialidad Dr. Ignacio Morones Prieto por el Dr. Aldo Zúñiga Esquivel, al CIACyT donde serán resguardadas y procesadas por la Dra. Karen Méndez Rodríguez.

La información obtenida se mantuvo resguardada y codificada. Para garantizar la confidencialidad de la información, los resultados fueron reportados en conjunto, de manera que no será posible identificar individualmente cada uno de los casos.

Organización

Plan de trabajo

- 1.- Se obtuvo información de los pacientes de una base de datos del protocolo multicéntrico de detección de enfermedad renal crónica.
- 2.- Se llamaron a aquellos pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión del protocolo.
- 3.- Se les proporcionó a cada participante información clara, suficiente y comprensible acerca de los objetivos, procedimientos, posibles beneficios y riesgos del estudio, así como sobre el manejo de su información personal y biológica.
- 4.- Se les entregó un consentimiento informado y autorización mediante su firma, para la inclusión en el protocolo.
- 5.- Se solicitó una muestra de orina de los pacientes en frascos estériles de 120 ml.
- 6.- Las muestras de orina se transportaron inmediatamente a 4°C al edificio CIACyT.
- 7.- Las muestras de orina se almacenaron a -80°C hasta su análisis.
- 8.- Análisis de metabolómica por nariz electrónica Cyranose® 320.

Metodología de análisis por nariz electrónica Cyranose® 320.

Para el análisis de las muestras de orina, se incubaron 3 ml de muestra a 60°C durante 15 minutos. Transcurrido ese tiempo, los COV generados se incubaron en una bolsa tipo Tedlar y posteriormente se incubaron a 37°C durante 5 minutos y analizarlas en la nariz electrónica.

El análisis de los COV y la determinación de la huella metabolómica se utilizó la Cyranose® 320 que es una nariz electrónica portátil que utiliza una matriz de sensores para detectar e identificar compuestos químicos volátiles. Consta de 32 quimio-resistores compuestos de polímeros de carbono incorporados a matriz que adsorbe los COV y causan aumento en la resistencia eléctrica de cada sensor y registra el incremento de la resistencia eléctrica de cada sensor como resultado de la adsorción de los COV en los sensores.

La nariz electrónica se configura con un flujo constante de 120 ml/min durante 40 s de registro de línea de base con nitrógeno ultrapuro pasando a través del sistema de extracción para eliminar el ruido, seguido de un periodo de 90 s para el análisis

de la muestra. Posteriormente, el flujo aumento a 180 ml/min de nitrógeno ultrapuro para purgar la línea de muestra y la entrada de aire, con una temperatura del sustrato de 32 °C. Como control de calidad interno, la resistencia de los 32 sensores fue evaluada diariamente antes, durante y después del proceso de análisis de las muestras biológicas, mediante el cálculo del %CV, el cual no debe de pasar de 10% de acuerdo con las indicaciones del fabricante.

Las muestras se desecharon de acuerdo con la normativa vigente para el manejo de residuos peligrosos biológicos infecciosos (RPBI) en la NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-087-ECOL- SSA1-2002, protección ambiental - salud ambiental - residuos peligrosos biológico- infecciosos - clasificación y especificaciones de manejo, en la cual se especifica que la orina no se considera un residuo peligroso biológico-infeccioso, por lo que la orina podrá ser desechada en el desagüe.

Recursos humanos y materiales

Recursos humanos:

Dr. José Alejandro Chevaile Ramos. Director de Tesis. Médico Nefrólogo. Nefrólogo en el Hospital Regional de Alta Especialidad “Dr. Ignacio Morones Prieto”.

Director de tesis. Revisión de antecedentes, revisión de base de datos, resultados, discusión y conclusiones.

Dr. en C. Karen Beatriz Méndez Rodríguez. Lic QFB Dra. en Ciencias Biomédicas Básicas. Investigadora por México-SECIHTI. Comisionada a la coordinación para la innovación y aplicación de la ciencia y la tecnología (CIACYT-UASLP) Coordinación del diseño metodológico, análisis estadístico, resultados, discusión y conclusiones. Análisis de los COV de la orina de los pacientes por medio de la nariz electrónica Cyranose® 320.

Dr. Jorge Mena Zúñiga. Médico Internista y nefrólogo. Médico Internista en el Hospital Regional de Alta Especialidad “Dr. Ignacio Morones Prieto”.

Co-director de tesis. Revisión de antecedentes, revisión de base de datos, resultados, discusión y conclusiones.

Dr. Aldo Zúñiga Esquivel. Médico Internista y residente de tercer año de la subespecialidad de nefrología en el Hospital Regional de Alta Especialidad “Dr. Ignacio Morones Prieto”, Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí. Elaboración y desarrollo del protocolo de investigación, redacción de análisis estadístico, resultados, discusión y conclusiones. Toma de muestra de orina.

Recursos materiales:

Computadora de coordinador metodológico: MacBook Air.

Computadora de tesista DELL.

Nariz electrónica (Cyrano[®] 320).

Vasos de recolección de orina.

Refrigerador especial que mantenga muestras a -60°C.

Material de oficina: hojas de máquina.

Capacitación de personal

Capacitación de personal: Se realizó en las instalaciones del Hospital Regional de Alta Especialidad “Dr. Ignacio Morones Prieto” y en el CIACyT.

Adiestramiento de personal: Se realizó en las instalaciones del Hospital Regional de Alta Especialidad “Dr. Ignacio Morones Prieto” y en el CIACyT.

Financiamiento:

No se generará ningún costo para los pacientes participantes y/o el hospital. El análisis metabólico de muestras de orina será financiado con el proyecto: “Evaluación de la salud pulmonar en mujeres mestizas e indígenas expuestas a contaminación de aire en interiores: interacción salud-ambiente”-PROYECTO APROBADO POR COPOCYT (Anexo 5).

Resultados

La cohorte total estuvo conformada por 94 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, con predominio del sexo femenino (60.6 %). (**Tabla 1**). La edad presentó una media de 57.7 ± 10.5 años, con una mediana de 56 años (rango 27–82). La glucosa en ayuno mostró una amplia variabilidad, con una media de 172.2 ± 86.7 mg/dL y una mediana de 147 mg/dL (rango 76–527).

La hipertensión arterial estuvo presente en el 44.7 % de los pacientes. La presión arterial media presentó una media de 87.3 ± 11.5 mmHg y una mediana de 86.7 mmHg (rango 60.0–123.3). La tasa de filtración glomerular mostró una media de 85.7 ± 21.5 ml/min/1.73 m², con una mediana de 90.5 ml/min/1.73 m² (rango 23–120).

En cuanto a la albuminuria, el 30.9 % de los pacientes presentó valores menores de 30 mg/g, el 56.4 % valores entre 30 y 300 mg/g y el 12.8 % valores mayores de 300 mg/g.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas basales de la población de estudio (n = 94)

Variable	Cohorte total
Sexo masculino, n (%)	37 (39.4)
Sexo femenino, n (%)	57 (60.6)
Edad, años	57.7 ± 10.5 / 56 (27-82)
Glucosa en ayuno, mg/dL	172.2 ± 86.7 / 147 (76-527)
Hipertensión arterial, n (%)	42 (44.7)
Presión arterial media, mmHg	87.3 ± 11.5 / 86.7 (60.0-123.3)
TFG, ml/min/1.73 m ²	85.7 ± 21.5 / 90.5 (23-120)
Albuminuria <30 mg/g, n (%)	29 (30.9)
Albuminuria 30-300 mg/g, n (%)	53 (56.4)
Albuminuria >300 mg/g, n (%)	12 (12.8)

Fueron clasificados en tres grupos de acuerdo con la tasa de filtración glomerular (TFG) y el grado de albuminuria (**Tabla 2**).

El Grupo 1 estuvo conformado por 10 pacientes con enfermedad renal diabética definida por una TFG <60 ml/min/1.73 m² y albuminuria >30 mg/g. La distribución por sexo fue equitativa (50 % hombres y 50 % mujeres), con una edad entre 50 y 68 años. Los valores de glucosa en ayuno oscilaron entre 93 y 327 mg/dL. La hipertensión arterial estuvo presente en el 90 % de los pacientes y la presión arterial media (PAM) se encontró entre 81.7 y 111.3 mmHg. La TFG osciló entre 23 y 59

ml/min/1.73 m². En cuanto a la albuminuria, el 60 % presentó valores entre 30 y 300 mg/g y el 40 % valores >300 mg/g.

El Grupo 2 incluyó 55 pacientes con TFG ≥ 60 ml/min/1.73 m² y albuminuria >30 mg/g. Se identificaron 22 hombres (40 %) y 33 mujeres (60 %), con edades entre 43 y 82 años. La glucosa en ayuno mostró amplia variabilidad (76–527 mg/dL). La hipertensión arterial estuvo presente en el 60 % de los pacientes y la PAM osciló entre 60.0 y 123.3 mmHg. La TFG varió entre 61 y 120 ml/min/1.73 m². Respecto a la albuminuria, el 85.5 % presentó valores entre 30 y 300 mg/g y el 14.5 % valores >300 mg/g.

El Grupo 3 estuvo conformado por 29 pacientes con función renal conservada (TFG ≥ 60 ml/min/1.73 m²) y albuminuria <30 mg/g. Como criterio adicional de inclusión, ninguno presentó hipertensión arterial. La edad osciló entre 27 y 79 años, con predominio femenino (65.5 %). La glucosa en ayuno se encontró entre 78 y 380 mg/dL, la PAM entre 70.0 y 100.0 mmHg, la TFG entre 65 y 114 ml/min/1.73 m², y la albuminuria fue <30 mg/g en el 100 % de los casos.

Tabla 2. Características demográficas y clínicas basales de la población de estudio

Variable	Grupo 1 TFG <60 Alb>30 (n = 10)	Grupo 2 TFG ≥ 60 Alb>30 (n = 55)	Grupo 3 TFG ≥ 60 Alb <30 (n = 29)
Sexo masculino, n (%)	5 (50)	22 (40)	10 (34.5)
Sexo femenino, n (%)	5 (50)	33 (60)	19 (65.5)
Edad, años (rango)	50-68	43-82	27-79
Glucosa en ayuno, mg/dL (rango)	93-327	76-527	78-380
Hipertensión arterial, n (%)	9 (90)	33 (60)	0 (0)
PAM, mmHg (rango)	81.7-111.3	60.0-123.3	70.0-100.0
TFG, ml/min/1.73 m ² (rango)	23-59	61-120	65-114
Albuminuria <30 mg/g, n (%)	0	0	29 (100)
Albuminuria 30-300 mg/g, n (%)	6 (60)	47 (85.5)	0
Albuminuria >300 mg/g, n (%)	4 (40)	8 (14.5)	0

Análisis multivariado

Como parte de lo análisis multivariados se realizó un análisis de componentes principales (PCA), el cual explica el 79.1 % de la variabilidad total, de los cuales el PC1 explicó el 62.4 % de la varianza y el PC2 el 16.7 %. De manera visual se observó una tendencia a la separación de los grupos principalmente a lo largo del PC1, con solapamiento parcial. De acuerdo a lo anterior el grupo 3 presenta una mejor agrupación de las muestras (menor intra variabilidad) y el grupo 2 se observa con mayor dispersión de los datos (**Figura 1**)

Con el fin de comprobar si existían diferencias significativas entre los grupos de estudio, se llevó a cabo un análisis PERMANOVA, en el cual no se identificó diferencias significativas entre los Grupos 1 y 2 (p = 0.266). En contraste, se

observaron diferencias significativas entre el Grupo 2 y el Grupo 3 (p ajustada = 0.003), así como entre el Grupo 1 y el Grupo 3 (p ajustada = 0.0255). La comparación entre los Grupos 2 y 3 presentó el mayor tamaño del efecto ($R^2 = 0.227$). (Tabla 2)

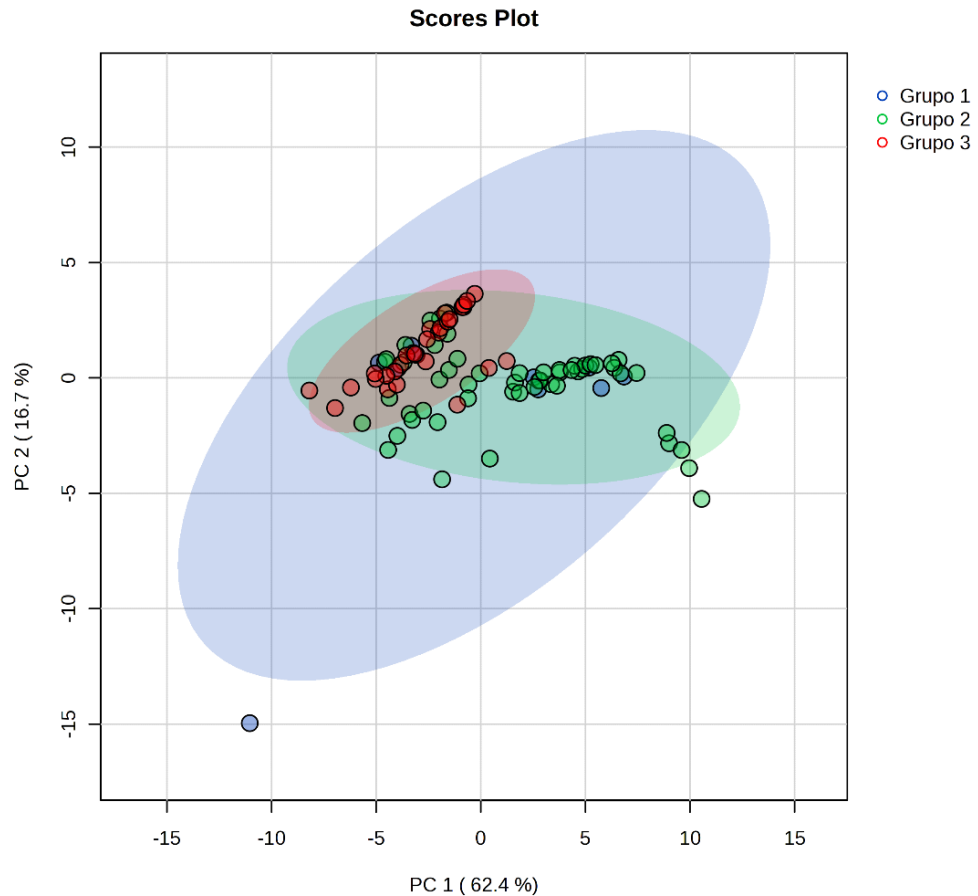


Figura 1: Análisis de componentes principales (PCA)

Tabla 3. Comparación pareada de PERMANOVA entre grupos

Comparación	F.Model	R ²	p-valor	p-ajust
Grupo 2 vs Grupo 1	1.2802	0.0203	0.266	0.266
Grupo 2 vs Grupo 3	23.829	0.22732	0.001	0.003
Grupo 1 vs Grupo 3	4.5567	0.10965	0.017	0.0255

Análisis de clúster y correlación clínica

El análisis de agrupamiento no supervisado identificó tres clústeres metabólicos. **(Figura 2)**. El clúster 1 estuvo integrado exclusivamente por pacientes del Grupo 2. El clúster 3 incluyó pacientes de los Grupos 1 y 2, con predominio del Grupo 2, mientras que el clúster 2 incluyó pacientes de los tres grupos, concentrando principalmente a los pacientes del Grupo 3. El Grupo 2 fue el único presente en los tres clústeres. Se identificaron algunos pacientes de los Grupos 2 y 3 fuera de los clústeres definidos, localizados en proximidad a los clústeres 2 y 3.

Desde el punto de vista clínico, el clúster 1 se caracterizó por una marcada variabilidad en los valores de glucosa en ayuno que oscilaron entre 80 y 219 mg/dL (mediana 131 mg/dL) y menor grado de presión arterial, con valores de presión arterial media entre 75 y 106 mmHg (mediana 96.7 mmHg). El clúster 2 presentó un perfil clínico-metabólico más homogéneo, con valores de glucosa en ayuno entre 78 y 527 mg/dL (mediana 152 mg/dL) y valores de presión arterial media predominantemente dentro de rangos normales (60.0–111.3 mmHg, mediana 83.3 mmHg), así como una baja frecuencia de hipertensión arterial. En contraste, el clúster 3 se asoció a una mayor carga hemodinámica, con valores de glucosa en ayuno entre 76 y 379 mg/dL (mediana 138 mg/dL) y los valores más elevados de

presión arterial media de la cohorte (66.7–123.3 mmHg, mediana 89.0 mmHg), configurando un perfil clínico compatible con un fenotipo cardiorenal intermedio.

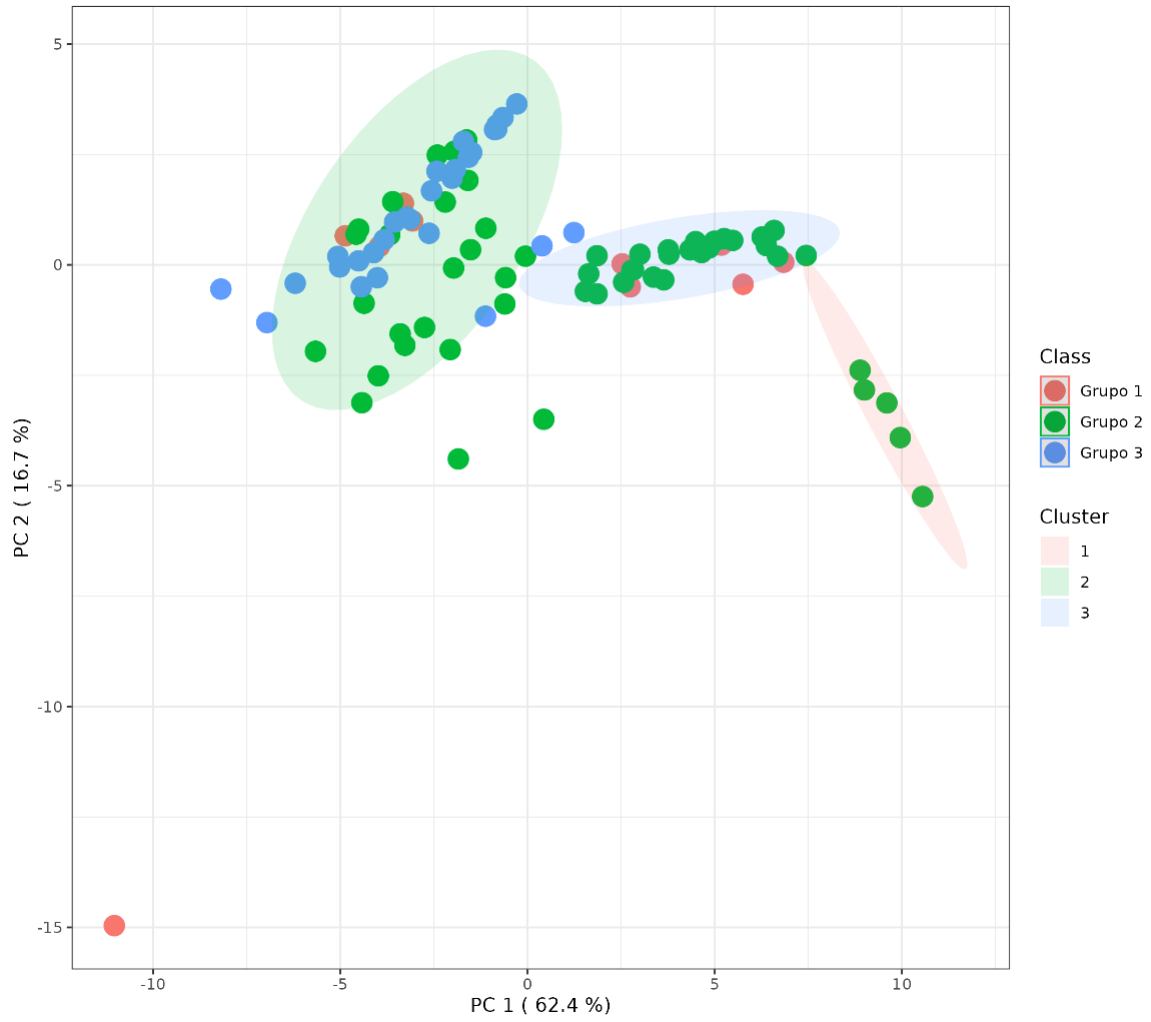


Figura 2. Clusters

Discusión

En el presente estudio se exploraron las diferencias en el perfil metabólico urinario de pacientes con diabetes mellitus estratificados de acuerdo con la tasa de filtración glomerular y el grado de albuminuria. Los resultados obtenidos mediante análisis multivariados sugieren que las alteraciones metabólicas urinarias se asocian principalmente con la presencia de albuminuria, más que con la reducción de la función renal medida por la TFG.

El análisis de componentes principales permitió identificar una separación parcial entre los grupos de estudio, particularmente a lo largo del primer componente principal, el cual explicó más del 60 % de la varianza total. Este hallazgo es consistente con estudios previos de metabolómica urinaria en nefropatía diabética, en los cuales se ha descrito que las principales fuentes de variabilidad metabólica se relacionan con alteraciones metabólicas tempranas más que con el deterioro avanzado de la función renal (36,37). La mayor dispersión observada en el Grupo 1 sugiere una heterogeneidad metabólica creciente en etapas más avanzadas de daño renal, mientras que el agrupamiento más compacto del Grupo 3 es congruente con un perfil metabólico más estable, como ha sido previamente descrito en pacientes con diabetes sin daño renal establecido (38).

El análisis PERMANOVA complementó estos hallazgos al demostrar que no existieron diferencias estadísticamente significativas entre los Grupos 1 y 2, ambos caracterizados por la presencia de albuminuria, independientemente del nivel de TFG. En contraste, se identificaron diferencias significativas entre el Grupo 3 y los otros dos grupos. Este patrón ha sido reportado de manera consistente en estudios metabólicos, donde la albuminuria se ha asociado con alteraciones en vías relacionadas con el metabolismo energético, aminoácidos y estrés oxidativo, incluso en pacientes con TFG conservada (39,40). Estos resultados apoyan la noción de que la albuminuria refleja no solo daño estructural renal, sino también disfunción metabólica sistémica y renal temprana.

Aunque en el presente estudio no se identificaron metabolitos individuales ni vías metabólicas específicas debido al uso de una nariz electrónica como herramienta de perfil metabólico global, los patrones de agrupamiento observados pueden interpretarse a la luz de la evidencia previa. Estudios de metabolómica urinaria no dirigida han demostrado que la albuminuria se asocia con alteraciones en vías relacionadas con el metabolismo energético mitocondrial (ciclo del citrato), el metabolismo de aminoácidos (arginina y prolina) y el metabolismo de ácidos grasos, incluso en pacientes con tasa de filtración glomerular conservada. En particular, Feng et al. describieron perfiles metabólicos urinarios diferenciados entre pacientes con enfermedad renal diabética normoalbuminúrica y albuminúrica, identificando subfenotipos metabólicos asociados principalmente al grado de albuminuria más que al nivel de función renal (26).

El análisis de agrupamiento no supervisado permitió profundizar en la estructura interna de los perfiles metabolómicos, revelando la presencia de distintos clústeres con composición clínica heterogénea. De particular relevancia fue la observación de que el Grupo 2 se distribuyó en los tres clústeres identificados, lo que sugiere que los pacientes con función renal conservada y albuminuria no constituyen un grupo metabolómicamente uniforme. Hallazgos similares han sido descritos en estudios de metabolómica no supervisada, donde se ha observado que pacientes con características clínicas comparables pueden presentar perfiles metabolómicos claramente diferenciados, reflejando subfenotipos biológicos distintos (11,41).

La correlación de los clústeres con variables clínicas aportó información adicional sobre la posible base fisiopatológica de estos subfenotipos. El clúster exclusivo del Grupo 2 se caracterizó por una marcada variabilidad en los niveles de glucosa en ayuno, incluyendo las concentraciones más elevadas de la cohorte, con menor carga hemodinámica. En el contexto de la literatura, este patrón podría reflejar alteraciones predominantes en vías relacionadas con el metabolismo de la glucosa, el ciclo de los ácidos tricarboxílicos y el metabolismo de aminoácidos ramificados, las cuales han sido consistentemente asociadas con hiperglucemia crónica y disfunción metabólica temprana en la nefropatía diabética (18,37).

Por otro lado, el clúster con predominio de pacientes de los Grupos 1 y 2 mostró una mayor prevalencia de hipertensión arterial y valores más elevados de presión arterial media, configurando un perfil clínico compatible con un fenotipo cardiorrenal intermedio. De acuerdo con estudios metabolómicos previos, este tipo de perfil clínico se ha asociado con alteraciones en vías relacionadas con el metabolismo energético renal, la disfunción mitocondrial y el metabolismo de compuestos implicados en la función endotelial y el estrés oxidativo, lo cual podría explicar la diferenciación observada en este clúster (38,40).

Finalmente, el clúster que concentró a la mayoría de los pacientes del Grupo 3 mostró un perfil clínico–metabólico más homogéneo y estable, en concordancia con lo reportado en poblaciones con diabetes sin evidencia de nefropatía clínicamente significativa.

En conjunto, estos hallazgos refuerzan la utilidad de la metabolómica urinaria como una herramienta sensible para detectar alteraciones metabólicas tempranas en la nefropatía diabética, incluso antes de la reducción significativa de la TFG. La identificación de subfenotipos metabolómicos dentro de pacientes con albuminuria y función renal conservada coincide con la literatura actual, que propone el uso de enfoques metabolómicos para mejorar la estratificación de riesgo y la comprensión de la heterogeneidad biológica de la enfermedad renal diabética (11,41).

Limitaciones y perspectivas futuras

El presente estudio presenta limitaciones que deben considerarse al interpretar sus resultados. En primer lugar, el análisis metabólico se realizó mediante una nariz electrónica, lo cual permite la evaluación de perfiles metabólicos globales a partir de patrones de compuestos volátiles, pero no posibilita la identificación ni cuantificación de metabolitos individuales ni la evaluación directa de vías metabólicas específicas. En este sentido, los hallazgos reflejan diferencias en firmas metabólicas globales, sin permitir inferencias mecanísticas precisas.

En segundo lugar, el diseño transversal del estudio limita la posibilidad de establecer relaciones causales o temporales entre los perfiles metabólicos urinarios y la progresión de la nefropatía diabética. Asimismo, aunque el tamaño muestral fue adecuado para análisis exploratorios multivariados, algunos subgrupos y clústeres incluyeron un número reducido de pacientes, lo que puede limitar la generalización de los resultados. Adicionalmente, el análisis por clúster se realizó con un enfoque exploratorio post hoc, por lo que los subfenotipos identificados deben interpretarse como generadores de hipótesis.

A pesar de estas limitaciones, los resultados del presente estudio abren diversas perspectivas de investigación. Estudios longitudinales permitirán evaluar el valor predictivo de las firmas metabólicas identificadas, particularmente en pacientes con función renal conservada y albuminuria presente. Asimismo, la integración de la nariz electrónica con técnicas metabólicas dirigidas, como espectrometría de masas o resonancia magnética nuclear, podría facilitar la identificación de metabolitos específicos asociados a los patrones observados. Finalmente, el uso de enfoques de aprendizaje automático sobre los datos obtenidos por nariz electrónica podría contribuir al desarrollo de herramientas no invasivas para la estratificación temprana del riesgo renal en pacientes con diabetes mellitus.

Conclusión

En este estudio se identificaron diferencias en el perfil metabólico urinario de pacientes con diabetes mellitus, las cuales se asociaron principalmente con la presencia de albuminuria, independientemente del grado de función renal medido por la tasa de filtración glomerular. Mediante el uso de una nariz electrónica y análisis multivariados no supervisados, fue posible detectar firmas metabólicas globales y evidenciar la heterogeneidad metabólica existente en pacientes con función renal conservada y albuminuria presente.

Los hallazgos obtenidos sugieren que la metabólica urinaria basada en patrones puede constituir una herramienta complementaria no invasiva para la caracterización temprana de la nefropatía diabética y para la identificación de subfenotipos clínico–metabólicos. Estos resultados apoyan el potencial de la

metabolómica urinaria basada en patrones como una herramienta innovadora para la detección temprana y estratificación del riesgo en la enfermedad renal diabética.

Referencias bibliográficas.

1. Magliano D, Boyko EJ. IDF diabetes atlas. 10th edition. Brussels: International Diabetes Federation; 2021. 1 p.
2. Basto-Abreu A, López-Olmedo N, Rojas-Martínez R, Aguilar-Salinas CA, Moreno-Banda GL, Carnalla M, et al. Prevalencia de prediabetes y diabetes en México: Ensanut 2022. *Salud Publica Mex.* 13 de junio de 2023;65:s163-8. doi:10.21149/14832
3. Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, Hirsch IB, Tuttle KR, Himmelfarb J, et al. Kidney Disease and Increased Mortality Risk in Type 2 Diabetes. *Journal of the American Society of Nephrology.* febrero de 2013;24(2):302-8. doi:10.1681/ASN.2012070718
4. Zúñiga JM. Programa de detección temprana de enfermedad renal crónica en el Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”.
5. Thomas MC, Brownlee M, Susztak K, Sharma K, Jandeleit-Dahm KAM, Zoungas S, et al. Diabetic kidney disease. *Nat Rev Dis Primers.* 30 de julio de 2015;1(1):15018. doi:10.1038/nrdp.2015.18
6. Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The Stages in Diabetic Renal Disease: With Emphasis on the Stage of Incipient Diabetic Nephropathy. *Diabetes.* 1 de junio de 1983;32(Supplement_2):64-78. doi:10.2337/diab.32.2.S64
7. Oshima M, Shimizu M, Yamanouchi M, Toyama T, Hara A, Furuichi K, et al. Trajectories of kidney function in diabetes: a clinicopathological update. *Nat Rev Nephrol.* noviembre de 2021;17(11):740-50. doi:10.1038/s41581-021-00462-y
8. Kume S, Araki S, Ugi S, Morino K, Koya D, Nishio Y, et al. Secular changes in clinical manifestations of kidney disease among Japanese adults with type 2 diabetes from 1996 to 2014. *J of Diabetes Invest.* julio de 2019;10(4):1032-40. doi:10.1111/jdi.12977
9. Luo Y, Zhang W, Qin G. Metabolomics in diabetic nephropathy: Unveiling novel biomarkers for diagnosis (Review). *Mol Med Rep.* 3 de julio de 2024;30(3):156. doi:10.3892/mmr.2024.13280
10. Trifonova OP, Maslov DL, Balashova EE, Lichtenberg S, Lokhov PG. Potential Plasma Metabolite Biomarkers of Diabetic Nephropathy: Untargeted Metabolomics Study. *JPM.* 11 de noviembre de 2022;12(11):1889. doi:10.3390/jpm12111889

11. Nicholson JK, Lindon JC, Holmes E. «Metabonomics»: understanding the metabolic responses of living systems to pathophysiological stimuli via multivariate statistical analysis of biological NMR spectroscopic data. *Xenobiotica*. enero de 1999;29(11):1181-9. doi:10.1080/004982599238047
12. Huang G, Li M, Li Y, Mao Y. Metabolomics: A New Tool to Reveal the Nature of Diabetic Kidney Disease. *Laboratory Medicine*. 3 de noviembre de 2022;53(6):545-51. doi:10.1093/labmed/lmac041
13. Patti GJ, Yanes O, Siuzdak G. Metabolomics: the apogee of the omics trilogy. *Nat Rev Mol Cell Biol*. abril de 2012;13(4):263-9. doi:10.1038/nrm3314
14. Dona AC, Kyriakides M, Scott F, Shephard EA, Varshavi D, Veselkov K, et al. A guide to the identification of metabolites in NMR-based metabonomics/metabolomics experiments. *Computational and Structural Biotechnology Journal*. 2016;14:135-53. doi:10.1016/j.csbj.2016.02.005
15. DeFronzo RA, Reeves WB, Awad AS. Pathophysiology of diabetic kidney disease: impact of SGLT2 inhibitors. *Nat Rev Nephrol*. mayo de 2021;17(5):319-34. doi:10.1038/s41581-021-00393-8
16. Sas KM, Kayampilly P, Byun J, Nair V, Hinder LM, Hur J, et al. Tissue-specific metabolic reprogramming drives nutrient flux in diabetic complications. *JCI Insight*. 22 de septiembre de 2016;1(15). doi:10.1172/jci.insight.86976
17. Inagi R, Ishimoto Y, Nangaku M. Proteostasis in endoplasmic reticulum—new mechanisms in kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. julio de 2014;10(7):369-78. doi:10.1038/nrneph.2014.67
18. Darshi M, Van Espen B, Sharma K. Metabolomics in Diabetic Kidney Disease: Unraveling the Biochemistry of a Silent Killer. *Am J Nephrol*. 2016;44(2):92-103. doi:10.1159/000447954
19. Cordero-Pérez P, Sánchez-Martínez C, García-Hernández PA, Saucedo AL. Metabolomics of the diabetic nephropathy: behind the fingerprint of development and progression indicators. *Nefrología (English Edition)*. noviembre de 2020;40(6):585-96. doi:10.1016/j.nefro.2020.12.002
20. Hirayama A, Nakashima E, Sugimoto M, Akiyama S ichi, Sato W, Maruyama S, et al. Metabolic profiling reveals new serum biomarkers for differentiating diabetic nephropathy. *Anal Bioanal Chem*. diciembre de 2012;404(10):3101-9. doi:10.1007/s00216-012-6412-x
21. Pang L, Liang Q, Wang Y, Ping L, Luo G. Simultaneous determination and quantification of seven major phospholipid classes in human blood using normal-phase liquid chromatography coupled with electrospray mass

- spectrometry and the application in diabetes nephropathy. *Journal of Chromatography B*. 15 de junio de 2008;869(1-2):118-25.
doi:10.1016/j.jchromb.2008.05.027
22. Zhu C, Liang Q lin, Hu P, Wang Y ming, Luo G an. Phospholipidomic identification of potential plasma biomarkers associated with type 2 diabetes mellitus and diabetic nephropathy. *Talanta*. septiembre de 2011;85(4):1711-20.
doi:10.1016/j.talanta.2011.05.036
 23. Mogos M, Socaciu C, Socaciu AI, Vlad A, Gadalean F, Bob F, et al. Metabolomic Investigation of Blood and Urinary Amino Acids and Derivatives in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Early Diabetic Kidney Disease. *Biomedicines*. 25 de mayo de 2023;11(6):1527.
doi:10.3390/biomedicines11061527
 24. Wang J, Zhou C, Zhang Q, Liu Z. Metabolomic profiling of amino acids study reveals a distinct diagnostic model for diabetic kidney disease. *Amino Acids*. noviembre de 2023;55(11):1563-72. doi:10.1007/s00726-023-03330-0
 25. Ibarra-González I, Cruz-Bautista I, Bello-Chavolla OY, Vela-Amieva M, Pallares-Méndez R, Ruiz De Santiago Y Nevarez D, et al. Optimization of kidney dysfunction prediction in diabetic kidney disease using targeted metabolomics. *Acta Diabetol*. noviembre de 2018;55(11):1151-61.
doi:10.1007/s00592-018-1213-0
 26. Feng Q, Li Y, Yang Y, Feng J. Urine Metabolomics Analysis in Patients With Normoalbuminuric Diabetic Kidney Disease. *Front Physiol*. 6 de octubre de 2020;11:578799. doi:10.3389/fphys.2020.578799
 27. Haukka JK, Sandholm N, Forsblom C, Cobb JE, Groop PH, Ferrannini E. Metabolomic Profile Predicts Development of Microalbuminuria in Individuals with Type 1 Diabetes. *Sci Rep*. 14 de septiembre de 2018;8(1):13853.
doi:10.1038/s41598-018-32085-y
 28. Santiago-Hernandez A, Martinez PJ, Martin-Lorenzo M, Ruiz-Hurtado G, Barderas MG, Segura J, et al. Differential metabolic profile associated with the condition of normoalbuminuria in the hypertensive population. *Nefrología (English Edition)*. julio de 2020;40(4):439-45. doi:10.1016/j.nefro.2020.08.003
 29. Martin WP, Malmodin D, Pedersen A, Wallace M, Fändriks L, Aboud CM, et al. Urinary Metabolomic Changes Accompanying Albuminuria Remission following Gastric Bypass Surgery for Type 2 Diabetic Kidney Disease. *Metabolites*. 2 de febrero de 2022;12(2):139. doi:10.3390/metabo12020139
 30. Evaluación del perfil global de compuestos orgánicos volátiles (metabolómica) en orina y su relación con Nefritis Lúpica. Estudio piloto..pdf.

31. Contreras JAC. Identificación de la huella metabólica en muestras de orina, plasma y tejido renal en pacientes adultos con enfermedades glomerulares. agosto de 2025;53.
32. Méndez-Rodríguez KB, Ramírez-Gómez LM, Ilizaliturri Hernández CA, Borjas-García JA, Saldaña-Villanueva K, Pérez-Vázquez FJ. Application of volatilomic analysis by electronic nose for the detection of women with preeclampsia at high risk of developing chronic kidney disease. *Clinica Chimica Acta*. marzo de 2025;570:120205. doi:10.1016/j.cca.2025.120205
33. Viechtbauer W, Smits L, Kotz D, Budé L, Spigt M, Serroyen J, et al. A simple formula for the calculation of sample size in pilot studies. *Journal of Clinical Epidemiology*. noviembre de 2015;68(11):1375-9. doi:10.1016/j.jclinepi.2015.04.014
34. Alvarez RJ. LEY GENERAL DE SALUD.
35. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA*. 27 de noviembre de 2013;310(20):2191. doi:10.1001/jama.2013.281053
36. Zhang et al. - 2010 - Metabolomics Towards Understanding Traditional Ch.pdf.
37. Sharma K, Karl B, Mathew AV, Gangoiti JA, Wassel CL, Saito R, et al. Metabolomics Reveals Signature of Mitochondrial Dysfunction in Diabetic Kidney Disease. *Journal of the American Society of Nephrology*. noviembre de 2013;24(11):1901-12. doi:10.1681/ASN.2013020126
38. Zhao YY. Metabolomics in chronic kidney disease. *Clinica Chimica Acta*. junio de 2013;422:59-69. doi:10.1016/j.cca.2013.03.033
39. Van Der Kloet et al. - 2012 - Discovery of early-stage biomarkers for diabetic k.pdf.
40. Rhee EP, Clish CB, Wenger J, Roy J, Elmariah S, Pierce KA, et al. Metabolomics of Chronic Kidney Disease Progression: A Case-Control Analysis in the Chronic Renal Insufficiency Cohort Study. *Am J Nephrol*. 2016;43(5):366-74. doi:10.1159/000446484
41. Rhee EP, Gerszten RE. Metabolomics and Cardiovascular Biomarker Discovery. *Clinical Chemistry*. 1 de enero de 2012;58(1):139-47. doi:10.1373/clinchem.2011.169573

Anexos.

1. Consentimiento informado
2. Carta de aprobación del protocolo de investigación por el subdirector de educación e investigación en salud.
3. Carta de aprobación del protocolo de investigación por el Comité de Investigación.
4. Carta de aprobación del protocolo de investigación por el Comité de Ética e Investigación.
5. Convenio de asignación de recursos de “Evaluación de la salud pulmonar en mujeres mestizas e indígenas expuestas a contaminación de aire en interiores: interacción salud-ambiente”
6. Constancia de Curso de Buenas Prácticas.



INVESTIGACIÓN CLÍNICA CON INTERVENCIÓN DE RIESGO MÍNIMO

**DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL PACIENTE v.2025
HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD "DR. IGNACIO MORONES PRIETO"
DIVISIÓN DE MEDICINA INTERNA, DEPARTAMENTO DE NEFROLOGÍA**

PACIENTE ADULTO

TÍTULO DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN	
Evaluación del perfil metabólico urinario en pacientes adultos con diabetes mellitus y enfermedad renal diabética	
Nº REGISTRO DEL PROTOCOLO AUTORIZADO ANTE EL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN	PERIODO DE EJECUCIÓN DEL PROTOCOLO AUTORIZADO
65-25	29oct 2025 - 29oct 2026
INVESTIGADOR PRINCIPAL	ADSCRIPCIÓN DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL
Dr. (a) José Alejandro Chevaile Ramos	Departamento de nefrología División de medicina interna Hospital Regional de Alta Especialidad "Dr. Ignacio Morones Prieto"
CO-INVESTIGADOR	ADSCRIPCIÓN DEL CO-INVESTIGADOR
Dr. (a) Aldo Zúñiga Esquivel	Departamento de nefrología Facultad de medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí Hospital Regional de Alta Especialidad "Dr. Ignacio Morones Prieto"
FECHA DE LA PRESENTACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO	
Nº DE IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE	

Objetivos y justificación del estudio.

El Departamento de Nefrología de la División de Medicina Interna del Hospital Regional de Alta Especialidad "Dr. Ignacio Morones Prieto" está realizando una investigación con el objetivo de evaluar el perfil metabólico urinario en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal diabética.

El propósito de este estudio es identificar cambios en los componentes químicos presentes en la orina de personas con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal diabética. Esto podría ayudar en el futuro a mejorar el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de esta enfermedad.



2025
Año de
La Mujer
Indígena

Venustiano Carranza N° 2395 Zona Universitaria CP. 78296, San Luis Potosí, SLP. Tel: (44) 4210 1300 www.hospitalcentral.gob.mx



Selección de participantes para el estudio de investigación.

Su médico le ha explicado con detalle en qué consiste su condición de salud y la importancia de identificar de manera temprana la enfermedad renal diabética en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 mediante un método urinario no invasivo con el objetivo de disminuir complicaciones como deterioro de la función renal y muerte.

Usted ha sido invitada a participar en este estudio porque tiene diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 y reúne las características necesarias para un estudio que busca analizar los metabolitos en la orina de pacientes con esta enfermedad.

Para realizar este estudio, se incluirá a 22 pacientes que serán seleccionados de la base de datos del protocolo multicéntrico de detección de enfermedad renal crónica en múltiples estados del país dirigido por el Dr. Gregorio Tomás Obrador y patrocinado por AstraZeneca aprobado por un comité de ética e investigación. Los pacientes seleccionados se dividirán en 3 grupos dependiendo de la cantidad de albumina en orina y de la tasa de filtrado glomerular. En el primer grupo estarán los pacientes que presenten albúmina en la orina ≥ 30 mg/g y tasa de filtrado glomerular < 60 mL/min/1.72 m², en el segundo grupo estarán los pacientes que presenten albúmina en orina ≥ 30 mg/g y tasa de filtrado glomerular ≥ 60 mL/min/1.72 m² y en el tercer grupo estarán los pacientes que presenten albúmina en orina < 30 mg/g y tasa de filtrado glomerular ≥ 60 mL/min/1.72 m².

Participación voluntaria o retiro del estudio.

Usted ha sido invitado(a) a participar debido a las características de su condición médica (diabetes mellitus tipo 2), es decir, de las molestias, resultados de la revisión médica y de los análisis o estudios que se le han realizado para evaluar un método diagnóstico/tamizaje su condición que es enfermedad renal diabética.

Su participación en este estudio es absolutamente voluntaria. Usted está en libertad de negarse a participar en este estudio y esta decisión no afectará de ninguna forma el trato médico que reciba en la institución para su condición. Si decide participar, usted puede revocar o anular el consentimiento que ahora firma, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación. Su decisión de continuar o no en el estudio, no afectará de ninguna forma el trato médico que reciba en la institución para su condición. Si decide terminar su participación en este estudio, deberá comunicarlo al **Dr(a). José Alejandro Chevaile Ramos** o al **Dr. Aldo Zúñiga Esquivel**, quienes le proporcionarán un documento (formato) muy sencillo en el que usted pondrá algunos de sus datos e indicará que ya no desea participar en el estudio.

Información para el sujeto de investigación.

La enfermedad renal diabética es una de las principales complicaciones de la diabetes mellitus. Los niveles de albúmina < 30 mg/g en la orina y una función renal ≥ 60 mL/min/1.72 m² son normales, pero estos pueden modificarse en la enfermedad renal diabética, la cual se caracteriza por aumento de albúmina en orina y en algunos casos disminución de la función del riñón para eliminar toxinas. Esta es una enfermedad, que si no se identifica a tiempo y no se trata de manera adecuada, puede llegar a falla completa de la función del riñón y requerir hemodiálisis o diálisis peritoneal, e incluso la muerte por las complicaciones.



2025
Año de
La Mujer
Indígena

Venustiano Carranza N° 2395 Zona Universitaria CP. 78290, San Luis Potosí, SLP. Tel: (44) 4210 1300 www.hospitalcentral.gob.mx



De forma tradicional se utiliza la medición de los niveles de albúmina en orina y de la creatinina (que es un desecho que se elimina por la orina) en la sangre para determinar si hay daño o no en el riñón, sin embargo, cuando estos se alteran ya existe un daño establecido. Es necesario buscar otros marcadores para poder detectar el daño antes de que se establezca.

La metabolómica son sustancias pequeñas que el cuerpo produce todos los días, que nos cuentan como está funcionando el organismo: si usa bien la energía, como procesa los alimentos o si hay alguna enfermedad que está alterando estos procesos. Entonces la metabolómica urinaria consiste en analizar todas esas sustancias al mismo tiempo para descubrir patrones que nos ayuden a diagnosticar la enfermedad renal diabética antes de que haya un daño estructural establecido para poder prevenir las complicaciones antes mencionadas.

Procedimientos a los que se someterá el sujeto de investigación.

Si usted acepta participar, le pediremos que lea cuidadosamente el presente documento de consentimiento informado y que haga todas las preguntas necesarias al médico investigador responsable, el Dr. (a) José Alejandro Chevaile Ramos, para que pueda resolver sus dudas.

Cuando ya no tenga alguna duda con respecto a lo que se hará en este estudio, le pediremos que firme su aceptación de participar al final de este documento, y le pediremos nos proporcione información general como su nombre, su edad, peso, estatura; y de sus antecedentes patológicos, como el enfermedades y tratamiento; así como información de sus laboratorios (creatinina y relación albúmina-creatinina) de los datos que ya había proporcionado en el protocolo de enfermedad renal crónica dirigido por el Dr. Gregorio Tomás Obrador y patrocinado por AstraZeneca, que realizará el Dr. (a) Aldo Zúñiga Esquivel. Para mantener sus datos anónimos. Se le asignará un código con el que únicamente los médicos investigadores que participan en este estudio podrán saber su identidad.

Además de la obtención de sus datos previamente descritos, le solicitaremos su autorización para realizar una toma de muestra de orina en frascos estériles de 120 ml. Siendo una intervención no invasiva con mínimos riesgos.

Aviso de Uso y Disposición de Muestras Biológicas

Todo el material biológico obtenido de sus muestras para este estudio (orina) se utilizará únicamente para los propósitos explicados en este documento de consentimiento informado y no se utilizarán para aislar material genético, para realizar cultivos de sus células de forma temporal o permanente y/o para realizar cambios en el material genético de sus células (líneas celulares continuas, transformadas o inmortalizadas). Asimismo, en ninguna circunstancia sus muestras podrán ser analizadas con motivos de identificación.

Las muestras de orina serán obtenidas en Hospital Regional de Alta Especialidad "Dr. Ignacio Morones Prieto" ubicado en: Av. Venustiano Carranza N° 2395, Col. Zona Universitaria, San Luis Potosí, San Luis Potosí. Posteriormente serán transportadas a 4°C por el Dr. Aldo Zúñiga Esquivel al edificio de Coordinación para la Innovación y Aplicación de la Ciencia y la Tecnología (CIACYT) ubicada en: Av. Sierra Leona #550-2ª, Lomas de San Luis, 78210 San Luis Potosí, San Luis Potosí.



2025
Año de
La Mujer
Indígena

Venustiano Carranza N° 2395 Zona Universitaria CP. 78290, San Luis Potosí, SLP. Tel: (44) 4210 1300 www.hospitaicentral.gob.mx



Estas muestras se almacenarán a -80°C bajo el control de Karen Beatriz Méndez Rodríguez hasta su análisis para la medición de los metabolitos.

Posterior a la evaluación de los metabolitos urinarios mencionados en los tiempos establecidos y explicados previamente serán destruidas al finalizar este estudio de acuerdo a la NOM- 087 para la disposición final de los residuos peligrosos biológico infecciosos y ya no podrán ser utilizadas para cualquier otro fin.

Los investigadores, médicos tratantes, estudiantes o cualquier otra persona relacionada con este proyecto no podrán comercializar, donar o intercambiar alguna de las muestras que usted ha consentido en donar para los propósitos descritos en este documento.

Procedimientos y tratamientos alternativos existentes.

Usted no tiene que participar en este estudio para diagnosticar la enfermedad renal diabética. Si decide no participar en este estudio, su médico podrá solicitar los estudios estándar para su diagnóstico temprano. Su médico del estudio puede brindarle más información sobre la enfermedad que tiene y analizará con usted los riesgos y beneficios de los tratamientos alternativos.

Compromisos por parte del participante durante el estudio.

Si usted accede a participar en este estudio, tiene las siguientes responsabilidades:

En relación con las citas/visitas y procedimientos del estudio:

- Seguir las instrucciones de los investigadores del estudio
- Asistir a todas las citas del estudio. Si es necesario faltar a una cita, debe contactar al investigador del estudio para reprogramar su cita.
- Realizar las actividades requeridas según lo indicado, por ejemplo, proporciona la muestra de orina.

Beneficios para el sujeto de investigación y/o sociedad.

Usted no recibirá un beneficio directo o inmediato cuando se realice esta medición. Sin embargo, estará colaborando con el área de investigación del Departamento de Nefrología del Hospital Regional de Alta Especialidad "Dr. Ignacio Morones Prieto". Este estudio busca una forma diferente para poder detectar de manera más temprana y no invasiva la enfermedad renal diabética.

Potenciales riesgos para el sujeto de investigación.

Los riesgos potenciales que implican su participación en este estudio son mínimos. Si alguna de las preguntas o de las muestras que le realizarán la hicieran sentir incómodo(a), tiene el derecho de no realizarla. El personal que realiza el estudio está altamente capacitado.

No se han reportado efectos secundarios graves resultado toma de muestra de orina y de la medición de los metabolitos, sin embargo, en el remoto caso de que sintiera alguna otra molestia generada por la investigación, es necesario notificarla inmediatamente al Dr(a). Aldo Zúñiga Esquivel quien se encargará de proporcionarle la atención necesaria, la cual no generará algún costo para usted.



Los posibles riesgos que le hemos explicado previamente no son mayores o diferentes a las otras ocasiones en las que le han solicitado una muestra de orina, por lo que tenga la confianza que el personal que realizará este proceso está capacitado para realizarlo adecuadamente, para responder cualquier duda que tuviera y para atender cualquier molestia o posible complicación.

Gastos y costos derivados de su participación en el estudio.

Usted no recibirá ningún pago por participar en el estudio y su participación no generará ningún costo para usted y/o el hospital adicional al que requiera su atención habitual, ya que estos gastos serán cubiertos por el presupuesto de este estudio de investigación.

Consideraciones Éticas.

Este estudio se considera de riesgo mínimo debido a que los investigadores responsables de este estudio no tomarán decisiones referentes a su tratamiento y únicamente le solicitarán los autorice a solicitar la muestra de orina.

Le solicitaremos su autorización para revisar obtener los datos de que anteriormente proporcionó en el protocolo de enfermedad renal crónica realizado en el Hospital Regional de Alta Especialidad "Dr. Ignacio Morones Prieto" y la solicitar su autorización para que nos proporcione una muestra de orina para poder analizar los metabolitos urinarios.

Existen instituciones u organismos mexicanos como la Secretaría de Salud, la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos sanitarios (COFEPRIS), la Comisión Nacional de Bioética (CONBIOÉTICA) o incluso el Comité de Ética en Investigación (CEI) de este hospital, que se encargan de vigilar el buen manejo de los datos personales y médicos que usted y los demás participantes han autorizado para que sean utilizados en la realización de estudios de investigación como el presente. Estas instituciones u organismos pueden solicitar en cualquier momento a los investigadores de este estudio, la revisión de los procedimientos que se realizan con su información y con sus mediciones, con la finalidad de verificar que se haga un uso correcto y ético de los mismos; por lo que podrán tener acceso a esta información que ha sido previamente asignada con un código de identificación, cuando así lo requieran.

Confidencialidad de la información.

La información personal y médica obtenida de usted en este estudio es de carácter confidencial y será utilizada únicamente por el equipo de investigación de este proyecto para analizar y complementar los resultados obtenidos y no estará disponible para ningún otro propósito. Esta información se conjuntará con la de otros participantes para realizar el presente estudio. Con la finalidad de mantener el anonimato, se le asignará un código para el uso de sus datos.

Si usted así lo decide, los investigadores responsables de este estudio le podrán informar a su médico tratante que usted ha aceptado participar en este estudio, para que la información que se obtenga sea incluida en su expediente clínico. Con esta finalidad, le pediremos que indique al final de este documento si está o no de acuerdo en lo anterior.





Los resultados de este estudio podrán ser publicados con fines científicos en revistas especiales dirigidas al personal médico, de enfermería, químicos e investigadores relacionados con el área de la salud con la finalidad de que conozcan el perfil metabólico urinario de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal diabética. También los resultados de este estudio podrán ser presentados en reuniones científicas en las que se discuten los nuevos hallazgos que se han obtenido de este y otros estudios relacionados con la salud y el tratamiento de pacientes con su mismo diagnóstico. Los datos clínicos de todos los participantes se presentarán de forma anónima de tal manera que no podrán ser identificados.

De acuerdo a la Ley General de Protección de Datos Personales en Posesión de Sujetos Obligados y a Ley de Protección de Datos Personales del estado de San Luis Potosí, sus datos personales no podrán tratarse, transferirse o utilizarse para fines no descritos expresamente en este documento, a menos que sea estrictamente necesario para el ejercicio y cumplimiento de las atribuciones y obligaciones expresamente previstas en las normas que regulan la actuación de los investigadores responsables del estudio; se dé cumplimiento a un mandato legal; sea necesario por razones de seguridad pública, orden público, salud pública o salvaguarda de derechos de terceros.

El uso de los datos personales recabados es de acuerdo al AVISO DE PRIVACIDAD INTEGRAL que puede ser consultado en la siguiente liga:

https://www.hospitalcentral.gob.mx/aviso_de_privacidad

Cualquier otro uso que se requiera para el uso de sus datos o análisis o manejo de sus muestras y/o resultados de los análisis que se describen en este documento, deberá ser informado y solicitado con la debida justificación al Comité de Ética en Investigación de este Hospital, quien determinará la pertinencia de la solicitud y en su caso, autorizará un uso diferente para sus datos, muestras y/o productos derivados de sus muestras y/o resultados; siempre en apego a los lineamientos y normas legislativos nacionales e internacionales y en beneficio y protección de la integridad de los actores participantes.

Motivos para finalizar su participación en el estudio.

El investigador puede retirarlo de este estudio por cualquier motivo justificado de acuerdo con el protocolo. Los siguientes son ejemplos de motivos por los cuales usted podría tener que suspender algunas de las actividades relacionadas con el estudio o todas, incluyendo el tratamiento del estudio:

1. Usted requiere un tratamiento que no está permitido en este estudio.
2. Usted no sigue las instrucciones.
3. Usted queda embarazada (si se embaraza, se requerirá un consentimiento informado adicional para seguimiento del embarazo).
4. Usted experimenta efectos secundarios derivados de tratamientos del estudio que considera inaceptables.
5. El investigador considera que mantenerlo en el estudio podría ser perjudicial para usted.
6. El investigador decide detener el estudio o el desarrollo del tratamiento.



Compromiso de información sobre su participación en el estudio.

Usted tiene derecho a ser informado y a que sus preguntas sobre su participación en el estudio sean resueltas en todo momento.

Se le proporcionará la información actualizada que se obtenga durante el estudio en el momento en el que lo solicite.

Se le entregará una copia de este consentimiento informado, firmada por el investigador responsable donde se incluyen sus datos de contacto y los datos del Comité de Ética en Investigación de este hospital para aclarar cualquier duda que pudiese surgir.

Para realizar cualquier pregunta, duda o aclaración sobre su participación en el estudio, o sobre alguna reacción adversa relacionada con la toma de muestra de orina, usted puede comunicarse con:

Dr. José Alejandro Chevaile Ramos (Investigador principal)

Departamento de Nefrología
Hospital Regional de Alta Especialidad "Dr. Ignacio Morones Prieto"
Av. Venustiano Carranza 2395,
Col. Zona Universitaria, San Luis Potosí, S.L.P., C.P. 78290,
Tel. 4441305457

Dr. Aldo Zúñiga Esquivel (Co-investigador o Tesista)

Departamento de Nefrología
Hospital Regional de Alta Especialidad "Dr. Ignacio Morones Prieto"
Av. Venustiano Carranza 2395,
Col. Zona Universitaria, San Luis Potosí, S.L.P., C.P. 78290,
Tel. celular: (33)16022614

Si usted tiene alguna pregunta con respecto a sus derechos como participante en el estudio de investigación, también puede ponerse en contacto con una persona no involucrada con el equipo de investigadores de este estudio:

Dr. Víctor Manuel Loza González

Presidente del Comité de Ética en Investigación
Hospital Regional de Alta Especialidad "Dr. Ignacio Morones Prieto"
Av. Venustiano Carranza 2395,
Col. Zona Universitaria, San Luis Potosí, S.L.P., C.P. 78290,
Tel 444 834 2701, Ext. 1710



2025
Año de
**La Mujer
Indígena**



Aceptación del documento de Consentimiento Informado

Si usted desea participar de manera voluntaria en esta investigación, por favor proporcione su nombre, firma y fecha este documento en los espacios proporcionados en la parte inferior. Su firma significa que usted acepta lo siguiente:

1. Se me ha dado la información completa y adecuada en forma verbal y por escrito sobre el objetivo del estudio y me han explicado los riesgos y beneficios de participar en lenguaje claro.
2. Se me ha informado que puedo retirar mi consentimiento y terminar mi participación en este estudio en cualquier momento sin afectar mi derecho a recibir atención médica.
3. Es mi responsabilidad preguntar para aclarar cualquier punto que no entienda en relación a mi participación en este estudio. He hecho todas las preguntas a la persona que realiza el proceso de consentimiento y he recibido respuestas satisfactorias.
4. No he ocultado o distorsionado cualquier condición médica actual o cualquier antecedente médico relacionado con mi salud. He respondido todas las preguntas en relación a mi salud en forma precisa y verdadera.
5. Soy mayor de edad y legalmente capaz de dar este consentimiento.
6. Acepto participar en este estudio de manera voluntaria sin que me haya presionado u obligado. Entiendo que mi negación a participar o la discontinuación de mi participación en cualquier momento, no implicará penalidad o pérdida de beneficios a los que de otra forma tengo derecho.
7. Entiendo y estoy de acuerdo en que la información obtenida a partir del presente estudio puede ser utilizada para la publicación de estos resultados con fines académicos como parte de la divulgación científica y como apoyo a la práctica clínica, pero que en todo momento se utilizará un código asignado para mantener mi anonimato y la confidencialidad de mis datos.
8. Me han explicado que la información personal y clínica que he consentido en proporcionar, conservará mi privacidad y que se utilizará solo para los fines que deriven de este estudio.
9. Los investigadores que participan en este proyecto se han comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio en el momento en el que lo solicite y me entregarán una copia de este documento de consentimiento informado.





Autorización para informar a mi médico tratante de mi participación en este estudio de investigación y para que mis resultados sean incluidos en mi expediente clínico.

Se le solicita que indique su acuerdo o desacuerdo para que los investigadores responsables de este estudio de investigación le informen a su médico tratante, el Dr(a) _____, que ha aceptado participar en este estudio con el número de registro 66-25 ante el CEI de este hospital y para que los resultados obtenidos de la medición de metabolitos urinarios, sean incluidos en su expediente clínico para que puedan ser utilizados como referencia para su tratamiento por su médico tratante. Marque con una X su respuesta:

___ Sí, doy mi autorización.

___ No doy mi autorización.

Por medio del presente documento de consentimiento informado acepto participar en el estudio de investigación denominado "Evaluación del perfil metabólico urinario en pacientes adultos con diabetes mellitus y enfermedad renal diabética", de manera libre y voluntaria.

NOMBRE DEL PACIENTE	FIRMA DE ACEPTACIÓN DEL PACIENTE
FECHA DE LA OBTENCIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO	

NOMBRE DEL REPRESENTANTE LEGAL (si es necesario)	FIRMA DE ACEPTACIÓN DEL REPRESENTANTE LEGAL
FECHA DE LA OBTENCIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO	PARENTESCO
DIRECCIÓN / TELÉFONO DE CONTACTO DEL REPRESENTANTE LEGAL	





NOMBRE DEL TESTIGO 1		FIRMA DEL TESTIGO 1	
FECHA		PARENTESCO	
DIRECCIÓN / TELÉFONO DE CONTACTO DEL TESTIGO 1			

NOMBRE DEL TESTIGO 2		FIRMA DEL TESTIGO 2	
FECHA		PARENTESCO	
DIRECCIÓN / TELÉFONO DE CONTACTO DEL TESTIGO 2			

<p>Dr. José Alejandro Chavez INVESTIGADOR PRINCIPAL Departamento de Nefrología División de Medicina Interna Hospital Regional de Alta Especialidad "Dr. Ignacio Morones Prieto" CÉDULA PROFESIONAL 4700333</p>	<p>Dr. Aldo Zúñiga Esquivel CO-INVESTIGADOR Departamento de nefrología Facultad de medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí Hospital Regional de Alta Especialidad "Dr. Ignacio Morones Prieto" CÉDULA PROFESIONAL: 11487332</p>
---	---



2025
Año de
La Mujer
Indígena



REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO v.2025

Manifiesto al Investigador Principal, el Dr. José Alejandro Chevaile Ramos que es mi voluntad revocar el consentimiento informado que he aceptado el día _____ para participar en el protocolo de Investigación titulado "Evaluación del perfil metabólico urinario en pacientes adultos con diabetes mellitus y enfermedad renal diabética". Es mi derecho solicitar que mis datos clínicos y personales, así como los resultados de las pruebas que me han realizado hasta el momento sean eliminadas de esta investigación y ya no sean incluidas en los resultados finales y los reportes o publicaciones que se generarán de este estudio de investigación.

NOMBRE DEL PACIENTE	FIRMA DEL PACIENTE
FECHA DE LA REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO	

NOMBRE DEL TESTIGO 1	FIRMA DEL TESTIGO 1
FECHA DE LA REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO	

NOMBRE DEL TESTIGO 2	FIRMA DEL TESTIGO 2
FECHA DE LA REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO	

Dr. José Alejandro Chevaile Ramos
INVESTIGADOR PRINCIPAL
Departamento de Nefrología
División de Medicina Interna
Hospital Regional de Alta Especialidad "Dr.
Ignacio Morones Prieto"
CÉDULA PROFESIONAL 78290

POTOSÍ
HOSPITAL CENTRAL
DR. IGNACIO MORONES PRIETO
29 OCT 2025
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN



29 de octubre de 2025

ASUNTO: Registro de protocolo de investigación.

DR. JOSÉ ALEJANDRO CHEVAILE RAMOS
INVESTIGADOR PRINCIPAL
EDIFICIO

Por este medio se le comunica que su protocolo de investigación titulado: **Evaluación del perfil metabólico urinario en pacientes adultos con diabetes mellitus y enfermedad renal diabética**, fue evaluado por el Comité de Investigación, con Registro en COFEPRIS 17 CI 24 028 093, así como por el Comité de Ética en Investigación de esta Institución con Registro CONBIOETICA-24-CEI-001-20160427, y fue dictaminado como:

APROBADO

El número de registro es **65-25**, el cual deberá agregar a la documentación subsecuente, que presente a ambos comités.

La vigencia de ejecución de este protocolo es por 1 año a partir de la fecha de emisión de este oficio, de igual forma pido sea tan amable de comunicar a los Comités de Investigación y de Ética en Investigación: la fecha de inicio de su proyecto, la evolución y el informe técnico final.

*Se le recuerda que todos los pacientes que participen en el estudio deben firmar la versión sellada del formato de consentimiento informado. En el caso de revisión de expedientes deberá presentar una copia de este oficio en el archivo clínico de acuerdo con el horario y reglamento de dicho servicio.

29 de octubre de 2025

Dr. José Alejandro Chevaile Ramos
Investigador principal

Por este medio se le comunica que su protocolo de investigación titulado:

Evaluación del perfil metabólico urinario en pacientes adultos con diabetes mellitus y enfermedad renal diabética

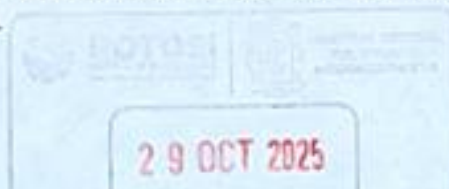
fue evaluado por el Comité de Investigación, con Registro en COFEPRIS 17 CI 24 028 093 y fue dictaminado como:

APROBADO

De acuerdo a los estatutos por parte del Comité de Investigación de nuestro hospital, se autoriza la vigencia de ejecución de este protocolo por 365 días naturales a partir de la fecha de emisión de este oficio de dictamen.

Por lo que se dará seguimiento a cada etapa del desarrollo del proyecto de investigación hasta su difusión de los resultados.

Atentamente



29 de octubre de 2025

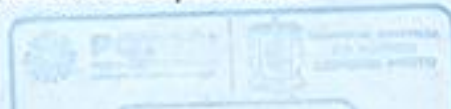
Dr. José Alejandro Chevaile Ramos
Investigador principal

Por este conducto se le comunica que el protocolo de investigación titulado: **Evaluación del perfil metabólico urinario en pacientes adultos con diabetes mellitus y enfermedad renal diabética**, fue evaluado por el Comité de Ética en Investigación de esta Institución, con registro CONBIOETICA-24-CEI-001-20160427. El dictamen para este protocolo fue el siguiente:

APROBADO

El Comité de Ética en Investigación autoriza la vigencia de ejecución de este protocolo por 365 días naturales a partir de la fecha de emisión de este oficio de dictamen.

El investigador principal deberá comunicar a este Comité la fecha de inicio y término del proyecto, y presentar el informe final correspondiente. Asimismo, el Comité de Ética e Investigación podrá solicitar información al investigador principal referente al avance del protocolo en el momento que considere pertinente.





POTOSÍ
PARA LOS POTOSINOS
GOBIERNO DEL ESTADO 2021-2027

COPOCYT
CONSEJO POTOSINO DE CIENCIA
Y TECNOLOGÍA



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE SAN LUIS POTOSÍ

CONVENIO DE ASIGNACIÓN DE RECURSOS

CONVENIO DE ASIGNACIÓN DE RECURSOS QUE CELEBRAN POR UNA PRIMERA PARTE, EL **CONSEJO POTOSINO DE CIENCIA Y TECNOLOGÍA**, EN LO SUCESIVO “**COPOCYT**”, EN SU CARÁCTER DE FIDEICOMITENTE DEL FIDEICOMISO NÚMERO 23871, EN ADELANTE “**FIDEICOMISO**”, REPRESENTADO EN ESTE ACTO POR LA **DRA. ROSALBA MEDINA RIVERA**, EN SU CARÁCTER DE REPRESENTANTE LEGAL DEL “**COPOCYT**” Y SECRETARIA TÉCNICA DEL “**FIDEICOMISO**”, ASISTIDA POR LA **C.P. LINDA VICTORIA MENDOZA BERNAL** EN SU CARÁCTER DE SECRETARIA ADMINISTRATIVA DEL “**FIDEICOMISO**”; Y POR OTRA PARTE LA **UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ**, A QUIEN EN LO SUCESIVO SE LE DENOMINARÁ “**SUJETO DE APOYO**”, REPRESENTADO EN ESTE ACTO POR EL **DR. ALEJANDRO JAVIER ZERMEÑO GUERRA**, EN SU CARÁCTER DE RECTOR Y “**REPRESENTANTE LEGAL**” ASISTIDO POR LA **DRA. KAREN BEATRIZ MÉNDEZ RODRÍGUEZ**, EN SU CARÁCTER DE “**RESPONSABLE TÉCNICO**” Y POR EL **M.A. ISAÍAS RICARDO MARTÍNEZ GUERRA**, EN SU CARÁCTER DE “**RESPONSABLE ADMINISTRATIVO**”, PARA LA EJECUCIÓN DEL PROYECTO “**EVALUACIÓN DE LA SALUD PULMONAR EN MUJERES MESTIZAS E INDÍGENAS EXPUESTAS A CONTAMINACIÓN DE AIRE EN INTERIORES: INTERACCIÓN SALUD-AMBIENTE**”, EN LO SUCESIVO EL “**PROYECTO**”, DE ACUERDO CON LOS SIGUIENTES ANTECEDENTES, DECLARACIONES Y CLÁUSULAS:

ANTECEDENTES

- I. El 23 de mayo de 2014, se publicó en el Diario Oficial de la Federación la Ley General de Instituciones y Procedimientos Electorales, aprobada por el H. Congreso de la Unión el 15 de mayo de 2014, la cual abrogó el Código Federal de Instituciones y Procedimientos Electorales publicado en el Diario Oficial de la Federación el 14 de enero de 2008, así como sus reformas y adiciones.
- II. En el punto número 8, del artículo 458 de la Ley referida, establece que los recursos obtenidos por la aplicación de sanciones económicas derivadas de infracciones cometidas por los sujetos del régimen sancionador electoral, considerados en ese Libro Octavo, serán destinados al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, en los términos de las disposiciones aplicables, cuando sean impuestas por las autoridades federales y a los organismos estatales encargados de la promoción, fomento y desarrollo de la ciencia, tecnología e innovación cuando sean impuestas por las autoridades locales.
- III. El 30 de junio de 2014, se publicó en el Periódico Oficial del Estado el Decreto 613, por medio del cual se expide la Ley Electoral del Estado de San Luis Potosí, abrogando la expedida mediante Decreto 578 por la Quincuagésima Novena



Hereby Certifies that
ALDO ZUÑIGA ESQUIVEL
has completed the e-learning course
**NORMAS DE BUENA
PRÁCTICA CLÍNICA ICH
E6(R3)**
with a score of
100%
on
20/02/2026

This e-learning course has been formally recognised for its quality and content by the following organisations and institutions



This ICH E6 GCP Investigator Site Training meets the Minimum Criteria for ICH GCP Investigator Site Personnel Training identified by TransCelerate BioPharma as necessary to enable mutual recognition of GCP training among trial sponsors.

Global Health Training Centre
globalhealthtrainingcentre.org/elearning
Certificate Number 6c3e69fa-d30b-4f02-af53-37994ad6fad1 Version number 0