



UNIVERSIDAD DE CUENCA

Facultad de Ciencias Médicas

Posgrado de Medicina Interna

**“Factores de riesgo asociados a nefropatía diabética estadios IV y V en el hospital José Carrasco
Arteaga. Cuenca, 2018-2019”**

Tesis previa a la obtención del título de Especialista
en Medicina Interna

Autora:

Cristina Maricela Gutama Gutama

CI: 0104396197

Correo electrónico: cristynamar@outlook.es

Director:

Franklin Geovany Mora Bravo

CI: 0102439726

Cuenca, Ecuador

25-mayo-2021



Resumen:

Antecedentes: La detección e intervención acertada de la nefropatía diabética (ND) mediante la identificación de factores que inciden en su progresión es crucial para reducir su morbimortalidad.

Objetivo: Determinar los factores de riesgo para deterioro de la función renal en pacientes con nefropatía diabética estadio IV y V, en el Hospital José Carrasco Arteaga, Cuenca 2018-2019.

Metodología: Se realizó un estudio analítico de casos y controles, con las historias clínicas de 462 pacientes atendidos de 2018 a 2019 en consulta externa de Nefrología y Endocrinología del Hospital José Carrasco Arteaga, con la aprobación del Comité de Bioética. Los datos se recolectaron en un formulario diseñado para este fin y analizados con SPSS versión 15.0. Se emplearon tablas simples, de doble entrada y el estadígrafo (OR) para medir la relación entre la presencia de nefropatía diabética y los factores de riesgo.

Resultados: La media de edad fue de 66.95 años, predominando los hombres y adultos mayores, etnia mestiza (98.3%), nivel básico de instrucción (51.5%) y casados (67.7%). Los factores de riesgo como el hiperparatiroidismo secundario, la hipertensión arterial (HTA), la hiperfosfatemia, la hiperuricemia, el tabaquismo, la obesidad, el mal control metabólico e hipocalcemia son factores de riesgo de ND en los pacientes del estudio, mientras que la dislipidemia, la ausencia del consumo de estatinas y ARM no se presentan como factores de riesgo de ND.

Conclusiones: Los indicadores bioquímicos están más alterados en los pacientes con ND; los malos hábitos (tabaquismo); patologías crónicas (HTA, obesidad) y el mal control metabólico producen deterioro de la función renal.

Palabras clave: Diabetes mellitus. Nefropatía diabética. Enfermedad renal. Factores de riesgo.



Abstract:

Background: The correct detection and intervention of diabetic nephropathy (ND) by identifying factors that affect its progression is crucial to reduce its morbidity and mortality.

Objective: To determine the risk factors for deterioration of kidney function in patients with stage IV and V diabetic nephropathy, at the José Carrasco Arteaga Hospital, Cuenca 2018-2019.

Methodology: An analytical study of cases and controls was carried out, with the medical records of 462 patients seen from 2018 to 2019 in the outpatient Nephrology and Endocrinology consultation of the José Carrasco Arteaga Hospital, with the approval of the Bioethics Committee. The data were collected in a form designed for this purpose and analyzed with SPSS version 15.0. Simple, double-entry tables and the statistician (OR) were used to measure the relationship between the presence of diabetic nephropathy and risk factors.

Results: The mean age was 66.95 years, predominating men and older adults, mixed ethnicity (98.3%), basic level of education (51.5%) and married (67.7%). Risk factors such as secondary hyperparathyroidism, arterial hypertension (HTA), hyperphosphatemia, hyperuricemia, smoking, obesity, poor metabolic control, and hypocalcemia are risk factors for DN in the study patients, while dyslipidemia, the absence of statin and ARM use are not presented as risk factors for ND.

Conclusions: Biochemical indicators are more altered in patients with DN; bad habits (smoking); chronic pathologies (hypertension, obesity) and poor metabolic control lead to deterioration of kidney function.

Key words: Diabetes mellitus. Diabetic nephropathy. Kidney disease. Risk factors.



ÍNDICE

Agradecimiento	8
Dedicatoria	9
1. Introducción	10
1.1 Antecedentes	10
1.2 Planteamiento del problema	11
1.3 Justificación.....	12
2. Fundamento teórico.....	13
2.1 Fondo.....	13
2.2 Fisiopatología.....	13
2.3 Diagnóstico de nefropatía diabética	13
2.4 Factores de riesgo.....	14
2.4.1 Hipertensión arterial	14
2.4.2. Proteinuria	14
2.4.3. Dislipemia	14
2.4.4. Obesidad.....	15
2.4.5. Control glucémico	15
2.4.6. Tabaquismo	15
2.4.7. Hiperfosfatemia.....	16
2.4.8. Hipocalcemia.....	16
2.4.9. Consumo de estatinas	16
2.4.10. Antagonista de los receptores de mineralocorticoides	17
2.4.11. Hiperparatiroidismo secundario	17
2.4.12. Hiperuricemia.....	17
2.5 Clasificación de nefropatía diabética.....	18
3. Hipótesis.....	19
4. Objetivos	19
4.1 Objetivo general	19
4.2 Objetivos específicos:.....	19
5. Diseño metodológico.....	20
5.1 Tipo de estudio	20
5.2 Área de estudio.....	20
5.3 Universo y muestra.....	20



5.4 Criterios de inclusión y exclusión	20
5.4.1. Inclusión	20
5.4.2. Exclusión	20
5.5 Variables.....	20
5.6 Métodos, técnicas e instrumentos para recolección de datos	20
5.6.1 Método:	20
5.6.2 Técnica:	20
5.6.3 Instrumento:.....	21
5.7 Tabulación y análisis	21
5.8 Aspectos éticos	21
6. Resultados.	22
6.1 Procedimiento para recolección de datos	22
6.2. Características sociodemográficas de los pacientes en estudio	23
6.3. Influencia de los factores de riesgo asociados con la ND.	24
7. Discusión.....	27
8. Conclusiones y recomendaciones.....	29
8.1 Conclusiones	29
8.2 Recomendaciones	30
8.3. Limitaciones	30
9. Bibliografía.....	31
10. Anexos.....	37
Anexo No. 1 Operacionalización de variables	37
Anexo No. 2 Formulario de recolección de datos	40
Anexo No. 3 Cronograma	41
Anexo No. 4 Diagrama de flujo de la selección de pacientes para el estudio.	42
Anexo No. 5 Recursos.....	43



Cláusula de licencia y autorización para publicación en el Repositorio Institucional

Cristina Maricela Gutama Gutama, en calidad de autora y titular de los derechos morales y patrimoniales de la tesis "Factores de riesgo asociados a nefropatía diabética estadios IV y V en el hospital José Carrasco Arteaga. Cuenca, 2018-2019", de conformidad con el Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN reconozco a favor de la Universidad de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos.

Asimismo, autorizo a la Universidad de Cuenca para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el repositorio institucional, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 25 de mayo de 2021

Cristina Maricela Gutama Gutama

C.I: 0104396197



Cláusula de propiedad intelectual

Yo, Cristina Maricela Gutama Gutama en calidad de autora y titular de los derechos morales y patrimoniales de la tesis "Factores de riesgo asociados a nefropatía diabética estadios IV y V en el hospital José Carrasco Arteaga. Cuenca, 2018-2019"; certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autora.

Cuenca, 25 de mayo del 2021.

Cristina Maricela Gutama Gutama

C.I: 0104396197



Agradecimiento

Al culminar esta etapa de mi vida quiero agradecer, sobre todo a Dios, por la capacidad y el entendimiento que me otorgó para realizar este trabajo. A todas las personas que permitieron que esta investigación se lleve a cabo; en especial al director de tesis Dr. Franklin Mora quien depositó su confianza en mí, facilitando el proceso que trajo consigo la realización de esta investigación por medio de sus conocimientos y apoyo. A mi asesor de tesis Dr. Adrián Sacoto por su paciencia, tiempo y dedicación que fueron fundamentales para culminar con éxito esta labor.



Dedicatoria

Dedico este trabajo a Dios que ha estado conmigo en cada paso que doy, cuidándome y dándome fortaleza para continuar. A mis padres, quienes con mucho amor y cariño, a lo largo de mi vida ha sido un ejemplo a seguir y han velado por mi bienestar y educación siendo mi apoyo incondicional en todo momento. Además, agradezco a mis hermanos quienes me han apoyado y me han visto crecer. A mis amigos y personas que estuvieron a mi lado brindándome consejos y que son parte de este logro en mi vida, ya que sin su apoyo la realización de este trabajo no sería posible. Finalmente, a mi novio que sin duda ha sabido estar conmigo en cada paso de esta etapa, apoyándome y alentándome, eres sin duda la mejor persona que podría haberme cruzado en el camino, eres mi pilar y mi amor.



1. Introducción

1.1 Antecedentes

La nefropatía diabética (ND) se ha convertido en la causa más frecuente de enfermedad renal crónica terminal (ERCT) en la mayoría de los países. Existe una marcada diferencia racial/étnica en la epidemiología de la ND que podría explicarse por las diferencias en la viabilidad económica e infraestructuras gubernamentales. La ND es más frecuente en afroamericanos, asiáticos americanos y nativos americanos. Según el Sistema de Datos Renales de Estados Unidos (USRDS, por sus siglas en inglés), la prevalencia general de ND en Estados Unidos fue del 15% de 2011 a 2014 (3). La prevalencia de ERCT en Latinoamérica aumentó de 119 pacientes por millón de habitantes (pmp) en 1991 a 669 pacientes pmp en 2013 (1).

En el estudio realizado por Guadalupe et al, en el 2018, en la población de la costa ecuatoriana, la prevalencia de ND fue del 9,3%. Sin embargo, el mismo estudio reveló que el 19,5% de las personas desconocen su estado de DM2, por lo tanto, se deduce que existe un infradiagnóstico de esta patología en nuestro medio (2).

La prevalencia de proteinuria se incrementa de forma significativa a partir de los 15 años del diagnóstico de la diabetes, el mismo es un factor predictivo de ND, siendo la duración media desde el inicio de la proteinuria hasta la ERCT de 7 años, el riesgo de aparición de insuficiencia renal se multiplica por 25 en el diabético con respecto a la población no diabética (3).

Se diseñó un estudio de casos y controles con la finalidad de generar conocimiento sobre los factores que influyen en el deterioro de la función renal en pacientes con ND estadios IV y V, en la consulta externa de Nefrología y Endocrinología del Hospital José Carrasco Arteaga; ubicado en la ciudad de Cuenca, Ecuador. Conocer sobre estos pacientes es de gran relevancia socioeconómica y utilidad terapéutica.



1.2 Planteamiento del problema

En la actualidad, la prevalencia mundial de la DM2 en personas mayores de 18 años ha aumentado de 4.7% (108 millones de personas) en 1980 a 8.5% (422 millones de personas) en 2014 y este aumento ha sido exponencial en los países de ingresos medianos y bajos (4).

Según la Federación Internacional de Diabetes, en el 2015 hubo 415 millones de adultos entre los 20 a 79 años con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) a nivel mundial, incluyendo 193 millones que aún no están diagnosticados. De esta manera se estima que para el año 2040 existirán en el mundo 642 millones de personas viviendo con esta enfermedad. El mismo reporte declara que en el Ecuador la prevalencia de la enfermedad en adultos entre 20 a 79 años es del 8.5%. Esta enfermedad se encuentra dentro de las 10 primeras causas de discapacidad en el mundo disminuyendo la productividad y el desarrollo humano (5).

Según el reporte de la Sociedad Americana de Diabetes (ADA, por sus siglas en inglés), la ND tiene una prevalencia del 30 al 50% en adultos diabéticos tipo 2, durante el curso natural de su patología (3).

La prevalencia de DM2 ha aumentado en todo el mundo desde el siglo pasado. En adultos de entre 20 y 79 años, su prevalencia alcanza el 8% (6).

En la Guía de Práctica Clínica (GPC) de DM2 del 2017, publicada por el Ministerio de Salud Pública (MSP) del Ecuador se establece como lineamiento terapéutico el tamizaje anual de nefropatía en el paciente diabético, con el fin de lograr una detección e intervención oportuna para retardar la progresión o incluso revertirla (7).

La detección e intervención acertada de la ND mediante la identificación de factores que inciden en su progresión es crucial para reducir su morbimortalidad. Surge el interés de realizar este estudio debido a que cada día hay un incremento de la cantidad de pacientes con ND. Además, es necesario conocer los factores que afectan de manera negativa en la progresión de la enfermedad y de esta manera se pueda determinar la conducta adecuada a seguir.

Lo anteriormente expuesto nos llevó a plantearnos la siguiente pregunta:

¿Cómo influyen los factores de riesgo en el deterioro de la función renal en pacientes con DM2?



1.3 Justificación

Los pacientes con ND serán quienes reciban beneficio, como sustento para la adaptación de un plan diagnóstico y preventivo en pacientes diabéticos. Estos resultados serán publicados como parte de una retroalimentación sobre la atención en consulta externa y de referencia para futuros estudios. Además, se difundirá la información con los especialistas de consulta externa del Hospital José Carrasco Arteaga, para que implementen recomendaciones y mejoren la aplicación de métodos de screening.

Desde la óptica social, nuestro aporte científico pretende determinar la importancia de los factores de riesgo en la presentación de esta patología.

Como estudiante de postgrado de medicina interna, los hallazgos que se obtengan podrán servir como parte de nuestra formación académica e investigativa.

Los resultados que se alcancen en esta tesis estarán expuestos a la comunidad en general, no solo científicos y catedráticos, sino también a las personas interesadas en estas temáticas.

La tesis está relacionada con las líneas de investigación diseñadas por el MSP del Ecuador, por lo que aportará nuevos elementos sobre los factores de riesgo de la ND.

.



2. Fundamento teórico

2.1 Fondo.

La ND es una complicación causada por la DM2 a nivel de la microvasculatura renal. Los individuos con esta patología presentan una mayor tasa de filtrado glomerular (TFG), mediada por la mayor relajación de las arteriolas aferentes en comparación a las eferentes (8). A su vez, esto conduce a un aumento del flujo sanguíneo a través del capilar glomerular, elevando la presión intraglomerular (9). Cuando estas condiciones se mantienen en el tiempo producen tanto una hipertrofia glomerular como un aumento de la superficie del capilar glomerular. Ello causa alteraciones hemodinámicas que contribuyen al desarrollo y/o progresión de esta enfermedad (10).

2.2 Fisiopatología

Se han identificado tres fases capilares en el desarrollo de la ND: 1.- Fase capilar normal: las células mesangiales están sobre los capilares del glomérulo, al contraerse (mediante angiotensina-II actuando en receptores AT1) traccionan la lámina densa y la lámina rara interna de la membrana basal, reduciendo así el diámetro del capilar, con lo que la resistencia intrarrenal aumenta y la presión hidrostática disminuye, reduciendo la TFG. 2.- Fase de hiperfiltración/microalbuminuria: la hiperglicemia disminuye la contractilidad de las células mesangiales, debido a que esta condición de hiperglicemia favorece la glicosilación de las fibras de F-actina en la célula mesangial. Por lo tanto, ocurre un aumento del diámetro capilar. Además, se ha demostrado que los pacientes diabéticos tienen una respuesta aumentada de vasoconstricción postglomerular producto de la angiotensina II. Estos cambios se traducen en un aumento de presión en el glomérulo y en hiperfiltración. 3.- Fase de macroalbuminuria e insuficiencia renal: se llega a esta fase si la hiperglicemia persiste por años. Consecuentemente la célula mesangial se expande más y se acumula matriz y lámina densa. Estos cambios producen que el capilar glomerular sea comprimido por la célula mesangial y desencadene ND (11).

2.3 Diagnóstico de nefropatía diabética

El diagnóstico de la ND se identifica por una relación albúmina/creatinina urinaria persistentemente alta (≥ 30 mg/g), en la medición de la TFG, junto con las características clínicas, como la duración de la diabetes y la presencia de retinopatía diabética. El cribado debe realizarse anualmente para todos los pacientes con DM2 comenzando en el momento del diagnóstico (12).

Para el cálculo de la TFG, la ADA recomienda el uso de la escala Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) para estimar la TFG en pacientes con DM2. A partir de la TFG podemos clasificarlos en estadios: estadio 1: >90 ml/min/1.73m²; estadio 2: 60-89 ml/min/1.73m²; estadio 3a: 45-59



ml/min/1.73m²; estadio 3b: 30-44 ml/min/1.73m²; estadio 4: 15-29 ml/min/1.73m²; estadio 5: <15 ml/min/1.73m² (13).

2.4 Factores de riesgo

Existe una variedad de factores que contribuyen al daño renal observado en la DM2. Lógicamente, algunos con más presencia que otros.

2.4.1. Hipertensión arterial

El estudio DIAPA, realizado en pacientes diabéticos de diferentes centros de salud, demostró una prevalencia de HTA conocida del 66,7% (14). Las pautas actuales generadas por varios grupos de las sociedades de medicina general y nefrología generalmente recomiendan un objetivo de presión arterial de menos de 135/85 mm Hg y el uso de bloqueadores de los receptores de angiotensina II (ARA II) para retardar la progresión de la ND (15, 16, 17).

El mecanismo de la HTA en la ND es complejo; no se comprende completamente e implica retención excesiva de sodio, activación del sistema nervioso simpático (SNS), sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), disfunción de las células endoteliales y aumento del estrés oxidativo (18). Por lo general, se asocia con un volumen plasmático expandido, aumento de la resistencia vascular periférica y baja actividad de la renina. En cualquier nivel dado de TFG, la presión arterial (TA) tiende a ser más alta en los pacientes diabéticos que en los no diabéticos con enfermedad renal (19).

2.4.2. Proteinuria

Entre los parámetros utilizados para identificar a los pacientes con ND, la presencia de proteinuria representa un factor pronóstico importante que refleja el daño a la barrera de filtración glomerular, un incremento de la carga filtrada de proteínas, determina que estas moléculas sean activamente reabsorbidas por las células del túbulo proximal, con su acumulación en los lisosomas y la rotura final de estas estructuras, con el desarrollo de una respuesta inflamatoria en la zona túbulo-intersticial (20).

2.4.3. Dislipemia

Recientemente, se ha reconocido que la dislipidemia está involucrada en la progresión de la ND. La misma que es causada por una acción alterada de la lipoproteína lipasa (LPL) que se localiza en las células endoteliales, lo que da como resultado un aumento de los niveles séricos de triglicéridos (TG) y una disminución del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) (21). Además, se ha demostrado que la dislipidemia aumenta la infiltración de macrófagos y la producción excesiva de matriz extracelular en los glomérulos en condiciones diabéticas, lo que conduce al desarrollo de ND (22).



2.4.4. Obesidad

Según la OMS, la obesidad es determinada por un índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m² (23).

El aumento de prevalencia de la obesidad y la DM2 están profundamente interrelacionadas. De hecho, la obesidad y el síndrome metabólico con frecuencia preceden a la DM2, de estos, al menos el 40% de las personas con DM2 complicada por obesidad desarrollan ND y el 30% de ellos progresan a ERCT (24). La obesidad se asocia con alteraciones hemodinámicas, estructurales e histopatológicas en el riñón, así como con alteraciones metabólicas y bioquímicas que predisponen a la enfermedad renal. La obesidad conduce a un aumento de la reabsorción de sodio tubular renal, alterando la natriuresis por presión y causando expansión de volumen debido a la activación del SNS y el SRAA. Además, hay un aumento en el flujo sanguíneo renal e hiperfiltración glomerular que, asociada a un aumento de la TA, resulta en daño renal y reducción de la TFG. La obesidad también se asocia con inflamación, ya que se puede observar un aumento en la producción de citocinas inflamatorias: como el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), la interleucina-6 (IL-6) y la proteína C reactiva (25).

2.4.5. Control glucémico

El mal control glucémico se ha relacionado con complicaciones microvasculares. La hiperglucemia crónica promueve la formación avanzada del producto final de la glicación, que puede aumentar la producción del factor de crecimiento y, en consecuencia, contribuir al depósito de proteínas extracelulares, la expansión mesangial y la esclerosis glomerular gradual, reduciendo así la TFG (26). En los pacientes diabéticos con ND en estadios III y IV, el estudio realizado por Kuo et al, identificó que la hemoglobina glicosilada (HbA1c) basal $> 9\%$ se correlaciona con mayores riesgos de múltiples resultados relevantes, incluyendo terapia de reemplazo renal y eventos cardiovasculares combinados con mortalidad por todas las causas. Por el contrario, la relación entre la HbA1c y los resultados clínicos no fue significativa para las personas con ND en estadio V. En consecuencia, estos hallazgos demuestran que el valor predictivo del nivel de HbA1c es más fuerte en las etapas más tempranas de la ND (27).

2.4.6. Tabaquismo

Los efectos del tabaquismo en la progresión de la enfermedad, se han atribuido a moléculas generadas por combustión sin consideración al papel de la nicotina, responsable de las propiedades adictivas tanto de los cigarrillos tradicionales o los electrónicos. Los podocitos son esenciales para preservar la estructura y función de la barrera de filtración glomerular y la evidencia fuerte indica que la pérdida temprana de podocitos promueve la progresión de la ND. El mecanismo subyacente que explica el daño progresivo es el aumento en la concentración de carboxihemoglobina, factores protrombóticos y activación plaquetaria, todo lo cual puede causar proinflamación, estrés oxidativo, disfunción de las células endoteliales, glomeruloesclerosis y atrofia tubular (28). El estudio de Polanco et al, muestra una relación entre el tabaquismo y la aparición de ND (29).



2.4.7. Hiperfosfatemia

La hiperfosfatemia se asocia con un aumento de la tasa de hiperparatiroidismo, desorden mineral y óseo, calcificaciones vasculares, eventos cardiovasculares, aumento de la mortalidad y se ha demostrado que es un factor de riesgo independiente para la progresión de la enfermedad renal en pacientes con DM2. Por lo tanto, los niveles de fósforo sérico deben detectarse y controlarse para ralentizar la progresión de la enfermedad. La hiperfosfatemia puede dañar los podocitos y comprometer la barrera de filtración glomerular al afectar el factor de transcripción positivo 1 específico de la hipófisis, lo que da lugar a esclerosis glomerular, además se asocia con niveles elevados de citocinas inflamatorias (30).

2.4.8. Hipocalcemia

La asociación entre los niveles bajos o altos de calcio sérico no están claros en cuanto a la progresión del deterioro renal, sin embargo, se ha visto que el calcio sérico más bajo se asocia con una progresión más rápida de la ND (31). Fisiológicamente, la 1,25-dihidroxitamina D3 (1,25 (OH) 2D3) mejora la absorción intestinal de calcio. Dado que la disminución de 25 (OH) D3 y especialmente de 1,25 (OH) 2D3 es una característica temprana de la ND, la hipocalcemia en la ND generalmente se considera una consecuencia de eso. Los niveles bajos del sustrato de 25 (OH) D3 pueden contribuir a niveles reducidos de producción de 1,25 (OH) 2D3, particularmente en pacientes con ND con proteinuria en rango nefrótico. Por lo tanto, es posible que un calcio sérico más bajo en este entorno pueda indicar una suplementación subóptima de la deficiencia de vitamina D, asumiendo un papel fisiopatológico en la progresión de la deficiencia de vitamina D (30). Uno de los análisis más recientes es el de Xie y cols, del año 2019, evidenció una relación directa entre los niveles de hipocalcemia y nefropatía en pacientes con DM2 (32).

2.4.9. Consumo de estatinas

La estatina, inhibidor de la 3-hidroxi-3 metilglutaril coenzima A (HMG CoA) reductasa, es un tipo de fármaco antihiperlipidémico que se utiliza por sus fuertes efectos reductores del colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) y su seguridad establecida (33). Las estatinas mejoran la TFG al mejorar la función endotelial, lo que conduce a un aumento de la perfusión renal, reducen la proteinuria al menos en parte al reducir la inflamación y la fibrosis en el intersticio renal, aparentemente a través de acciones sobre la proteína quimiotáctica 1 de los monocitos y el TGF- β (34). Así lo ha demostrado en un metaanálisis Su et al, quienes concluyeron que los usuarios de estatinas frente a los no usuarios tienen una tasa más lenta de deterioro de la función renal y menos proteinuria (35). Otro ejemplo es el estudio de casos y controles realizado por Esmeijer et al, donde se demostró que su uso durante un año atenuó la progresión del deterioro de la función renal y la proteinuria en comparación con el grupo control (36). Es por esto que la guía Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) sobre el manejo de lípidos en la ND recomienda el tratamiento con una estatina en todos



los pacientes no dependientes de diálisis, ≥ 50 años con una TFG inferior a 60 ml/min/1,73 m², independientemente de niveles de colesterol sérico (37).

2.4.10. Antagonista de los receptores de mineralocorticoides

El SRAA juega un papel importante en la fisiopatología de las enfermedades cardiovasculares y renales. En la enfermedad renal, se ha demostrado que el bloqueo del SRAA por el inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II), reduce la proteinuria y retarda la progresión del deterioro de la función renal. Sin embargo, la aldosterona, otra hormona clave del SRAA, no es el objetivo directo de los IECA o ARA II. El hiperaldosteronismo, además de favorecer la retención de sodio y líquidos, provoca inflamación y fibrosis renal. Aunque el nivel de aldosterona plasmática muestra una disminución inicial después del tratamiento con IECA o ARA II, vuelve al nivel previo al tratamiento o incluso aumenta paradójicamente después de un tratamiento prolongado. El hiperaldosteronismo forma la base de la adición de un ARM sobre IECA o ARA II para la protección renal (38). Los nuevos conocimientos sobre el papel fisiopatológico de la aldosterona en la ND amplían aún más sus posibles indicaciones y hubo un creciente cuerpo de evidencia en los últimos 10 años, que mostró un efecto antiproteinúrico sustancial y un efecto renoprotector considerable del ARM. Dado que la aldosterona no actúa sobre la arteriola glomerular eferente y no tiene ningún efecto sobre la hemodinámica intraglomerular, el hecho de que el ARM mejore la proteinuria arroja luz sobre la fisiología de la barrera de permeabilidad glomerular (39).

2.4.11. Hiperparatiroidismo secundario

Algunos estudios observacionales recientes en la población general, sin estratificar por la edad, apuntan a los niveles elevados de fósforo y paratohormona (PTH) como responsables de una mayor rapidez en la progresión hacia la ERCT (40). Entre los posibles mecanismos están la facilitación de la calcificación vascular y tubular, provocando daño celular y proliferación de fibroblastos, que sumado a un nivel elevado de fosfato sérico induce la diferenciación osteoblástica de las células del músculo liso vascular y la posterior mineralización de la pared vascular debido a la secreción de vesículas y cuerpos apoptóticos (40).

2.4.12. Hiperuricemia

El ácido úrico sérico (AU) ha recibido atención recientemente como un biomarcador potencial que predice de manera independiente el desarrollo de HTA, DM2 y como predictor de ND (42). Como factor inflamatorio, el AU aumenta el estrés oxidativo y promueve la activación del SRAA. Entre los mecanismos fisiopatológicos que explican el desarrollo de la ND se encuentran: el aumento en la expresión de interleucina-1 β (IL-1 β), IL-6, TNF- α , la activación de la vía inflamatoria clásica; aumento de la producción de especies reactivas de oxígeno, lo que conduce a inflamación y disfunción en el vaso; disfunción endotelial que se caracteriza por



deficiencias en la síntesis y/o biodisponibilidad del óxido nítrico (NO) derivado del endotelio; inhibición de la vía de la insulina al inhibir directamente el desencadenante de la vía de señalización de la insulina mediante el reclutamiento de un eptonucleótido pirofosfatasa/fosfodiesterasa 1 (ENPP1) a nivel del receptor (43).

Los pacientes con hiperuricemia (ácido úrico $>7\text{mg/dl}$) tienen una función renal más deficiente, independientemente de la HbA1c o de la duración de la diabetes (44).

2.5 Clasificación de nefropatía diabética

Hay cinco etapas en el desarrollo de la ND. Etadio I, la TFG es normal o aumentada; dura alrededor de 5 años desde el inicio de la diabetes. El tamaño de los riñones aumenta casi 20% y el flujo plasmático renal aumenta en un 10-15%, pero sin albuminuria, ni hipertensión. Etapa II, comienza alrededor de 2 años después del inicio de la enfermedad, con engrosamiento de la membrana basal y proliferación mesangial con normalización de la TFG, pero sin signos clínicos de la enfermedad. Muchos pacientes continúan en esta etapa de por vida. Sin embargo, el estadio III, representa el primer signo clínicamente detectable de daño glomerular y microalbuminuria (30-300 mg/día) (45). Suele ocurrir de 5 a 10 años después del inicio de la enfermedad con o sin hipertensión. Aproximadamente el 40% de los pacientes llegan a esta etapa. Etapa IV, es el estadio de la ERC con proteinuria irreversible ($> 300\text{ mg/día}$), disminución de la TFG por debajo de $30\text{ ml/min /1.73 m}^2$ e hipertensión sostenida. Etapa V, se define como ERCT, con TFG $<15\text{ ml/min /1,73 m}^2$ (46).



3. Hipótesis

Los factores de riesgo como ausencia de consumo de estatinas, ausencia de consumo de ARM, valores elevados de PTH, niveles elevados de ácido úrico, el mal control glicémico, el mal estado nutricional, el hábito tabáquico, influyen de forma directa sobre la función renal, produciendo deterioro de esta en pacientes con ND.

4. Objetivos

4.1 Objetivo general

Determinar los factores de riesgo de deterioro de la función renal en pacientes con Nefropatía Diabética estadio IV y V, en el Hospital José Carrasco Arteaga, Cuenca 2018-2019.

4.2 Objetivos específicos:

- Determinar las características sociodemográficas de los pacientes en estudio como: edad, sexo, estado civil, etnia y escolaridad.
- Identificar los factores de riesgo que se asocian con la nefropatía diabética hacia los estadios IV y V, como son: ausencia de consumo de estatinas y ARM, mal control metabólico, obesidad, dislipidemia, HTA, tabaquismo, hiperparatiroidismo secundario, hiperuricemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia.



5. Diseño metodológico

5.1 Tipo de estudio

Se desarrolló un estudio analítico de casos y controles, retrospectivo, para demostrar la influencia de ciertos factores de riesgo asociados a la progresión de la ND.

5.2 Área de estudio

El área de estudio fueron los departamentos de consulta externa de Endocrinología y Nefrología del Hospital José Carrasco Arteaga, de la ciudad de Cuenca.

5.3 Universo y muestra

El universo o población de estudio estuvo conformado por pacientes mayores de 40 años, que acudieron al servicio de consulta externa de Endocrinología y Nefrología, en el Hospital José Carrasco Arteaga durante enero de 2018 y diciembre de 2019.

Para el efecto, el tamaño de la muestra fue de 462 pacientes, con 231 casos y 231 controles, la cual se calculó en el programa EPIDAT 3.1; tomando en cuenta una proporción de casos expuestos de 23%, una proporción de controles expuestos del 12%, con un nivel de confianza del 95%, con una potencia mínima 80%.

5.4 Criterios de inclusión y exclusión

5.4.1. Inclusión

- Pacientes mayores de 40 años (se ha decidido este rango de edad, porque se pretende que el estudio sea enfocado en pacientes diabéticos tipo 2), hombres y mujeres atendidos en la consulta externa del servicio de endocrinología y nefrología del HJCA, que presenten diagnóstico confirmado de DM2 según criterios de la ADA.

5.4.2. Exclusión

- Pacientes con nefropatía primaria o secundaria asociada (infecciosa, autoinmune, neoplasia).

5.5 Variables

Independientes: edad, sexo, etnia, estado civil, nivel de instrucción, ausencia del consumo de estatinas, ausencia del consumo de ARM, hiperparatiroidismo secundario, hiperuricemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia, mal control metabólico, obesidad, dislipidemia, tiempo de evolución de la diabetes, HTA, hábito tabáquico

Dependiente: nefropatía diabética grado IV y V

5.6 Métodos, técnicas e instrumentos para recolección de datos

5.6.1 Método: análisis de documentos, en este caso de las historias clínicas.

5.6.2 Técnica: revisión de historias clínicas, para obtener los datos necesarios para la investigación.



5.6.3 Instrumento: formulario de recolección de datos, confeccionado por la autora (Anexo N°2). Luego de la aprobación del presente protocolo por parte del Comité de bioética del Área de la Salud (COBIAS), se procedió a solicitar los consentimientos respectivos a las autoridades del Hospital José Carrasco Arteaga. (Coordinador General de Investigación). Se revisaron las historias de los pacientes para identificar los factores asociados. La información fue recopilada en el formulario de recolección de datos. Con los datos que se obtuvieron se confeccionó una base de datos para su posterior análisis.

5.7 Tabulación y análisis

Con dicha información se procedió a realizar una base de datos en Microsoft Excel 2016 y luego se analizó en el programa estadístico SPSS versión 15.0 para Windows. El análisis se realizó de acuerdo al tipo de variables (cualitativas o cuantitativas). Se calcularon medidas de tendencia central y dispersión para la edad. Además, se obtuvieron los OR, o razón de productos cruzados con su respectivo intervalo de confianza (IC) del 95% y se aceptó como valor de p significativo ($p < 0.05$).

5.8 Aspectos éticos

Se recibió la aprobación por el Comité de Bioética en Investigación del Área de la Salud (COBIAS). Esta investigación tuvo un riesgo mínimo para los involucrados ya que su identidad no se verá expuesta y no afectó su vulnerabilidad, la información recolectada en este estudio será de uso exclusivamente académico, guardando absoluta confidencialidad, a la que solo los investigadores y la institución podrá acceder. Por ser un estudio retrospectivo donde se revisaron las historias clínicas no se necesitó la firma del consentimiento informado. Toda la información recolectada fue guardada con absoluta confidencialidad. Toda la información recogida fue manejada única y exclusivamente por el personal involucrado en este proyecto de investigación.



6. Resultados.

6.1 Procedimiento para recolección de datos

Para la obtención de la muestra se partió de la base de datos proporcionada por el área de estadística del hospital José Carrasco Arteaga, que constaba de 7000 pacientes con diagnóstico de DM2, de estos se tomó en consideración a los pacientes que presentaron diagnóstico de ND en estadio IV y V, con una evolución de DM2 mayor a 10 años y diagnóstico confirmado de ND con datos de microalbuminuria, de los cuales se obtuvieron 300 casos, de esta cifra se descartaron 69 casos al no disponer de todas las variables requeridas, obteniendo una muestra de 231 casos. Para la selección de los controles se tomó de la base de datos de paciente diabéticos que no presentaban daño renal con una evolución de DM2 menor a 10 años (Anexo 4).



6.2. Características sociodemográficas de los pacientes en estudio: edad, sexo, estado civil, etnia y nivel de instrucción

Tabla 1. Distribución de los 462 pacientes según las variables sociodemográficas.

Datos sociodemográficos		N	%	Media	Desvío estándar
Edad (años)	40 a 64	186	40.3	66.95	11.04
	65 0 más	276	59.7		
Sexo	Masculino	261	56.5		
	Femenino	201	43.5		
Etnia	Mestiza	454	98.3		
	Indígena	2	0.4		
	Blanca	2	0.4		
	Otra	4	0.9		
Estado civil	Casado(a)	313	67.7		
	Viudo(a)	80	17.3		
	Soltero(a)	44	9.5		
	Divorciado(a)	21	4.5		
	Unión libre	4	0.9		
Nivel de instrucción	Básico	238	51.5		
	Secundaria	138	29.9		
	Superior	86	18.6		

En la Tabla 1 se muestra que la edad promedio de la población de estudio fue de 66.95 ± 11.04 años, oscilando entre los 41 y 96 años, hubo una mayor proporción de pacientes de 65 años o más (59.7%), mientras que un 40.3% tenía entre 40 y 64 años. Predominaron los hombres (56.5%), por un 43.5% de mujeres en la muestra.

La etnia mestiza fue la predominante (98.3%). Más de dos tercios de los pacientes estaban casados(as) (67.7%), un 17.3% eran viudos(as), un 9.5% solteros(as), la proporción de divorciados(as) y en unión libre fue mucho menor.

Más de la mitad de los pacientes (51.5%) solo tenían nivel básico de escolaridad, un 29.9% secundaria completada y apenas el 18.3% superior.



6.3. Influencia de los factores de riesgo asociados con la ND.

Tabla 2. Influencia de los factores de riesgo asociados (ausencia del consumo de estatinas y ARM) a la ND en los pacientes estudiados (casos y controles).

Consumo de medicamentos	Casos		Controles		Estadígrafo	p
	N	%	N	%		
Consumo de estatinas						
Si	163	70.6	112	48.5	OR= 0.39 <i>IC95:0.27-0.58</i>	<0.001**
No	68	29.4	119	51.5		
Consumo de ARM						
Si	33	14.3	7	3.0	OR= 0.19 <i>IC95: 0.08-0.43</i>	<0.001**
No	198	85.7	224	97.0		

La Tabla 2 indica que el 29.4% de los pacientes del grupo de los casos no consumen estatinas y el 85.7% no consumen ARM. Mientras que, este porcentaje resultó ser mayor en el grupo control (51.5% para las estatinas y 97 % ARM), con un OR: 0.39, intervalo de confianza del 95% de 0.27-0.58 en el grupo de consumo de estatinas y un OR: 0.19, intervalo de confianza del 95% de 0.08-0.43, en el grupo de consumo de ARM. Estos resultados fueron estadísticamente significativos ($p < 0.05$).

Tabla 3. Influencia de los factores de riesgo asociados a la Nefropatía Diabética (hiperparatiroidismo secundario, hiperuricemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia) en los pacientes estudiados (casos y controles).

Indicadores bioquímicos	Pacientes estudiados				Estadígrafo	p
	Casos		Controles			
Hiperparatiroidismo secundario	N	%	N	%		
Si	191	82.7	47	20.3	OR= 18.694	<0.001**
No	40	17.3	184	79.7	IC95: 11.71-29.84	
Hiperuricemia						
Si	74	32.0	31	13.4	OR= 3.041	<0.001**
No	157	68.0	200	86.6	IC95: 1.903-4.858	
Hiperfosfatemia						
Si	65	28.3	14	6.1	OR= 6.106	<0.001**
No	166	71.7	217	93.9	IC95: 3.311-11.26	
Hipocalcemia						
Si	55	23.8	34	14.7	OR= 1.811	0.013**
No	176	76.2	197	85.3	IC95: 1.128-2.907	

El resultado de la Tabla 3 muestra que todos estos indicadores bioquímicos están más alterados en los pacientes con ND, sobre todo la PTH, pues los pacientes con hiperparatiroidismo secundario tienen un riesgo 18 veces mayor de padecer ND (OR= 18.694; IC95%: 11.71-29.841), en el caso de la hiperfosfatemia el riesgo es 6 veces mayor de tener ND (OR= 6.106; IC95%: 3.311-11.26). Los 4 parámetros mostraron ser factores de riesgo estadísticamente significativos ($p < 0.05$).

Tabla 4. Influencia de los factores de riesgo asociados a la Nefropatía Diabética (control metabólico de la glicemia, obesidad, dislipidemia, HTA y tabaquismo) en los pacientes estudiados (casos y controles).

Factores de riesgo	Pacientes estudiados				Estadígrafo	P
	Casos		Controles			
	N	%	N	%		
Mal control metabólico						
Si	117	50.6	78	33.8	OR= 2,013 IC95: 1.383-2.93	<0.001**
No	114	49.4	153	66.2		
Obesidad						
Si	89	38.5	55	23.8	OR= 2.006 IC95: 1.341-2.999	<0.001**
No	142	61.5	176	76.2		
Dislipidemia						
Si	111	28.3	132	57.1	OR= 0,694 IC95: 0.481-1.001	0.051*
No	120	71.7	99	42.9		
HTA						
Si	194	84.0	103	44.6	OR= 6.516 IC95: 4.21-10.087	<0.001**
No	37	16.0	128	55.4		
Tabaquismo						
Si	40	17.3	19	8.2	OR= 2.337 IC95: 1.308-4.174	0.003**
No	191	82.7	212	91.8		

Al analizar la Tabla 4, se observa que es mucho más marcada la presencia de pacientes con HTA dentro de los que padecen ND (84%), por el 44.6% de los diabéticos sin ND, los hipertensos muestran un riesgo 6 veces mayor de padecer ND (OR= 6.516; IC95%: 4.209-10.087), los pacientes fumadores, los que tienen mal control de la glicemia y los pacientes obesos muestran un riesgo 2 veces mayor. Para estos factores la relación es estadísticamente significativa ($p < 0.05$).

En el caso de la dislipidemia no resultó un factor de riesgo importante, de hecho, estuvo más presente en los pacientes del grupo control, aunque la diferencia no llegó a ser significativa ($p > 0,05$).

El tratamiento empleado no se evaluó por ser muy variable no aportando elementos para la comparación entre casos y controles.



7. Discusión

La población de estudio tenía una edad media de 66 ± 11 años. La incidencia de ND aumenta en la población mayor de 65 años, llegando a presentarse en casi el 50% entre los pacientes con DM2 (47).

La población con ND de edad avanzada tiene una alta frecuencia de enfermedades crónicas concomitantes y un mayor grado de dependencia (48, 49).

Hubo predominio de la etnia mestiza (98%), siendo lo más común en nuestra población, con un bajo nivel de instrucción (51.5%), algo que era de esperarse pues la población de estudio es principalmente de la tercera edad, que en su niñez y juventud no contaban con los programas de estudio actuales, el estado civil era mayoritariamente casados(as) y viudos(as) constituyendo el 85%, esto se debe al incremento etario.

El estudio de los factores de riesgo mostró que la ausencia del consumo de estatinas, así como de ARM, es menor en los sujetos con ND con respecto a los controles, presentándose como un factor protector, que difiere de otros estudio como el de casos y controles realizado por Esmeijer et al (2019) (36), donde se demostró que el empleo de estatinas durante un año atenuó la progresión del deterioro de la función renal en $0.61 \text{ ml/min/1.73m}^2$ y redujo la proteinuria en -0.58 desviaciones estándar por año (IC95%: -0.88 ; -0.29) en comparación con el grupo control, este resultado se debe probablemente a que los pacientes que consumen estatinas lo hacen por dislipidemia y no lo consumen como un factor protector de la función renal, además el riesgo de hiperkalemia reduce la prescripción de ARM en estadios avanzados de la ND.

Los pacientes con hiperfosfatemia presentan un mayor riesgo de presentar ND (OR: 2.88; IC95%: 1.12-5.04; $p < 0.005$) en comparación con los pacientes que presentan fósforo sérico dentro de valores normales, así lo demostraron Xiang et al, en el 2018, resultado que concuerda con los datos hallados en nuestro estudio (51).

En el estudio realizado por Xu et al, el hiperparatiroidismo secundario se asoció con un aumento del riesgo 5.0 veces mayor (IC 95%: 3,5-7,2) de progresión de la enfermedad renal, siendo en nuestro estudio uno de los factores de riesgo más altos de ND (52).

La hiperuricemia resultó ser un factor de riesgo estadísticamente significativo (38). El estudio de Shah et al, 2016, (44) reportó que el ácido úrico sérico mostró un aumento gradual entre los grupos y en general, el 32% de los sujetos con DM2 mostró hiperuricemia, además el aumento del ácido úrico se correlacionó con el empeoramiento de la HTA, la albuminuria y la función renal. Estos autores añaden que la reducción del ácido úrico puede mejorar la resistencia a la insulina en sujetos con ND. Miranda et al, 2016 (46), en su estudio mostró que el 48.18% de la población presentó hiperuricemia, asociado con valores anormales de la TFG y microalbuminuria proteinuria, para un 80.33 % y 44.76 % respectivamente. Mauer et al, (42) en su estudio mostró que la hiperuricemia se asoció con un aumento de 2,5 veces del riesgo de ND (OR: 2.55; IC95%: 1.71-3.85; $p: 0.001$).



Por otro lado, Janmaat et al, recalca en su investigación, que el calcio sérico más bajo produce una disminución media (IC95%) de la TFG de -0.82 (-0.90 ; -0.74) ml/min/ $1,73$ m²/año resultado similar al del presente estudio (31).

En el estudio publicado por la Sociedad Americana del Corazón (AHA, por sus siglas en inglés), mostró que la HTA aumentó el riesgo de ND (OR: 1.18; IC95%: 1.12-1.24) en comparación con pacientes normotensos, siendo también uno de los principales factores de riesgo de ND en nuestro estudio (53).

El tabaquismo resulta ser uno de los factores que más afecta por su poder aterogénico en la esclerosis glomerular. Presentándose tanto antes como durante la patogenia de una nefropatía establecida (47). Se ha comprobado un riesgo aumentado (OR: 1.44; IC95%: 1.24–1.67; $p < 0.001$) para ND entre pacientes que habían fumado alguna vez en comparación con los que nunca han fumado (45), que coincide con los resultados obtenidos en este estudio.

Al menos el 40% de las personas con DM2 complicada por obesidad desarrollan ND y el 30% de ellos progresan a ERCT, por ello es importante plantear estrategias como la pérdida de peso intencional que se ha visto que detiene la progresión de la ND (24). Radcliffe (2017) considera un IMC elevado como factor de riesgo significativo para la progresión de ND (48). En otro estudio realizado en el Reino Unido (49) los pacientes con ND en estadios IV y V, presentaron un riesgo mayor de obesidad en comparación con pacientes no obesos (OR: 1.77; IC95%: 1.72-1.86).

En cuanto al mal control de la glicemia, Cercado (2017) (50) y Miranda et al (2016), recalcan que la hiperglucemia afecta tanto a estos pacientes (efectos glucotóxicos) como la hipoglucemia (efectos simpático-adrenérgicos), por lo que recomienda balancear la alimentación para evitar complicaciones (46). En el estudio realizado por Hoque et al (2017) (47) el mal control metabólico, representado por una HbA1c 8% (OR: 2.35; IC95%: 1.30-4.25) resultó ser un factor de riesgo significativo para desarrollar ND, estos estudios coinciden con los hallazgos obtenidos en nuestro estudio ya que se obtuvieron valores de HbA1c mayores al 8% en el 50.6% de los pacientes con ND.

La dislipidemia considerada un factor de progresión de ND (19) presentó resultados inciertos en nuestro estudio, en el que se observó un mayor porcentaje del grupo control con dislipidemia (57.1%), con un OR: 0,694 e IC95%: 0.481-1.001, sin poder definirse como factor protector o de riesgo, esto se debe probablemente al consumo homogéneo de estatinas, tanto, en el grupo de los casos como en los controles.



8. Conclusiones y recomendaciones

8.1 Conclusiones

La población de estudio tenía en su mayor proporción 65 años o más, con un predominio masculino, de la etnia mestiza, con bajo nivel de instrucción y su estado civil era mayoritariamente casados(as).

Los indicadores bioquímicos están más alterados en los pacientes con ND, los pacientes con hiperparatiroidismo e hiperfosfatemia tienen un riesgo mayor de padecer ND, la hiperuricemia e hipocalcemia igualmente son factores de riesgo estadísticamente significativos.

Los pacientes hipertensos muestran un riesgo mayor de padecer ND y tanto, los fumadores, los obesos, así como los que tienen mal control metabólico, siendo estadísticamente significativos.

En el caso de la dislipidemia, el no consumo de estatinas, así como de ARM no se presentaron como factores de riesgo de ND.

.



8.2 Recomendaciones

- Por lo encontrado, se recomienda un adecuado control glicémico y de la HTA en estos pacientes para la prevención de complicaciones crónicas, así como que los que presentan ND reciban una valoración por Nefrología, como parte de un enfoque interdisciplinario.
- Orientar a través de charlas y talleres en la comunidad a estas personas sobre los factores de riesgo y las medidas de prevención, la importancia de la dieta balanceada y evitar la obesidad; pues como se pudo constatar, los sujetos con menor control de su organismo están más propensos a desarrollar la patología.
- Se considera necesario continuar esta línea de investigación en este tipo de pacientes realizando estudios analíticos de mayor impacto, para que los resultados se puedan extrapolar a otras poblaciones similares de distintas regiones del país, evaluando los factores de riesgo.

8.3. Limitaciones

Nuestro estudio tiene varias limitaciones. La principal limitación con la que cuenta el estudio fue dada por la crisis sanitaria mundial, por lo que no fue factible aplicar una encuesta para recabar los datos tanto en los casos, como en los controles, por lo que se obtuvieron los datos que constaban en el historial digital, al no contar con toda la información requerida se omitieron algunas variables que en nuestro entorno podrían ser significativas. No en todos los pacientes se consiguieron los datos de albumina por lo que no se pudo realizar el cálculo de calcio corregido por hipoalbuminemia, dosificación de la vitamina D, este un parámetro íntimamente ligado en el metabolismo del calcio y la PTH, por lo que no se puede determinar si un déficit del mismo constituye un factor de riesgo independiente de la función renal. En cuanto al tratamiento antidiabético recibido tampoco se pudo analizar, debido a que muchos pacientes optan por adquirir la medicación fuera de la institución.



9. Bibliografía

1. Durul O, Middleton T, Tewari M, Norris K. The Landscape of Diabetic Kidney Disease in the United States. *Current Diabetes Reports* [Internet]. 2018 [citado 10 diciembre de 2020]; 18:14. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11892-018-0980-x>
2. Guadalupe M, Alvarez C, Vera F, et al. Factores relacionados con la alta prevalencia de la enfermedad renal diabética en Ecuador: actualización para responsables de políticas de salud. *ADA* [Internet]. 2018 [citado 10 de diciembre de 2020]; 67 (Suplemento 1). Disponible en: <https://doi.org/10.2337/db18-526-P>
3. Pecoits R, Sola L, Correa R, et al. Kidney disease in Latin America: current status, challenges, and the role of the ISN in the development of nephrology in the región. *Kidney International* [Internet]. 2018 [citado 10 de diciembre de 2020]; 94, 1069–1072. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.07.026>
4. Mendoza MA, Padrón A, Cossio PE, Orozco M. Prevalencia mundial de la diabetes mellitus tipo 2 y su relación con el índice de desarrollo humano. *Rev Panam Salud Publica*. [Internet]. 2017 [citado 9 de septiembre de 2020]; 41: e103. Disponible en: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/34431/v41e1032017.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
5. Basith MA, Jawad M, Kwan J, et al. Epidemiology of Type 2 Diabetes – Global Burden of Disease and Forecasted Trends. *J Epidemiol Glob Health*. [Internet]. 2020 [citado 10 de octubre de 2020]; 10(1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7310804/#:~:text=In%202017%2C%20approximately%20462%20million,of%206059%20cases%20per%20100%2C000>.
6. Forouhi N, Wareham N. Epidemiology of diabetes. *Medicina (Abingdon)*. [Internet] 2014. [citado 20 de octubre de 2020]; 42 (12): 698–702. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4282306/>
7. Ministerio de Salud Pública. Guía de Práctica Clínica (GPC) de Diabetes mellitus tipo 2. Primera Edición Quito: Dirección Nacional de Normatización; [Internet]. 2017 [citado 10 de octubre de 2020]. Disponible en: https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/downloads/2017/05/Diabetes-mellitus_GPC.pdf
8. Mejía M, González A, López I, Latorre S, Ruvalcaba JC. Factores de riesgo para daño renal en pacientes con diabetes tipo 2 en el primer nivel de atención. *JONNPR*. 2018; 3(10): p. 825-837
9. Carranza K, Verón D, Cercado A, et al. Cellular and molecular aspects of diabetic nephropathy; the role of VEGF-A. *Nefrol*. [Internet] 2015; [citado 20 de octubre de 2020]; 35(2). Disponible en: <https://www.revistanefrologia.com/en-pdf-S2013251415000048>.



10. Galcerán JM. Importancia de la albuminuria/proteinuria y de la insuficiencia renal en la nefropatía diabética como marcador de progresión renal y de enfermedad cardiovascular. Soc. Esp. de Nefr. [Internet] 2016; [citado 20 de octubre de 2020]; 2659-2606. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-articulo-importancia-albuminuria-proteinuria-insuficiencia-renal-nefropatia-diabetica-como-marcador-progresion-renal-106>.
11. Navarro JF, Mora C, Martínez Castelao A, Górriz JL, Soler MJ, de Álvaro Moreno F. Enfermedad renal diabética: etiopatogenia y fisiopatología. Soc. Esp. de Nefr. [Internet]. 2020 [citado 10 de octubre de 2020]; 2659-2606. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/264>.
12. Tziomalos K, Athyros VG. Diabetic Nephropathy: New Risk Factors and Improvements in Diagnosis. Risk Factors in Diabetic Nephropathy. [Internet]. 2015 [citado 10 de octubre de 2020]; 12. Disponible en: <http://www.soc-bdr.org/content/e4/e887/volRdsVolumes17003/issRdsIssues17109/chpRdsChapters17137/strRdsArticles17157/?preview=preview>.
13. Burbulla C, Crespo M, Redondo D, et al. MDRD o CKD-EPI en la estimación del filtrado glomerular del donante renal vivo. Soc. Esp. de Nefr. [Internet]. 2018 [citado 10 de octubre de 2020]; 38(2). Disponible en: <https://www.revistanefrologia.com/es-mdrd-o-ckd-epi-estimacion-del-articulo-S0211699517300589>.
14. Sternlicht H, Bakris SL. Management of hypertension in diabetic nephropathy: how low should we go. [Internet]. 2016 [citado 10 de octubre de 2020]; 41. Disponible en: DOI: 10.1159/000441264
15. Grassi G, Mancia G, Nilsson PM. Specific Blood Pressure Targets for Patients With Diabetic Nephropathy? Amer. Diab. Asoc. [Internet]. 2016 [citado 10 de octubre de 2020]; 39. Disponible en: https://care.diabetesjournals.org/content/39/Supplement_2/S228.
16. Kesel N. Nephro Update Europe 2018. Kidney Dis. [Internet]. 2019 [citado 10 de octubre de 2020]; 5:173–181. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/Pdf/499822>.
17. Tagle R, Acevedo M. Hypertension therapeutic objectives: Blood pressure goals in special subgroups of hypertensive patients. Rev. Med Clin. Condes. [Internet]. 2018 [citado 10 de octubre de 2020]; 29(1) 21-32. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2017.12.006>
18. Salazar P, Rotta A, Otiniano F. Hypertension in the elderly. Rev Med Hered. [Internet]. 2016 [citado 10 de octubre de 2020]; 27:60-66. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rmh/v27n1/a10v27n1.pdf>



19. Wagnew et al. Diabetic nephropathy and hypertension in diabetes patients of sub-Saharan countries: a systematic review and meta-analysis. *BMC Res Notes* [Internet]. 2018 [citado 25 de febrero de 2021]; 11:565. Disponible en: <https://bmresnotes.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s13104-018-3670-5.pdf>
20. Kopel J. Evolving spectrum of diabetic nephropathy. *World J Diabetes*. [Internet]. 2019 [citado 10 de octubre de 2020]; 10(5). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6522757/>
21. Gheith O, Othman N, Nampoory N, et al. Diabetic kidney disease: difference in the prevalence and risk factors worldwide. *J Nephropharmacol* [Internet]. 2016 [citado 10 de octubre de 2020]; 16(3). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5297507/>
- 22.- Russo G, Piscitelli P, Giandalia A, et al. Atherogenic dyslipidemia and diabetic nephropathy. *Journal of Nephrology*. [Internet]. 2020 [citado 25 de octubre de 2020]; 33, 1001–1008. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40620-020-00739-8>
23. Malo M, Castillo M, Pajita D. La obesidad en el mundo. *An. Fac. med.* [Internet]. 2017 [citado 04 de junio de 2020]; 78 (2): 173-178. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832017000200011&lng=es.
<http://dx.doi.org/10.15381/anales.v78i2.13213>.
24. Geraldo S, Sobral B, De Francesco D, et al. Obesity and kidney disease. *J. Bras. Nefrol.* [Internet]. 2017 [citado 4 de enero de 2021] ; 39(1): 65-69. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-28002017000100065&lng=en.
<https://doi.org/10.5935/0101-2800.20170011>.
25. Holland JA, Martin WP, Docherty NG, et al. Impact of intentional weight loss on diabetic kidney disease. *Diabetes Obes Metab.* [Internet] 2019 [citado 25 de octubre de 2020];1–4. Disponible en: [https:// DOI: 10.1111/dom.13813](https://doi.org/10.1111/dom.13813)
- 26.- Su W, Cao R, Cheng Y, et al. Crosstalk of Hyperglycemia and Dyslipidemia in Diabetic Kidney Disease. *Kidney Dis.* [Internet]. 2017 [citado 25 de octubre de 2020];3:171–180. Disponible en: DOI: [10.1159/000479874](https://doi.org/10.1159/000479874)
27. Kuo Ch, You H, Shen L, et al. Glycated Hemoglobin and Outcomes in Patients with Advanced Diabetic Chronic Kidney Disease. *Scientific Reports* [Internet]. 2016 [citado 25 de octubre de 2020]; 6: 20028. Disponible en: DOI: [10.1038/srep20028](https://doi.org/10.1038/srep20028)



28. Jiang N, Huang F, Zhang X. Smoking and the risk of diabetic nephropathy in patients with type 1 and type 2 diabetes: a meta-analysis of observational studies. *Oncotarget*. [Internet]. 2017 [citado 25 de octubre de 2020]; 8(54): 93209-93218. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5696256/pdf/oncotarget-08-93209>.
29. Polanco NA, Rodríguez F. Resultados de un programa de detección temprana de nefropatía diabética. *Med Int Mex*. [Internet]. 2019 [citado 25 de octubre de 2020]; 35(2):198-207. Disponible en: <https://doi.org/10.24245/mim.v35i2.2219>
30. Sulaiman K. Diabetic nephropathy: recent advances in pathophysiology and challenges in dietary management. *Diabetology & Metabolic Syndrome* volume. [Internet]. 2019 [citado 5 de febrero de 2021]; 11(7). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30679960/>
31. Janmaat C, Diepen M, Gasparini A, Evans M. Lower serum calcium is independently associated with CKD progression. *Scientific Reports*. [Internet]. 2018 [citado 25 de octubre de 2020]; 8:5148. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-018-23500-5>
32. Xie S, y cols. Association between serum 25-hydroxyvitamin D and diabetic kidney disease in Chinese patients with type 2 diabetes. *PLoS One*. [Internet]. 2019 [citado 25 de octubre de 2020]; 14(4). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6481913/>
33. Wang G, Ouyang J, Li S, et al. The analysis of risk factors for diabetic nephropathy progression and the construction of a prognostic database for chronic kidney diseases. *Journal of Translational Medicine*. [Internet]. 2019 [citado 25 de octubre de 2020]; 17(264). Disponible en: <https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-019-2016-y>
34. Shen X, Zhang Z, Zhang X, et al. Efficacy of statins in patients with diabetic nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lipids in Health and Disease* [Internet]. 2016 [citado 25 de octubre de 2020]; 15:179. Disponible en: DOI 10.1186/s12944-016-0350-0
35. Mefford MT, Rosenson RS, DEng L, et al. Trends in Statin Use Among US Adults With Chronic Kidney Disease, 1999-2014. *J Am Heart Assoc*. [Internet]. 2019 [citado 25 de octubre de 2020]; 8: e010640. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6497356/pdf/JAH3-8-e010640.pdf>.
36. Esmeijer K, Dekkers O, Fijter J, Dekker F. Effect of different types of statins on kidney function decline and proteinuria: a network metaanalysis. *Scientific Reports*. [Internet]. 2019 [citado 25 de octubre de 2020]; 9. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-019-53064-x>.



37. Wanner C, Tonelli M, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. [Internet]. 2014 [citado 26 de octubre de 2020]; 85, 1303–1309. Disponible en: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO-2013-Lipids-Guideline-English.pdf>
38. Barrera J, Girerd S, Jaisser F. Mineralocorticoid receptor antagonists and kidney diseases: pathophysiological basis. *Kidney International*. [Internet]. 2019 [citado 26 de octubre de 2020]; 96, 302–319. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.02.030>
39. Goenka L, Padmanaban R, George M. The Ascent of Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Diabetic Nephropathy. *Curr Clin Pharmacol*. [Internet]. 2019 [citado 26 de octubre de 2020];14(2):78-83. DOI: 10.2174/1574884713666181116100946. PMID: 30444201; PMCID: PMC7011680.
40. Toapante N, Nava N, Martínez Y, Delgado R. El nivel de la hormona paratiroidea (PTH) y no el de fósforo sérico es predictor de la progresión de la enfermedad renal en pacientes mayores con enfermedad renal crónica avanzada. *Nefrología*. [Internet]. 2017 [citado 26 de octubre de 2020]; 37(2). Disponible en: <https://www.revistanefrologia.com/es-el-nivel-hormona-paratiroidea-ptth--articulo- S0211699516301382>
41. M. Tonelli, MC Riella. Chronic kidney disease and ageing of older adult population. *Revista de nefrología, diálisis y trasplante*. [Internet]. 2014 [citado 26 de octubre de 2020]; vol. 34, núm. 1, enero-marzo, 2014, pp. 1-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3968612/>
42. Mauer M, Doria A. Uric acid and diabetic nephropathy risk. *Contrib Nephrol*. [Internet]. 2018 [citado 26 de octubre de 2020]; 192. Disponible en: DOI:10.1159/000484284
43. Xiong Q, Liu J, Xu Y. Effects of Uric Acid on Diabetes Mellitus and Its Chronic Complications. *International Journal of Endocrinology Volume*. [Internet]. 2019 [citado 26 de octubre de 2020], Article ID 9691345, 8 pages. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2019/9691345>
44. Shah P, Bjornstad P, Johnson R. Hyperuricemia as a potential risk factor for type 2 diabetes and diabetic nephropathy. *J. Bras. Nefrol*. [Internet]. Diciembre de 2016 [citado 26 de octubre de 2020]; 38 (4): 386-387. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-28002016000400386&lng=en. <http://dx.doi.org/10.5935/0101-2800.20160061>.
45. Gheith O, Farouk N, Nampoory N, Halim MA, Al-Otaibi T. Enfermedad renal diabética: diferencia mundial de prevalencia y factores de riesgo. *J Nephroarmacol*. [Internet]. 2015 [citado 05 de febrero de 2021]; 5 (1): 49-56. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5297507/>.



46. Miranda JJ, Alemán B, Vega J, García D, Arocha Y, Rivero L. Factores de progresión de disfunción renal en diabéticos ingresados en Medicina Interna. *Rev Med Electron*. [Internet]. 2016 [citado 05 de febrero de 2021]; 38:6. Disponible en: <http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/1610/3207>.
47. Al- Rubeaan K, Siddiqui K, Alghonaim M, et al. The Saudi Diabetic Kidney Disease study (Saudi-DKD): clinical characteristics and biochemical parameters. *Ann Saudi Med*. [Internet] 2018 [citado 9 de enero de 2020]; 38(1): 46-56. Disponible en: 10.5144/0256-4947.2018.03.01.1010
48. Radcliffe N, Seah J, Clarke M, et al. Clinical predictive factors in diabetic kidney disease progression. *J Diabetes Investig*. [Internet] 2017 [citado 3 de mayo de 2021]; 8: 6–18. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/jdi.12533>
49. Hill C, Cardwell C, Maxwell A, et al. Obesity and kidney disease in type 1 and 2 diabetes: an analysis of the National Diabetes Audit. *Q J Med*. [Internet] 2013 [citado 3 de mayo de 2021]; 106:933–942. doi:10.1093/qjmed/hct123
50. Cercado AG. Hemoglobina A1c, Diabetes Mellitus, Nefropatía diabética y Enfermedad Renal Crónica. *Rev Nefrol Dial Traspl*. [Internet]. 13 de diciembre de 2017 [citado 3 de mayo de 2021]; 37(4):225-42. Disponible en: <https://www.revistarenal.org.ar/index.php/rndt/article/view/204>
51. Xiang H, Zhang H, Zhou M, et al. Phosphorus is an independent risk factor for the progression of diabetic nephropathy. *Adv Clin Exp Med*. [Internet] 2018 [citado 3 de mayo de 2021]; 27(9):1239–1245. Disponible en: <https://www.advances.umed.wroc.pl/pdf/2018/27/9/1239.pdf>
52. Xu Y, Evans M, Soro M, et al. Secondary hyperparathyroidism and adverse health outcomes in adults with chronic kidney disease. *Clinical Kidney Journal*, [Internet] 2021 [citado 3 de mayo de 2021]; 1–8. Disponible en: doi: 10.1093/ckj/sfab006
53. Kim Y, Chung H, Park Bo, et al. Risk of Cardiovascular Disease and Chronic Kidney Disease According to 2017 Blood Pressure Categories in Diabetes Mellitus. *AHA* [Internet] 2020 [citado 3 de mayo de 2021]; 76: 1-10. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15320>

**10. Anexos**

Anexo No. 1 Operacionalización de variables

VARIABLE	DEFINICIÓN	DIMENSIÓN	INDICADOR	ESCALA
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la entrevista	Biológica Cronológica	Años cumplidos	-40-64 -≥65
Sexo	Características genotípicas que diferencian al hombre y la mujer	Biológica	Historia clínica	-Masculino -Femenino
Estado civil	Es la condición de una persona según el registro civil en función de si tiene o no pareja y su situación legal respecto a esto	Jurídica	Historia clínica	-Soltero(a) -Casado(a) -Viudo(a) -Divorciado(a) -Unión libre
Etnia	Grupo al que pertenece una persona según aspectos biológicos y culturales	Biológica cultural	Historia clínica	-Mestizo -Blanco -Indígena -Otro
Nivel de Instrucción	Nivel de escolaridad alcanzado	Académica	Historia clínica	-Instrucción básica -Secundaria -Superior



VARIABLE	DEFINICIÓN	DIMENSIÓN	INDICADOR	ESCALA
Factores de riesgo ND	Son aquellos factores que se relacionan con el deterioro de la función renal en pacientes que presentan DM2	Terapéutica	Ausencia de consumo de estatinas	-Si -No
		Terapéutica	Ausencia de consumo de ARM	-Si -No
		Biológica Fisiológica	Hiperparatiroidismo	-No < 69 pcg/ml -Si ≥ 70 pcg/ml
		Biológica Fisiológica	Hiperuricemia	-No 3.4–6.9 mg / dl -Si ≥7 mg / dl
		Biológica Fisiológica	Mal control metabólico	- Adecuado control HbA1c ≤7.9% - Mal control HbA1c ≥ 8%
		Biológica Fisiológica	Obesidad	-Si IMC ≥30 -No IMC <29.9
		Social	Hábito tabáquico	-Si -No
		Biológica Fisiológica	Dislipidemia	-Si: Colesterol ≥ 200mg/dl y/o Triglicéridos ≥150 mg/dl -No: Colesterol <199mg/dl y/o Triglicéridos <149mg/dl
		Biológica Fisiológica	Hipocalcemia	-Si: Calcio sérico ≤8.4 -No: Calcio sérico >8.5
		Biológica Fisiológica	Hiperfosfatemia	-Si: Fósforo sérico ≥4.5 -No: Fósforo sérico <4.4



VARIABLE	DEFINICIÓN	DIMENSIÓN	INDICADOR	ESCALA
Grado de ND	Escala de severidad de lesión glomerular	Biológica Fisiológica	TFG	Etapa IV , es el estadio de la ERC con proteinuria irreversible (> 300 mg / día), disminución de la TFG por debajo de 30 ml / min / 1,73 m ² e hipertensión sostenida. Etapa V TFG <15 ml / min / 1,73 m ² .



UNIVERSIDAD DE CUENCA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
POSGRADO DE MEDICINA INTERNA



Anexo No. 2 Formulario de recolección de datos

SOBRE “Factores de riesgo asociados a nefropatía diabética estadios IV y V en el Hospital José Carrasco Arteaga.
Cuenca, 2018-2019”.

Formulario:

Numero de Historia Clínica:

CASO:

CONTROL:

1.- Edad:

2.- Sexo: Masculino

Femenino

3.- Estado civil: Soltero

Casado

Divorciado

Viudo

Unión libre

4.- Etnia: Mestiza

Blanca

Indígena

Otra

5.-Instrucción: Básica

Secundaria completa

Superior

6.- Tasa de Filtrado Glomerular:

7.- Consumo de estatinas: Si

No

8.- Consumo de ARM:

Si

No

9.- Niveles de paratohormona:

Hiperparatiroidismo

Si

No

10.- Niveles de Ácido úrico:

Hiperuricemia

Si

No

11.- Niveles de fósforo sérico:

Hiperfosfatemia

Si

No

12.- Niveles de calcio sérico:

Hipocalcemia

Si

No

13.- Control metabólico: valor de HbA1c

Malo

Adecuado

14.- Estado nutricional: IMC

Obesidad

Si

No

15.- Microalbuminuria: Si

No

16.- Dislipidemia: Si

No

17.- Hipertensión arterial: Si

No

18.- Hábito tabáquico: Si

No

19.- Tipo de tratamiento: Biguanidas

Biguanidas e insulina

Insulina y análogos de la insulina

Sulfonilureas

Otro

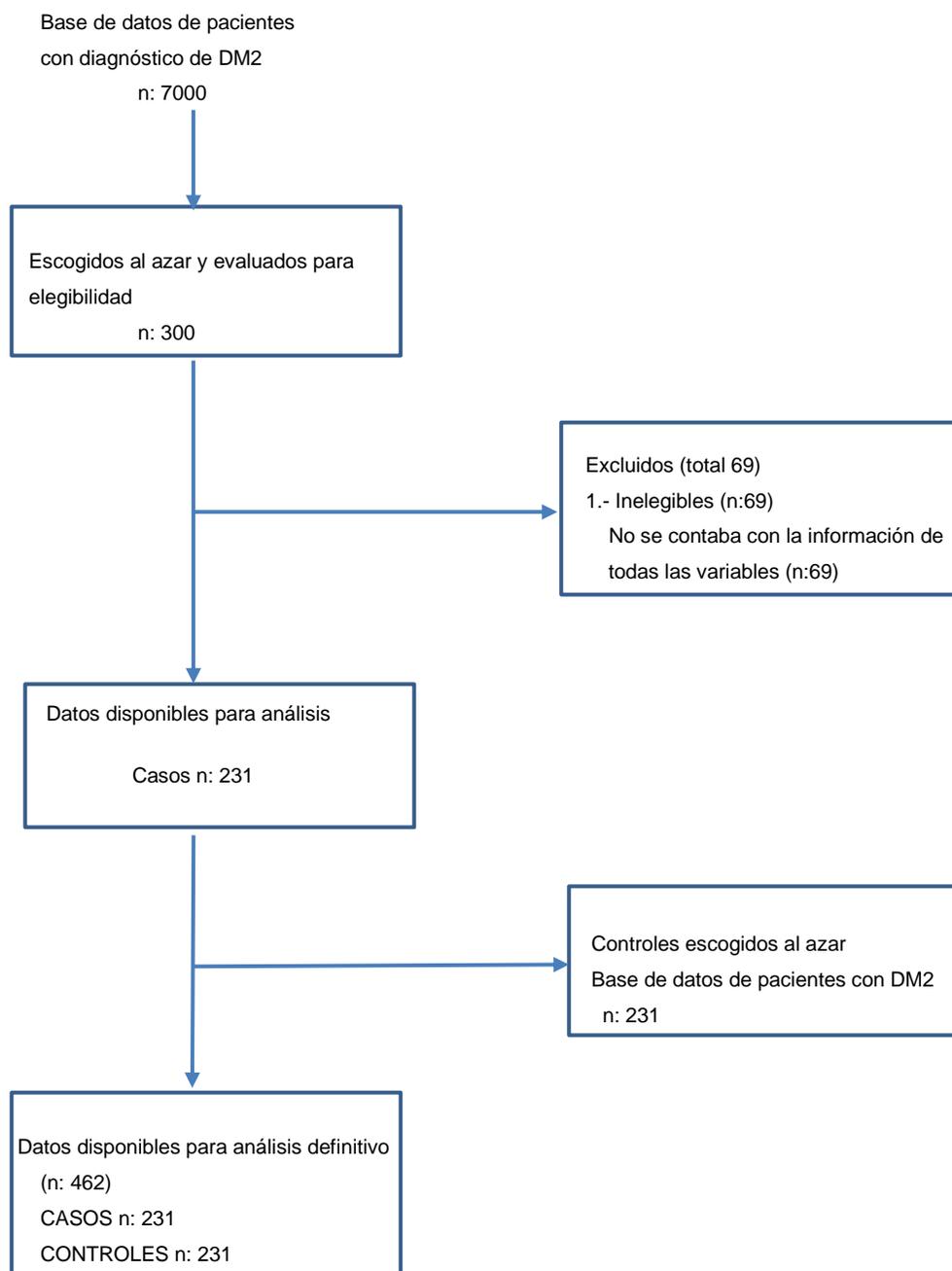
No recibe medicación

20.- Tiempo de evolución de la diabetes:

años



Anexo No. 4 Diagrama de flujo de la selección de pacientes para el estudio.



Realizado por: Autora

**Anexo No. 5 Recursos****Recursos humanos**

- Autor/a: Cristina Maricela Gutama Gutama.
- Director/es: Dr. Franklin Mora
- Asesor/es: Dr. Adrián Sacoto

Recursos materiales

Recursos Materiales	Valor unitario	Cantidad	Presupuesto
Gastos de copias	\$ 0.02	500	\$ 10.00
Material	\$ 50		\$ 50.00
Horas de internet	\$ 0.70	48h	\$ 33.60
Preparación del informe	\$ 150.00		\$ 150.00
Otros	\$ 40.00		\$ 40.00
Total			\$ 283.60

Presupuesto total

Recursos	Total
Recursos humanos	240
Recursos materiales	283.60
Total	523.60