



**INFORME DEL PROYECTO DE INVESTIGACION  
PARA TITULACION DE GRADO DE LA  
FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD CARRERA  
DE MEDICINA  
PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE  
MÉDICO**

**“Evaluación de factores de riesgo y progresión de enfermedad  
renal crónica (ERC) en pacientes diabéticos”.**

**AUTOR(ES)**

**MOREIRA PALMA JOHNN ROBERTO**

**TUTOR**

**DR. GONZALO RODRIGUEZ**

**MANTA - MANABI - ECUADOR**

**2024**

|                                                                                   |                                                                                               |                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
|  | NOMBRE DEL DOCUMENTO:<br>CERTIFICADO DE TUTOR(A).                                             | CÓDIGO: PAT-04-F-004 |
|                                                                                   | PROCEDIMIENTO: TITULACIÓN DE ESTUDIANTES DE GRADO<br>BAJO LA UNIDAD DE INTEGRACIÓN CURRICULAR | REVISIÓN: 1          |
|                                                                                   |                                                                                               | Página 1 de 1        |

## CERTIFICACIÓN

En calidad de docente tutor(a) de la Facultad de ciencias de la salud de la Universidad Laica "Eloy Alfaro" de Manabí, CERTIFICO:

Haber dirigido, revisado y aprobado preliminarmente el Trabajo de Integración Curricular *bajo la autoría de la estudiante **Moreira Palma Johnn Roberto***, legalmente matriculado/a en la carrera de medicina, período académico 2024-2025(1), cumpliendo el total de 405 horas, cuyo tema del proyecto es "Evaluación de factores de riesgo y progresión de la enfermedad renal crónica (ERC) en pacientes diabéticos".

La presente investigación ha sido desarrollada en apego al cumplimiento de los requisitos académicos exigidos por el Reglamento de Régimen Académico y en concordancia con los lineamientos internos de la opción de titulación en mención, reuniendo y cumpliendo con los méritos académicos, científicos y formales, y la originalidad del mismo, requisitos suficientes para ser sometida a la evaluación del tribunal de titulación que designe la autoridad competente.

Particular que certifico para los fines consiguientes, salvo disposición de Ley en contrario.

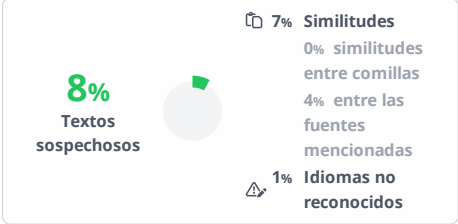
Manta, 22 de julio de 2024.

Lo certifico,



Dr. Gonzalo Anastasio Rodríguez Ríos  
**Docente Tutor**  
**Médico internista**

# ok Evaluación de factores de riesgo y progresión de enfermedad renal para pacientes diabéticos-2



|                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                              |                                                                           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| <b>Nombre del documento:</b> ok Evaluación de factores de riesgo y progresión de enfermedad renal para pacientes diabéticos-2.docx<br><b>ID del documento:</b> 215bd1e093db9a9432afcc471cafe3f4827f51e3<br><b>Tamaño del documento original:</b> 940,42 kB | <b>Depositante:</b> GONZALO ANASTACIO RODRIGUEZ RIOS<br><b>Fecha de depósito:</b> 16/7/2024<br><b>Tipo de carga:</b> interface<br><b>fecha de fin de análisis:</b> 16/7/2024 | <b>Número de palabras:</b> 15.227<br><b>Número de caracteres:</b> 101.712 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|

Ubicación de las similitudes en el documento:



## Fuentes principales detectadas

| Nº | Descripciones                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Similitudes | Ubicaciones | Datos adicionales                      |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|----------------------------------------|
| 1  | <a href="https://www.redgdps.org/gestor/upload/GUIA2016/CAP1.pdf">www.redgdps.org</a><br>https://www.redgdps.org/gestor/upload/GUIA2016/CAP1.pdf<br>6 fuentes similares                                                                                                                                                   | 2%          |             | Palabras idénticas: 2% (336 palabras)  |
| 2  | <a href="https://www.nefrologiaargentina.org.ar/numeros/2023/volumen21_5/Articulo_2.pdf">www.nefrologiaargentina.org.ar</a><br>https://www.nefrologiaargentina.org.ar/numeros/2023/volumen21_5/Articulo_2.pdf                                                                                                             | < 1%        |             | Palabras idénticas: < 1% (74 palabras) |
| 3  | <a href="https://revistaalad.com/guias/5600AX191_guias_alad_2019.pdf">revistaalad.com</a><br>https://revistaalad.com/guias/5600AX191_guias_alad_2019.pdf<br>2 fuentes similares                                                                                                                                           | < 1%        |             | Palabras idénticas: < 1% (74 palabras) |
| 4  | Documento de otro usuario #380355<br>El documento proviene de otro grupo                                                                                                                                                                                                                                                  | < 1%        |             | Palabras idénticas: < 1% (71 palabras) |
| 5  | <a href="https://www.mendeley.com/catalogue/c31913e7-f3bf-303c-86ad-2c18cf845d1d/#:~:text=Dentro de L...">www.mendeley.com</a>   Obesidad y enfermedad renal cróni... preview & related inf...<br>https://www.mendeley.com/catalogue/c31913e7-f3bf-303c-86ad-2c18cf845d1d/#:~:text=Dentro de L...<br>33 fuentes similares | < 1%        |             | Palabras idénticas: < 1% (69 palabras) |

## Fuentes con similitudes fortuitas

| Nº | Descripciones                                                                                                                                                                                                | Similitudes | Ubicaciones | Datos adicionales                      |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|----------------------------------------|
| 1  | <a href="http://www.medicinaysalud.unam.mx/temas/2009/02_feb_2k9.pdf">www.medicinaysalud.unam.mx</a><br>http://www.medicinaysalud.unam.mx/temas/2009/02_feb_2k9.pdf                                          | < 1%        |             | Palabras idénticas: < 1% (39 palabras) |
| 2  | 201.159.223.2<br>http://201.159.223.2/bitstream/123456789/2758/3/Merizalde Flores Jenny Mercedes.pdf.txt                                                                                                     | < 1%        |             | Palabras idénticas: < 1% (36 palabras) |
| 3  | <a href="http://repositorio.puce.edu.ec/bitstream/22000/13285/3/TESIS DR. ALMAGRO .pdf.txt">repositorio.puce.edu.ec</a><br>http://repositorio.puce.edu.ec/bitstream/22000/13285/3/TESIS DR. ALMAGRO .pdf.txt | < 1%        |             | Palabras idénticas: < 1% (40 palabras) |
| 4  | <a href="https://redgdps.org/gestor/upload/GUIA2016/P3.pdf">redgdps.org</a><br>https://redgdps.org/gestor/upload/GUIA2016/P3.pdf                                                                             | < 1%        |             | Palabras idénticas: < 1% (39 palabras) |
| 5  | <a href="https://www.redgdps.org/gestor/upload/coleccion/Guia DM2_web.pdf">www.redgdps.org</a><br>https://www.redgdps.org/gestor/upload/coleccion/Guia DM2_web.pdf                                           | < 1%        |             | Palabras idénticas: < 1% (39 palabras) |

## Fuentes mencionadas (sin similitudes detectadas)

Estas fuentes han sido citadas en el documento sin encontrar similitudes.

|   |                                                                                                                                                                                                         |
|---|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | <a href="https://hemeroteca.unad.edu.co/index.php/nova/article/view/6184/5836">https://hemeroteca.unad.edu.co/index.php/nova/article/view/6184/5836</a>                                                 |
| 2 | <a href="https://revmultimed.sld.cu/index.php/mtm/article/view/1929/1945">https://revmultimed.sld.cu/index.php/mtm/article/view/1929/1945</a>                                                           |
| 3 | <a href="https://www.medigraphic.com/pdfs/residente/rr-2008/rr083b.pdf">https://www.medigraphic.com/pdfs/residente/rr-2008/rr083b.pdf</a>                                                               |
| 4 | <a href="https://www.fesemi.org/sites/default/files/documentos/publicaciones/informacion-diabetes.pdf">https://www.fesemi.org/sites/default/files/documentos/publicaciones/informacion-diabetes.pdf</a> |

## DECLARACION DE AUTORIA

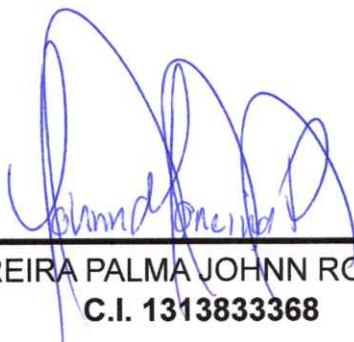
Por la presente, declaro que el contenido de esta tesis titulada "**Evaluación de Factores de Riesgo y Progresión de Enfermedad Renal Crónica (ERC) en Pacientes Diabéticos**" es el resultado de mi trabajo de investigación original. Afirmo que he desarrollado y llevado a cabo este estudio bajo la guía y supervisión de mi tutor académico, cumpliendo con los requisitos y estándares establecidos por la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí.

### **Certifico que:**

1. **Originalidad:** *La investigación y los resultados presentados en esta tesis son originales y no han sido previamente presentados, en su totalidad o en partes significativas, para obtener ningún otro título o grado académico en ninguna otra institución educativa.*
2. **Referencias:** *Toda la información y datos obtenidos de otras fuentes han sido debidamente citados y referenciados. He seguido las normas de citación recomendadas, asegurando la correcta atribución de ideas, datos y textos a sus respectivos autores y fuentes.*
3. **Ética:** *Este trabajo ha sido realizado siguiendo los principios éticos de la investigación, respetando los derechos y confidencialidad de los pacientes involucrados, y obteniendo las autorizaciones necesarias para el acceso y uso de datos clínicos y personales.*
4. **Responsabilidad:** *Asumo la plena responsabilidad por el contenido de este trabajo, incluidos los errores u omisiones que pudieran estar presentes. Cualquier error identificado posteriormente será corregido siguiendo los procedimientos establecidos.*

Esta declaración de autoría respalda la integridad académica de mi trabajo y confirma mi compromiso con los principios de honestidad y transparencia en la investigación científica

Manta, 23 de Julio del 2024



---

MOREIRA PALMA JOHNN ROBERTO  
C.I. 1313833368

## **DEDICATORIA**

“A mi padre, Jhonny Roberto Moreira Burgos, quien con su sabiduría y ejemplo de esfuerzo inquebrantable ha sido mi guía constante en este camino académico. Gracias por tu apoyo incondicional y por enseñarme el valor del trabajo arduo y la perseverancia.

A mi querida novia, Niurka Párraga Guamán, por su amor, paciencia y comprensión durante cada etapa de este proyecto. Tu aliento y apoyo emocional han sido fundamentales para mantenerme motivado y enfocado en alcanzar mis metas.

A mi abuela, Graciela Neptalí, cuyo cariño y sabiduría han iluminado mi camino. Tu fuerza y amor incondicional han sido mi inspiración para nunca rendirme y seguir buscando siempre la excelencia. Y a la señora Cecilia Vincés, por sus sabios consejos y orientación experta que han enriquecido mi aprendizaje en esta carrera.

Este trabajo está dedicado a ustedes, quienes han sido pilares fundamentales en mi vida y en mi formación académica. Su amor y apoyo han sido mi mayor motivación. Gracias por creer en mí y por estar siempre a mi lado”.

## RESUMEN

*La enfermedad renal crónica (ERC) en pacientes diabéticos tipo 2 representa un desafío significativo debido a su alta prevalencia y complicaciones asociadas. La diabetes tipo 2, caracterizada por insulinoresistencia y eventual disminución en la producción de insulina, está estrechamente ligada al desarrollo de ERC. La hiperglucemia crónica desencadena cambios hemodinámicos y metabólicos que contribuyen al daño renal, incluyendo la formación de productos de glicosilación avanzada (AGEs) y la activación de vías inflamatorias y profibroticas. La albuminuria, indicativa de daño glomerular, es común en estos pacientes y se asocia con un mayor riesgo de progresión a etapas avanzadas de ERC. A nivel epidemiológico, la prevalencia de diabetes tipo 2 está en aumento en Latinoamérica, siendo un factor determinante en la carga de enfermedad renal en la región. Factores de riesgo como la obesidad, el sedentarismo y antecedentes familiares juegan roles críticos en el desarrollo de la enfermedad. La identificación temprana de prediabetes, mediante pruebas como la glucemia basal alterada y la hemoglobina glucosilada (HbA1c), es crucial para intervenir antes de la progresión a diabetes franca y para reducir el impacto de complicaciones micro y macrovasculares. El diagnóstico preciso de la diabetes tipo 2 y la ERC se basa en criterios clínicos y de laboratorio específicos, incluyendo la medición de glucosa en ayunas y la evaluación de la función renal mediante el filtrado glomerular estimado. La gestión integral de estos pacientes requiere un enfoque multidisciplinario que abarque desde la modificación del estilo de vida hasta el manejo farmacológico, con el objetivo de retardar la progresión de la enfermedad renal y mejorar la calidad de vida.*

### **Palabras clave:**

*Diabetes tipo 2; enfermedad renal crónica; hiperglucemia; albuminuria; productos de glicosilación avanzada; prediabetes; filtrado glomerular estimado; manejo multidisciplinario.*

## **ABSTRACT**

*Chronic kidney disease (CKD) in patients with type 2 diabetes represents a significant challenge due to its high prevalence and associated complications. Type 2 diabetes, characterized by insulin resistance and eventual decreased insulin production, is closely linked to the development of CKD. Chronic hyperglycemia triggers hemodynamic and metabolic changes that contribute to kidney damage, including the formation of advanced glycation end products (AGEs) and the activation of inflammatory and profibrotic pathways. Albuminuria, indicative of glomerular damage, is common in these patients and is associated with an increased risk of progression to advanced stages of CKD. At the epidemiological level, the prevalence of type 2 diabetes is increasing in Latin America, and is a determining factor in the burden of kidney disease in the region. Risk factors such as obesity, sedentary lifestyle, and family history play critical roles in the development of the disease. Early identification of prediabetes, using tests such as impaired fasting glucose and glycated hemoglobin (HbA1c), is crucial for intervention before progression to overt diabetes and to reduce the impact of micro- and macrovascular complications. Accurate diagnosis of type 2 diabetes and CKD relies on specific clinical and laboratory criteria, including fasting glucose measurement and assessment of kidney function using estimated glomerular filtration rate (EGR). Comprehensive management of these patients requires a multidisciplinary approach ranging from lifestyle modification to pharmacological management, with the goal of slowing the progression of kidney disease and improving quality of life.*

### **Keywords:**

Type 2 diabetes; chronic kidney disease; hyperglycemia; albuminuria; advanced glycation products; prediabetes; EGR; multidisciplinary management

## Tabla de contenido

|                                                                    |    |
|--------------------------------------------------------------------|----|
| 1. Título del Proyecto .....                                       | 11 |
| CAPITULO I: .....                                                  | 12 |
| 2. Justificación del problema .....                                | 12 |
| 3. Planteamiento del problema .....                                | 13 |
| 4. Objetivos .....                                                 | 15 |
| 4.1 Objetivo General .....                                         | 15 |
| 4.2 Objetivo Específicos .....                                     | 15 |
| CAPITULO II: MARCO TEORICO .....                                   | 17 |
| 2.1 Bases Teóricas.....                                            | 17 |
| 2.1.1 Diabetes Mellitus.....                                       | 17 |
| 2.1.1.1 Definición.....                                            | 17 |
| 2.1.1.2 Clasificación .....                                        | 17 |
| 2.1.2 Diabetes Mellitus Tipo 1 .....                               | 19 |
| 2.1.2.1 Definición.....                                            | 19 |
| 2.1.2.2 Etiología.....                                             | 20 |
| 2.1.2.3 Criterios Diagnósticos.....                                | 22 |
| 2.1.3 Diabetes Mellitus tipo 2.....                                | 23 |
| 2.1.3.1 Definición.....                                            | 23 |
| 2.1.3.2 Fisiopatología.....                                        | 24 |
| 2.1.3.3 Albuminuria en Diabetes: Fisiopatología y Mecanismos ..... | 26 |
| 2.1.3.4 Epidemiología .....                                        | 28 |
| 2.1.3.5 Factores de riesgo.....                                    | 29 |
| 2.1.3.6 Criterios Prediabéticos.....                               | 32 |
| Categorías Diagnósticas.....                                       | 32 |
| 2.1.3.7 Diagnóstico.....                                           | 35 |
| 2.1.4 Enfermedad Renal Crónica.....                                | 39 |
| 2.1.4.1 Definición.....                                            | 39 |
| 2.1.4.2 Epidemiología .....                                        | 40 |
| 2.1.4.3 Fisiopatología.....                                        | 41 |
| 2.1.4.4 Factores de riesgo.....                                    | 42 |
| 2.1.4.5 Factores asociados a daño renal .....                      | 45 |
| 2.1.4.5.1 Daño Glomerular y Albuminuria .....                      | 45 |



|                                                  |                                                                                     |    |
|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.1.4.5.2                                        | Albuminuria y Enfermedad Cardiovascular .....                                       | 45 |
| 2.1.4.5.3                                        | Albuminuria y Progresión de ERC .....                                               | 45 |
| 2.1.4.5.4                                        | ERC Sin Proteinuria.....                                                            | 46 |
| 2.1.4.6                                          | Factores de Crecimiento .....                                                       | 46 |
| 2.1.4.6.1                                        | Transformante- $\beta$ (TGF- $\beta$ ).....                                         | 46 |
| 2.1.4.6.2                                        | Endotelio Vascular (VEGF) .....                                                     | 47 |
| 2.1.4.6.3                                        | Tejido Conectivo (CTGF).....                                                        | 48 |
| 2.1.4.7                                          | Glomerulares.....                                                                   | 49 |
| 2.1.4.8                                          | Tubulares.....                                                                      | 50 |
| 2.1.4.9                                          | Criterios diagnósticos y estadificación de la ERC.....                              | 51 |
| 2.1.4.9.1                                        | Medición de la VFG .....                                                            | 52 |
| 2.1.4.9.2                                        | Excreción de proteínas en la orina y daño renal.....                                | 54 |
| CAPITULO 3: METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN..... |                                                                                     | 56 |
| 3.1                                              | Tipo y Diseño del estudio .....                                                     | 56 |
| 3.2                                              | Criterios de elegibilidad.....                                                      | 57 |
| 3.2.1                                            | Criterios de inclusión .....                                                        | 57 |
| 3.2.2                                            | Criterios de exclusión.....                                                         | 57 |
| 3.3                                              | Fuentes de información.....                                                         | 58 |
| 3.3.1                                            | Base de datos y Biblioteca Digitales .....                                          | 58 |
| 3.3.2                                            | Revistas Científicas.....                                                           | 58 |
| 3.3.3                                            | Sitios Web .....                                                                    | 58 |
| 3.4                                              | Estrategias de búsqueda de la literatura .....                                      | 59 |
| 3.4.1                                            | Operadores Booleanos: .....                                                         | 59 |
| 3.4.2                                            | Filtros de búsqueda: .....                                                          | 59 |
| 3.5                                              | Proceso de selección y recuperación de los estudios que cumplen los criterios ..... | 59 |
| 3.6                                              | Valoración crítica de la calidad científica .....                                   | 60 |
| 3.7                                              | Plan de análisis de los resultados .....                                            | 60 |
| CAPITULO 4: DESCRIPCION DE LOS RESULTADOS .....  |                                                                                     | 61 |
| 4.1                                              | Reportar sesgos .....                                                               | 61 |
| 4.1.1                                            | Sesgo de Selección.....                                                             | 61 |
| 4.1.2                                            | Sesgo de Publicación.....                                                           | 61 |
| 4.1.3                                            | Sesgo de Información .....                                                          | 62 |
| 4.1.4                                            | Sesgo de Confusión.....                                                             | 62 |

|                                                |                                                                    |           |
|------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-----------|
| 4.1.5                                          | Sesgo de Tiempo.....                                               | 62        |
| <b>4.2</b>                                     | <b>Descripción de los Resultados según los Objetivos .....</b>     | <b>63</b> |
| 4.2.1                                          | Interpretación de los Resultados según Objetivo Específico 1 ..... | 63        |
| 4.2.2                                          | Interpretación de los Resultados según Objetivo Específico 2 ..... | 64        |
| 4.2.3                                          | Interpretación de los Resultados según Objetivo Específico 3 ..... | 65        |
| 4.2.4                                          | Interpretación de los Resultados según Objetivo Específico 4 ..... | 67        |
| CAPITULO 5: DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS .....  |                                                                    | 69        |
| CAPITULO 6 CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES..... |                                                                    | 71        |
| 6.1                                            | Conclusiones .....                                                 | 71        |
| 6.2                                            | Recomendaciones .....                                              | 72        |
| Bibliografía .....                             |                                                                    | 74        |

## **1. Título del Proyecto**

*“Evaluación de factores de riesgo y progresión de enfermedad renal crónica (ERC) en pacientes diabéticos”.*

## **CAPITULO I:**

### **2. Justificación del problema**

La enfermedad renal crónica (ERC) es una complicación común y grave entre los pacientes diabéticos, lo que representa una carga significativa para los sistemas de salud en todo el mundo. Esta condición conlleva una serie de complicaciones que van desde la disminución de la calidad de vida hasta un mayor riesgo de mortalidad prematura, siendo la detección temprana y la gestión adecuada de la ERC en paciente diabéticos son fundamentales para prevenir la progresión de la enfermedad y mejorar los resultados de salud.

En este contexto, existirá varios aspectos cruciales, entre ellos tenemos el impacto epidemiológico muestra una incidencia de la diabetes esta en aumento a nivel mundial, y con ella, la prevalencia de la ERC en pacientes diabéticos. Esta situación genera una carga adicional para los sistemas de salud, tanto en términos de costos como de recursos humanos necesario para poder garantizar la gestión adecuada de una condición médica.

La detección temprana de la ERC en pacientes diabéticos es esencial para prevenir la progresión de la enfermedad y evitar complicaciones graves, tales como la insuficiencia renal terminal y la necesidad de terapia de reemplazo renal. Sin embargo, la ERC a menudo no se diagnostica hasta etapas

avanzadas, lo que limita las opciones de tratamiento y aumento la morbilidad y la mortalidad asociadas. Existe una necesidad apremiante de identificar y evaluar los factores de riesgo específicos que contribuyen a la progresión de la ERC en pacientes diabéticos. Lo cual se busca comprender que estos factores de riesgo son fundamentales para desarrollar estrategias de prevención y manejo más efectivas, así como para personalizar el cuidado de los pacientes según su perfil de riesgo individual. Si bien existen herramientas y modelos de evaluación de riesgos para la ERC en este grupo de pacientes, muchos de ellos dependen de tecnologías avanzadas o recursos que pueden no estar disponibles en todos los entornos de atención médica. Por lo tanto, es necesario desarrollar enfoque de evaluación de riesgos que sean accesibles y efectivos en una variedad de contextos clínicos y socioeconómicos.

### **3. Planteamiento del problema**

Según la OPS (2020) menciona que la enfermedad renal crónica (ERC), conocida también como insuficiencia renal crónica, que se caracteriza por la disminución progresiva de la función renal a lo largo del tiempo, por lo que especifica que los riñones desempeñan un papel fundamental en la filtración de desechos y el exceso de líquidos de la sangre, los cuales son posteriormente eliminado a través de la orina. A medida que la esta patología avanza, existe una acumulación potencialmente peligrosa de líquidos, electrolitos y desechos en el organismo.

Es importante poder tomar en cuenta una problemática general,

basándonos en una pregunta enfocada a su problemática directa:

¿Cuáles son los factores de riesgo específicos que contribuyen significativamente a la progresión de la enfermedad renal crónica en pacientes diabéticos, y como pueden ser evaluados de manera efectiva para mejorar la detección temprana y la gestión clínica de esta población vulnerable?

La Ojeda-Cásares (2023) cito que la hipertensión arterial y la diabetes mellitus, son considerados los principales desencadenantes de la ERC, considerándola una patología de alta prevalencia y preocupación en el ámbito médico. La diabetes ha sido identificada como la segunda causa más frecuente de enfermedad renal terminal en pacientes industrializados, que además existen otras menos frecuentes, como procesos inflamatorios o infecciosos, que también pueden contribuir a desarrollo de la ERC. La prevalencia de la ERC ha experimentado un aumento significativo afectando a una gran proporción de la población global, estimada en aproximadamente 850 millones de individuos, equivalente al 10% de los adultos a nivel mundial, de lo cual, representa un desafío sustancial para la salud pública, asociado con una creciente carga de morbilidad y costos sanitarios considerablemente altos.

La naturaleza progresiva de la enfermedad significa que a menudo no se manifiestan síntomas de hasta fases avanzadas, momento en el cual los tratamientos disponibles, como por ejemplo la diálisis y el trasplante renal, resultan altamente invasivos y económicamente onerosos.

De acuerdo con el Instituto de Estadísticas y Censos (INEC) del Ecuador,

se estima que aproximadamente 8000 pacientes en el país sufren de enfermedades renales raras y catastróficas; de las cuales se enfrenta a la necesidad de someterse a un tratamiento de diálisis tres veces por la semana, los cuales son costeados por el Estado con un gasto mensual alrededor de \$1.400 dólares por pacientes en centros privados.

Por lo que la información proporcionada por la Sociedad Ecuatoriana de Nefrología hasta el año 2017, se fueron registrando alrededor de 13000 pacientes bajo terapia renal sustitutiva, de los cuales aproximadamente 12.000 estaban recibiendo tratamiento de hemodiálisis. Estas cifras destacan la magnitud del problema de la enfermedad renal en Ecuador y la necesidad de investigar enfoques preventivos y de detección temprana para reducir la incidencia y mejorar la gestión de esta condición médica. (Mariela del Rocío Acebo Murillo, 2020 )

## **4. Objetivos**

### *4.1 Objetivo General*

Evaluar los factores de riesgo asociados y su repercusión en la evolución de la enfermedad renal crónica (ERC) en pacientes diabéticos, en el que se permita identificar patrones, correlaciones y posibles intervenciones para mejorar el manejo clínico y la calidad de vida de los pacientes.

### *4.2 Objetivo Específicos*

- Investigar la influencia de la hipertensión arterial como factor de riesgo independiente en la progresión de la enfermedad renal crónica en pacientes diabéticos.

- Evaluar la correlación entre el índice de masa corporal (IMC) y la velocidad de avance de la enfermedad renal crónica en individuos afectados.
- Analizar los impactos de distintos tratamientos farmacológicos en la evolución de la Enfermedad Renal Crónica (ERC).
- Investigar la eficacia de intervenciones terapéuticas específicas en la prevención o ralentización de la progresión de la enfermedad renal crónica en pacientes diabéticos.

## **CAPITULO II: MARCO TEORICO**

### **2.1 Bases Teóricas**

#### **2.1.1 *Diabetes Mellitus***

##### **2.1.1.1 Definición**

La diabetes mellitus constituye un conjunto de desórdenes metabólicos caracterizados por niveles crónicamente elevados de glucosa en la sangre debido a un defecto en la secreción de insulina, en su acción, o en ambos. Junto con la hiperglucemia, se presentan alteraciones en el metabolismo lipídico y proteico. La persistencia de altos niveles de glucosa está vinculada con daños, disfunciones y fallos en varios órganos y sistemas, incluyendo los riñones, ojos, nervios, corazón y vasos sanguíneos. (Association, 2010)

##### **2.1.1.2 Clasificación**

La diabetes mellitus tipo 1 se puede clasificar en dos subtipos: autoinmune, caracterizada por la presencia de anticuerpos, e idiopática, cuya causa es desconocida y no se asocia a antígenos como la HLA. En la diabetes tipo 2, se observan dos principales características: hiperinsulinismo debido a resistencia a la insulina y una producción disminuida de insulina por un defecto parcial de las células beta.

Existen además otros tipos específicos de diabetes, como aquellos derivados de anomalías genéticas en las células beta, defectos genéticos en la respuesta a la insulina, enfermedades del páncreas exocrino (como pancreatitis, traumas pancreáticos, tumores pancreáticos, fibrosis quística, hemocromatosis



y pancreatomectomía fibrocalculosa), trastornos endocrinos (incluyendo acromegalia, síndrome de Cushing, glucagonoma, feocromocitoma, hipertiroidismo, somatostatina y aldosteronoma), diabetes inducida por medicamentos (como glucocorticoides, ácidos nicotínicos, hormonas tiroideas, agonistas beta-adrenérgicos, tiazidas, fenitoína e interferón), infecciones (como rubeola congénita, citomegalovirus y ciertos enterovirus), formas atípicas de diabetes mediada.

La diabetes mellitus gestacional se diagnostica cuando hay al menos dos mediciones de glucemia en ayunas de 5,6 mmol/L (100mg/dL) o más, o una prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO) patológica, según los criterios de la OMS; con un valor a las dos horas de 7,8 mmol/L (140mg/dL) o más en plasma venoso.

La prediabetes se define por valores de glucemia que no son normales, pero que tampoco alcanzan los niveles diagnósticos de diabetes. Esto incluye la glucemia en ayunas alterada (GAA), con valor de 5,6 mmol/L (100mg/dL) más o menos de 7mmol/L (126mg/dL), y la tolerancia a la glucosa alterada (TGA), con glucemia en ayunas inferior a 7mmol/L (126mg/dL) y glucemia a las dos horas de la sobrecarga oral de glucosa de 7,8mmol/L (140mg/dL) más o menos de 11mmol/L (199mg/dL). La prediabetes doble se presenta cuando coexisten GAA y TGA.

Entre los principales factores de riesgo para desarrollar diabetes mellitus se encuentran el vínculo con familiares de primer grado con la enfermedad, hipertensión arterial, madres con antecedentes de hijos macrosómicos (4000

gramos o más) o diabetes gestacional, antecedentes de tolerancia a la glucosa alterada o glucemia en ayunas alterada (prediabetes), sedentarismo, ser mayor de 45 años con un IMC de 25 kg/m<sup>2</sup> o más con una circunferencia de cintura mayor de 102 cm en hombres y 88 cm de mujeres, mostrando así incluso signos de insulinoresistencia (como acantosis nigricans y síndrome de ovarios poliquísticos), infecciones recurrentes, bajo peso al nacer, niveles elevados de triglicéridos (más de 200 mg/dL) y/o bajo niveles de HDL (menos de 40mg/dL), estrés y antecedentes de enfermedad cardiovascular.

Los signos y síntomas de la diabetes pueden variar, y en algunos casos, pueden no estar presentes. Entre los síntomas más comunes se encuentran micción frecuente, sed excesiva, aumento del hambre, pérdida de peso, cansancio, falta de interés y concentración, sensación de hormigueo o entumecimiento de manos o pies, visión borrosa, infección de frecuentes, heridas de curación lenta, vómitos y dolor de estómago. (Cedeño-Torres, 2016)

### *2.1.2 Diabetes Mellitus Tipo 1*

#### **2.1.2.1 Definición**

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1), también conocida como diabetes insulino dependiente, es una enfermedad de origen autoinmune que afecta el metabolismo de los carbohidratos y lípidos. Se distingue por la destrucción autoinmune de las células beta pancreáticas en individuos con una predisposición genética, lo que resulta de una deficiencia absoluta en la producción de insulina, esto lleva a un estado de hiperglucemia que puede

progresar rápidamente a cetoacidosis, y, si no se trata con insulina, hoy puede ser fatal. (JA., 2015 )

#### **2.1.2.2 Etiología**

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) hola es una enfermedad desencadenada por mecanismos autoinmunes, cuya aparición y progresión están asociados a factores ambientales y genéticos, los cuales se detallan hh de la siguiente manera:

**Etiología e inmunológica:** es una condición autoinmune que afecta tanto las funciones hormonales como las de secreción del páncreas. Dentro de esta patología, las células que presentan antígenos exponen proteínas de las células beta del páncreas del sistema inmune, desencadenando así una respuesta inmune intensa. Habitualmente, esta respuesta es regulada por mecanismos de tolerancia autoinmune, pero en este trastorno, estos mecanismos fallan; lo que resulta en una respuesta inmune persistente que conduce a la destrucción de las células beta y, como consecuencia, a la incapacidad de producir insulina de forma endógena. Esa falla en los mecanismos de auto tolerancia se ha asociado genéticamente a polimorfismo en el gen PTPN22, que codifica la tirosina fosfatasa (LYP) específica de linfocitos, un regulador negativo de la respuesta inmune. Este proceso está descrito en el modelo de Eisenbarth, el cual detalla que el evento autoinmune inicial provoca la pérdida de masa y función de las células beta. La autoinmunidad puede cuantificarse por la presencia de autoanticuerpos, aunque la disminución de la fusión las células beta no siempre se correlaciona directamente con la pérdida de masa de estas células, en las

alteraciones en la licencia llega a ocurrir antes del diagnóstico clínico, pasando por desapercibidas hasta el debut diabético. Los factores ambientales pueden influir sobre todo en el desarrollo y progresión de este tipo de diabetes en cualquier momento durante el curso de la enfermedad. Mientras que la disminución de las hormonas de los islotes, que regulan el tejido exocrino del páncreas, puede llevar a una insuficiencia exocrina, afectando hasta por lo menos el 40% de este tipo de pacientes; quienes presentan síntomas gastrointestinales fatales como náusea, distensión abdominal, diarrea, esteatorrea y pérdida de peso, sugiriendo una posible deficiencia de la función pancreática exocrina (PEI).

**Etiología genética:** el tamizaje genético es una herramienta crucial para la identificación y diagnóstico temprano de la diabetes tipo 1; en donde incluso antes de la presentación clínica esta patología va a mostrar un patrón de una herencia poligénica, permitiendo de esta manera estimar el riesgo de padecer la enfermedad y sobre todo seleccionar las poblaciones para el tamizaje. El riesgo de desarrollar esta patología es de por lo menos del 30 al 70% en gemelos concordantes, del 6 al 7% si se tiene un hermano con esta patología y del uno al 9% si uno de los padres padece de esta enfermedad. Existe un patrón de prevalencia ligeramente mayor en hombres y niños; sobre todo en el mayor riesgo asociado a los genes de la HLA se debe a la inestabilidad en la expansión de los que codifican las moléculas de DR de clase 2. Se identificó 2 haplotipos HLA de clase II, principalmente implicado en la presentación del antígeno, qué

son prevalentes en personas blancas y están presentes en el 50% de los casos de pacientes con una enfermedad hereditaria. Investigaciones realizadas en Europa en grupos con alta susceptibilidad han indicado una sólida capacidad predictiva de ciertos alelos HLA con riesgo elevado, cuando se combinan con SNP específicos. Utilizando sólo cuatro SNP, 2 que etiquetan HLA (DR3 Y DR4) y uno en los genes de insulina y CTLA4, hoy se puede alcanzar un valor predictivo clínicamente relevante para predecir un mayor riesgo de desarrollar DM1. (Dra. Natalia Salazar Campos, 2020)

### **2.1.2.3 Criterios Diagnósticos**

Los criterios diagnósticos para las Diabetes Mellitus incluyen una glicemia en ayunas superior a 126 mg/dL, una glicemia al azar superior a 200 mg/dl acompañado de síntomas o un resultado anormal en la prueba de tolerancia oral a la glucosa, y una glicemia al azar superior a 200 mg/dL en al menos dos ocasiones sin síntomas evidentes. Además, se considera diagnóstico si la hemoglobina glicosilada (HbA1c) es mayor o igual a 6.5%. Sin embargo, debido a la rápida progresión de los trastornos de la regulación glucémica en la diabetes tipo 1 (DM1), la HbA1c puede ser menos sensible que la glicemia en ayunas o la curva de tolerancia a la glucosa.

Es fundamental destacar que no existe una característica clínica definitiva que distinga de manera absoluta la DM1 de otros tipos de diabetes en el momento diagnóstico. La clasificación se basa en factores de riesgo y características clínicas como el índice de masa corporal (IMC) y la presencia de biomarcadores como los anticuerpos pancreáticos. Estos últimos son

especialmente útiles para el diagnóstico diferencial, ya que en más del 90% de los nuevos casos de DM1 se detectan anticuerpos medibles contra proteínas específicas de las células beta pancreáticas, incluyendo insulina; descarboxilasa del ácido glutámico, antígeno de los islotes, transportador de zinc y teraspanina-7. En estudios de cohorte con individuos con alto riesgo genético para DM1, se ha observado una incidencia máxima en el desarrollo de autoanticuerpos antes de los dos años. La presencia de un solo autoanticuerpo no siempre conduce a la DM1, pero la seroconversión a dos o más autoanticuerpos séricos se asocia con un riesgo del 84% de desarrollar DM1 clínicamente evidente a los 18 años. La medición del péptido C puede utilizarse como indicador de deficiencia severa de insulina endógena, y es útil para orientar la clasificación y el manejo clínico. (DiMeglio LA., 2018 )

### *2.1.3 Diabetes Mellitus tipo 2*

#### **2.1.3.1 Definición**

La diabetes tipo 2, conocida también como diabetes de adulto, es mucho más común que la diabetes tipo 1, con una proporción de aproximadamente 9 casos de diabetes tipo 2 por cada caso de diabetes tipo 1. En la diabetes tipo 2, hay una disminución en la capacidad de la insulina para procesar la glucosa, fenómeno conocido como insulinoresistencia, y esto suele estar relacionado con la presencia de obesidad abdominal. Esta situación está llevando a observar un aumento en la incidencia de diabetes tipo 2 en adolescentes con obesidad, Con el paso del tiempo (alrededor de 10 a 15 años), la diabetes tipo 2 puede progresar hacia una fase en la que hay una disminución en la producción de insulina por parte del páncreas. (SEMI)

La diabetes surge como resultado de un proceso que se inicia mucho tiempo antes de que se manifieste clínicamente, cambios en los hábitos alimentación, un mayor acceso y consumo de alimentos y bebidas con alto contenido calórico, una reducción en la actividad física y un aumento en el tiempo dedicado a actividades sedentarias son factores ambientales que contribuyen significativamente al aumento de la obesidad y, por ende, de la diabetes. Esta última figura entre las diez principales causas de discapacidad, y problemas como la ceguera y la amputación de extremidades inferiores son lamentablemente comunes. En muchos países, la diabetes es la principal causa de insuficiencia renal. (MSPAS)

#### **2.1.3.2 Fisiopatología**

La DM2 se caracteriza por dos mecanismos principales: la resistencia a la insulina (RI) y la disfunción progresiva de las células beta. Estos mecanismos involucran múltiples vías de señalización en diferentes órganos, que se ven alteradas debido a factores tanto externos como internos.

##### **Resistencia a la insulina**

La RI es una condición en la que las células objetivo de la insulina no responden adecuadamente a esta hormona, lo que reduce la absorción de glucosa en el tejido muscular y adiposo. Esta condición se debe a fallos en la vía de señalización de la insulina, que pueden ser causados por mutaciones o modificaciones postraduccionales del receptor de insulina (IR) o de las proteínas IRS (sustrato del receptor de insulina), así como otras moléculas en la vía de señalización.

La unión de la insulina a la subunidad  $\alpha$  del IR provoca cambios conformacionales que activan la autofosforilación de residuos de tirosina (Tyr), los cuales son reconocidos por IRS. Esto organiza la formación de complejos moleculares y desencadena cascadas de señalización intracelular, principalmente a través de las vías de la fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3K) /Akt, que es responsable de la mayoría de las acciones metabólicas de la insulina, y la vía de las cinasas activadas por mitógenos/Ras (MAPK/Ras), que regula la expresión genética y los efectos mitogénicos.

La señalización de la insulina en el hígado puede establecer el tono transcripcional de enzimas gluconeogénicas y determinar la capacidad gluconeogénica del hígado. Sin embargo, la regulación aguda de la gluconeogénesis hepática por insulina se realiza mayormente a través de un mecanismo indirecto que inhibe la lipólisis en el tejido adiposo. En el músculo esquelético, la insulina activa Akt2, cuya activación fosforila e inactiva dos RabGTPasas, aumentando el tráfico de vesículas que contienen el transportador de glucosa tipo (GLUT-4) hacia la membrana plasmática, facilitando el transporte de glucosa y la síntesis de glucógeno.

La captación de glucosa en el músculo también puede ser activada independientemente de la insulina, como ocurre durante la contracción muscular que activa AMPK. Esta activación fosforila proteínas que regulan la translocación de GLUT-4 a la membrana celular, promoviendo la captación de glucosa en respuesta al ejercicio, independientemente de la acción de la insulina.

Las razones principales detrás de la resistencia a la insulina (RI) abarcan



una reducción en la cantidad y eficacia de los receptores de insulina (IR), un incremento en la fosforilación de ciertos aminoácidos como serina y treonina en los IR y los sustratos de los receptores de insulina (IRS), un aumento en la actividad de desfosforilación de los residuos de tirosina, una disminución en la actividad de las quinasas PI3K y Akt, así como anomalías en la producción y función de GLUT-4. Además, la RI también está asociada con el estrés del retículo endoplasmático y la disfunción mitocondrial.

En personas obesas, el tejido adiposo libera mayores cantidades de adipocinas como TNF-alfa, IL-6 y resistina, que están implicadas en la resistencia a la insulina. Es importante destacar que el tejido adiposo no contiene adipocitos, sino también preadipocitos, macrófagos, leucocitos y otras células, que en el tejido adiposo de los obesos se encuentran en mayor cantidad, promoviendo una respuesta inflamatoria exacerbada. El TNF-alfa puede inducir defectos en la fosforilación de residuos de Tyr en el IRS-1 y disminuir la expresión genética de GLUT-4.

En una etapa posterior, el exceso de ácidos grasos libres (AGL) producido por la lipólisis se deposita en el músculo y el hígado, causando lipotoxicidad.

Esto aumenta las concentraciones de acil-CoA de cadena larga, que al convertirse en diacilglicerol (DAG), activas isoformas de proteína cinasa C que alteran la fosforilación de IRS-1 y PI3K. Impidiendo la translocación de GLUT-4 a la membrana. (Cristhian Ignacio Jerez Fernández, 2022)

### **2.1.3.3 Albuminuria en Diabetes: Fisiopatología y Mecanismos**

La albuminuria se refiere a la presencia de albumina en la orina y es un

indicador común en diversas enfermedades renales, Se considera patológica una excreción de albumina en orina superiores a 30 mg/m de creatina. La cantidad de albumina excretada puede variar desde unos pocos miligramos hasta varios gramos en 24 horas. Excreciones superiores a 300 mg/g eran denominadas macroalbuminuria. Las guías KDIGO para la enfermedad renal crónica (ERC) ahora clasifican la albuminuria en tres categorías: A1 (<30 mg/g), A2 (30-300 mg/g), y A3 (>300 mg/g).

### **Diabetes e Hiperglucemia Crónica**

La hiperglucemia crónica en la diabetes es el principal mecanismo que conduce a la albuminuria, disminución del filtrado glomerular y eventual enfermedad renal terminal (ERT). Las vías que contribuyen a la ERC pueden ser hemodinámicas o metabólicas. La hiperglucemia incrementa la producción de radicales libres de oxígeno, aumentando el estrés oxidativo. Además, facilita la glicosilación no enzimática de proteínas, lípidos y ácidos nucleicos, formando productos de glicosilación avanzada (AGEs). Estos AGEs activan vías inflamatorias y profibroticas, como TGF- $\beta$ 1 y NF- $\kappa$ B, que conducen a fibrosis renal. La hiperglucemia también provoca la pérdida de glucosaminoglicanos en la membrana basal glomerular, reduciendo su carga negativa y permitiendo que proteínas como la albumina pasen a la orina.

En el aspecto hemodinámico, la glucosuria aumenta la reabsorción de glucosa y sodio en el túbulo proximal, disminuyendo su llegada al túbulo distal y activando la macula densa. Esto estimula el sistema renina-angiotensina-

aldosterona (RAA), causando vasoconstricción de la arteriola eferente y elevando la presión intraglomerular. Este proceso contribuye también a la hipertensión sistemática, incrementando el riesgo de progresión de la enfermedad renal diabética.

#### **2.1.3.4 Epidemiología**

Representa un considerable desafío para los sistemas de salud en América Latina, una región que abarca 21 países y una población superior a los 569 millones de habitantes. Según los datos de 2017 de la Federación Internacional de Diabetes (IDF), la prevalencia ajustada de diabetes en esta área para adultos de 20 a 79 años fue del 9.2%, siendo superada solo por Norteamérica (11.1%) y el Sur de Asia (10.8%). De los 371 millones de adultos con diabetes a nivel mundial, aproximadamente 34 millones (9%) residen en Latinoamérica. Se anticipa que el número de casos aumentara en un 62% para 2045, un incremento mayor que en otras regiones, debido a la alta prevalencia de condiciones precursoras como la obesidad y la intolerancia a la glucosa. Además, un 40% de los diabéticos no sabe que lo es. La IDF reporta que dos de los diez países con más casos de diabetes están en esta región (Brasil y México), y doce países latinoamericanos tienen una prevalencia superior al promedio mundial (8.3%). En algunos países, como Argentina, hay discrepancias entre las encuestas y los datos de Atrás de IDF (la cuarta encuesta nacional reportó una prevalencia del 12.7%). El aumento en los casos y la complejidad del tratamiento de enfermedades crónicas han elevado el número de muertes y discapacidades. En 2017, la diabetes causó 209,717 muertes en la región (sin contar a México),

representando el 12.3% de las muertes en total en adultos, y el 58% de estas muertes ocurrieron en menores de 60 años. En la mayoría de los países de la región, la diabetes esta entre las cinco principales muertes, siendo la cardiopatía isquémica y los infartos cerebrales las más comunes. La diabetes también es la principal causa de ceguera, insuficiencia renal, amputaciones no traumáticas e incapacidades prematuras, y figura entre las diez principales causas de hospitalización y consultas médicas. A pesar de su alto costo social, el gasto en atención de la diabetes en la región es de los más bajos (20.8 billones de dólares al año, 4.5% del gasto mundial) representando el 13% del gasto total en salud en la región. (Carlos A. Aguilar Salinas, 2019)

#### **2.1.3.5 Factores de riesgo**

Los factores de riesgo de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) basados en la National Institute for Health and Care Excellence (NICE) de 2012, la guía europea sobre prevención de la DM2, y la revisión de UpToDate actualizada en enero de 2015, determinaron y englobaron a dichos factores de la siguiente manera:

- **Factores de riesgo no modificables**

- a. Edad: La prevención de DM2 incrementa a partir de la mediana edad y es aún mayor en la tercera edad.
- b. Raza: El riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 es menor en personas de origen caucásico en comparación con individuos hispanos, asiáticos, afroamericanos y nativos americanos, quienes además tienden a progresar hacia la diabetes mellitus a un ritmo mas acelerado.
- c. Antecedentes familiares: Tener un familiar de primer grado con DM2

(padre o madre) aumenta el riesgo de desarrollar la enfermedad entre dos y tres veces, y hasta cinco o seis veces si ambos padres tienen la condición.

d. Diabetes gestacional: Mujeres con antecedentes de diabetes gestacional tienen aproximadamente 7.5 veces mayor riesgo de desarrollar DM2 comparadas con aquellas sin dicha condición.

e. Síndrome de ovario poliquístico: Este síndrome está asociado con alteraciones en la regulación de la glucosa. En EE. UU., hasta el 40% de las mujeres con este síndrome presentan regulaciones alterada de la glucosa a los 40 años y tienen aproximadamente tres veces mayor riesgo de diabetes gestacional.

- **Factores de riesgo modificables**

a. Obesidad y sobrepeso: Tanto la obesidad ( $IMC \geq 30\text{kg/m}^2$ ) incrementan el riesgo de desarrollar intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en todas las etapas de la vida, principalmente debido a la inducción de resistencia a la insulina. Mas del 80% de los casos de DM2 son atribuibles a la obesidad, y su reducción no solo disminuye este riesgo, sino que también mejora el control glucémico en pacientes que ya padecen DM2.

b. Sedentarismo: Un estilo de vida sedentario incrementa el riesgo de DM2 al reducir el gasto energético y promover el aumento de peso.

Actividades físicas de intensidad moderadas reducen la incidencia de DM" independientemente de la intolerancia a la glucosa.

c. Tabaquismo: Fumar está asociado con un mayor riesgo de DM2 de

manera dependiente de la dosis. Dejar de fumar puede reducir este riesgo, con beneficios visibles cinco años después de dejar de fumar y similares a aquellos que nunca fumaron después de 20 años.

- d. Patrones dietéticos: Dietas ricas en carnes rojas o procesadas, lácteos altos en grasa, refrescos azucarados y dulces están asociadas con un mayor riesgo de DM2, independientemente de IMC, actividades físicas, edad o antecedentes familiares. Contrariamente, dietas con mayor consumo de verduras, frutas, pescado, aves y cereales integrales reducen modestamente el riesgo.
- e. Trastornos de regulación de la glucosa: incluyen condiciones como glucosa en ayunas alterada, intolerancia a la glucosa y niveles elevados de hemoglobina A1c. Estas condiciones incrementa el riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2.
- f. Condiciones clínicas asociadas: Enfermedad coronaria e insuficiencia cardiaca avanzada, hipertensión arterial, infarto agudo de miocardio e ictus están vinculados a un mayor riesgo de DM2.
- g. Medicamentos: Fármacos como los antipsicóticos atípicos, combinaciones de  $\beta$ -bloqueantes y diuréticos tiazídicos, glucocorticoides, anticonceptivos orales y otros pueden inducir DM2. Las estatinas también presentan un ligero aumento del riesgo de desarrollar DM2. (Candela, 2015)

### **2.1.3.6 Criterios Prediabéticos**

#### *Categorías Diagnósticas*

**Intolerancia a la Glucosa:** La intolerancia a la glucosa (ITG) se caracteriza por una glucosa plasmática venosa de 140 a 199 mg/dl dos horas después de una prueba de tolerancia oral a la glucosa de 75 g. En el estudio Di@bet.es, el 28,6% de los participantes presentó alguna alteración en el metabolismo de los carbohidratos, con un 9,2% mostrando ITG. La prevalencia de ITG es mayor en mujeres y aumenta con la edad, siendo más común en personas mayores. La progresión de ITG a diabetes mellitus tipo 2 (DM2) varía según la población, con tasas de incidencia en estudios prospectivos oscilando entre 36 y 87 por cada 1000 personas/año, y siendo más altas entre hispanos e indios pimas comparado con blancos. La adiposidad, la relación cintura-cadera y la circunferencia abdominal muestran una asociación positiva con la incidencia de diabetes mellitus tipo 2. Sin embargo, el género y los antecedentes familiares de DM2 no afectan la velocidad de progresión de la enfermedad. Individuos con ITG aislada usualmente no desarrollan complicaciones microvasculares como retinopatía y nefropatía. Sin embargo, la ITG es un mejor predictor de enfermedad cardiovascular en comparación con la glucemia basal alterada (GBA).

**Glucemia Basal Alterada** La GBA se define por niveles de glucosa en ayunas de 110-125 mg/dl según la OMS y de 100-125 mg/dl según la ADA. En el estudio Di@bet.es, la prevalencia de GBA según la OMS fue del 3,44%. Es más frecuente en varones jóvenes, y su prevalencia se estabiliza con la edad. En un estudio prospectivo de cohorte con 46,000 sujetos seguidos durante 81

meses, la incidencia media de DM2 fue baja (4%) en pacientes con glucosa basal normal (<100 mg/dl), pero el riesgo aumentó en personas con glucosa basal de 95-99 mg/dl comparado con aquellas con <85 mg/dl. Resultados similares se encontraron en un estudio con 13,163 varones del ejército israelí, donde el riesgo de DM2 aumentaba con niveles de glucosa basal >87 mg/dl. Este riesgo era mayor en aquellos con niveles de glucosa basal normales-altos (91-99 mg/dl), triglicéridos elevados (>150 mg/dl) y un IMC >30 kg/m<sup>2</sup>. En estudios de cohortes en España, la incidencia anual de transición a DM2 en individuos diagnosticados con prediabetes se ha documentado como una preocupación creciente en la práctica clínica basándonos en la GBA según los criterios de 110-125 mg/dl fue entre 2% y 2,8%. En el estudio PREDAPS, la incidencia de DM2 en el primer año en pacientes con GBA (100-125 mg/dl) fue del 2,6%. El riesgo cardiovascular asociado con GBA depende de los criterios diagnósticos utilizados.

**Hemoglobina Glucosilada** La HbA1c fue incluida en 2009 por la ADA para el diagnóstico de DM y prediabetes. La ADA define la prediabetes con valores de HbA1c con un valor dado de entre 5,7% y 6,4%, mientras que el NICE sugiere entre 6% y 6,4%. Investigaciones han indicado que la hemoglobina glucosilada (HbA1c) es un marcador eficaz para predecir la DM y su asociación con la cardiopatía coronaria, incluso en individuos no diabéticos. Un análisis sistémico de 16 estudios prospectivos reveló que el riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se incrementa considerablemente con niveles de HbA1c entre 5,5% y 6,5%. En el estudio PREDAPS, la incidencia de DM2 en pacientes con HbA1c de 5,7-6,4% en el primer año fue del 1,6%. En un estudio prospectivo con 26,563 mujeres seguidas durante 10 años, la HbA1c basal fue



un predictor independiente de DM2, incluso en niveles considerados normales. Aunque existe una correlación entre diferentes medidas de glucosa y el riesgo cardiovascular, la adición de estas medidas a los factores de riesgo convencionales no mejora significativamente la predicción de eventos cardiovasculares en pacientes sin DM conocida. La Sociedad Española de Diabetes, en su consenso reciente, recomienda valores de glucosa basal de 110 mg/dl y HbA1c de 6% para la detección y manejo de la prediabetes. La OMS, sin embargo, no ha adoptado un valor diagnóstico de HbA1c para la prediabetes debido a la falta de suficiente evidencia para recomendar un punto de corte específico. (Martín, 2015)

| <b>Criterios diagnósticos</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b><i>Diabetes mellitus tipo 2:</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA1c <math>\geq 6,5</math> %</li> <li>• Glucemia basal en ayunas <math>\geq 126</math> mg/dl</li> <li>• Glucemia a las 2 horas del TTOG <math>\geq 200</math> mg/dl 2 determinaciones en días distintos con cualquiera de los 3 criterios anteriores permiten establecer el diagnóstico</li> <li>• Glucemia en plasma venoso al azar <math>\geq 200</math> mg/dl con síntomas típicos</li> </ul> <p><b><i>Prediabetes:</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA1c: 6-6,4 %*</li> <li>• Glucemia basal en ayunas: 110-125 mg/dl**</li> <li>• Glucemia a las 2 horas del TTOG: 140-199 mg/dl <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ HbA1c: hemoglobina glucosilada; TTOG: test de tolerancia oral a la glucosa.</li> <li>✓ La American Diabetes Association (ADA) recomienda un valor del 5,7 % para el diagnóstico de prediabetes, mientras que el National Institute for Health on Care Excellence y el grupo de trabajo de la Sociedad Española de Diabetes recomiendan el 6 % (límite superior de la normalidad para valores de HbA1c normalizados DCCT-NGSP).</li> <li>✓ La ADA recomienda un valor de 100 mg/dl como límite superior de la normalidad.</li> </ul> </li> </ul> |

**Tabla 1: Criterios diagnósticos de diabetes y prediabetes**

| Nivel de evidencia     |                                                                                                                                                                                                                         |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2++                    | El término «prediabetes» incluye la presencia de GBA, ITG o GBA + ITG y sufrir complicaciones cardiovasculares                                                                                                          |
| 2+                     | La GBA, la ITG y la HbA1c identifican grupos de pacientes diferentes                                                                                                                                                    |
| 2++                    | El riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 es para las diferentes categorías lineal, y es del 5-10 % por año en las que tienen GBA o ITG y del 10-20 % en aquellas con GBA + ITG                                 |
| Grado de recomendación | Recomendación                                                                                                                                                                                                           |
| D                      | Se sugiere utilizar como puntos de corte para definir prediabetes los siguientes: 110 mg/dl para la GB plasmática y el 6 % para la HbA1c (según el método DCCT/NGSP)                                                    |
| D                      | El test de tolerancia oral a la glucosa (por su complejidad, coste y alta variabilidad) se reserva como prueba diagnóstica solo para ciertas ocasiones, cuando los valores de GB y HbA1c no son concluyentes o normales |

*Tabla 2: Niveles de evidencia y grados de recomendación*

### 2.1.3.7 Diagnóstico

Incluyen síntomas clásicos acompañados de niveles de glucemia en ayunas de al menos 126mg/dL y niveles de glucemia ocasional de al menos 200mg/dL. El ayuno se define como la abstinencia de ingesta calórica durante al menos ocho horas.

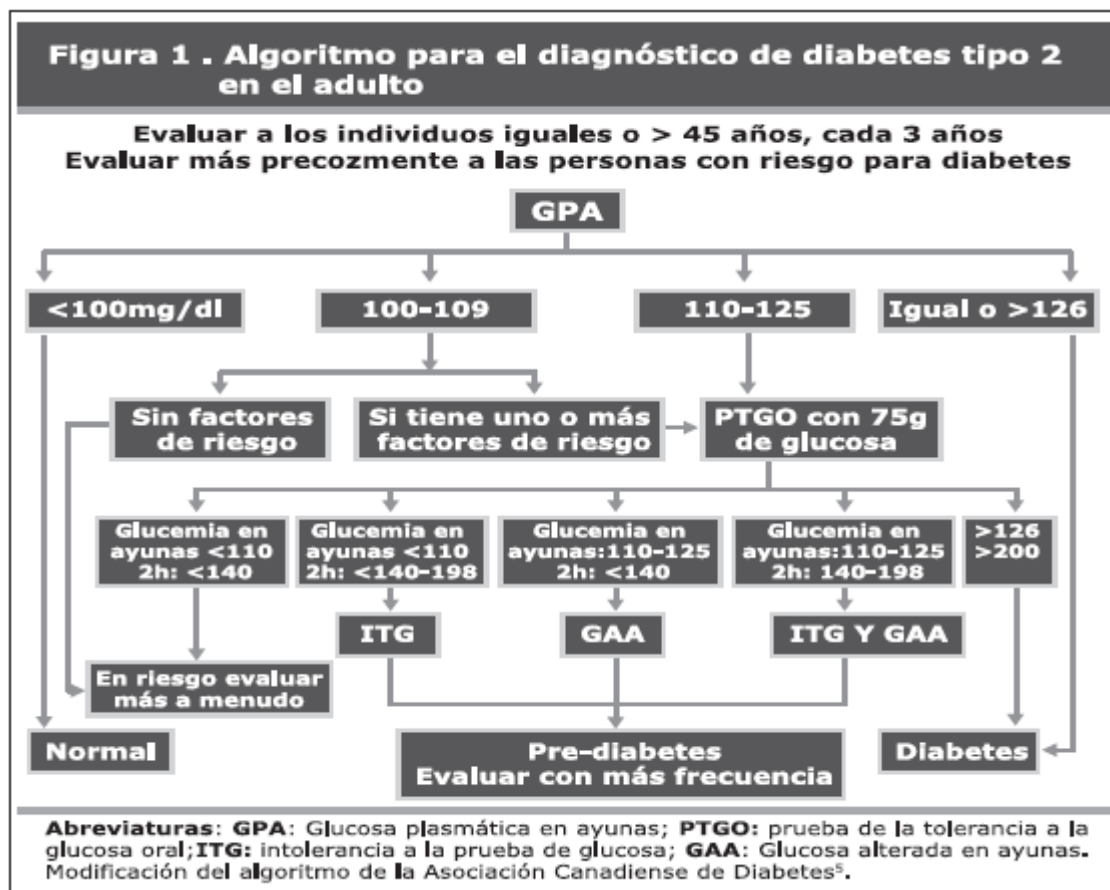
#### **Tabla 2 . Criterios para el diagnóstico de diabetes<sup>1-5</sup>**

- Glucosa en ayunas: igual o mayor de 126 mg/dL.
- Glucemia casual: igual o mayor de 200 mg/dL.
- Síntomas clásicos de diabetes: Poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida no explicada de peso.

La glucemia ocasional se mide en cualquier momento del día independientemente del tiempo transcurrido desde la última comida. Es recomendable confirmar estos valores en casos donde no se observe una hiperglucemia evidente con descompensación metabólica. No obstante, en

pacientes con una sospecha de DM1, el tratamiento no debería retrasarse mientras esperan lo que son el análisis confirmatorio

### Puntos clave:



La hiperglucemia crónica se relaciona con secuelas a largo plazo, incluyendo daño, disfunción y fallo de múltiples órganos.

Una glucosa plasmática en ayunas (GPA) >126mg/dL se asocia con valores de glucosa de 200 mg/dL 2 horas después de una carga de 75 g de glucosa.

El término “prediabetes” es útil para describir a personas con una glucosa alterada en ayunas (GAA), lo que las coloca de alto riesgo de desarrollar diabetes y complicaciones cardiovasculares. La medición de la glucosa plasmática en ayunas (GPA) es el método preferido para establecer el diagnóstico, aunque una

única medición no es suficiente. En ausencia de hiperglucemia clara acompañada de descompensación metabólica aguda, el diagnóstico no puede confirmarse con una sola prueba.

La prueba de la tolerancia oral de la glucosa (PTGO) no debe realizarse en personas con una glucemia en ayunas  $>126\text{mg/dL}$ , una glucemia ocasional  $>200\text{mg/dL}$ , ya que basta una segunda determinación para poder realizar así el diagnóstico. Debe realizarse con 75 g de glucosa anhidra diluida en 300 ML de agua, a temperatura ambiente, ingerida en no más de 5 minutos.

La indicación de la (PTGO) es la estándar para confirmar la diabetes en caso de dudas y deben cumplirse las siguientes recomendaciones

- Ayuno de 8 horas
- Evitar restricciones dietéticas 3 días antes de la prueba (hh consumo mínimo de 150 g de carbohidratos al día)
- Evitar cambios en la actividad física
- No tener infecciones o enfermedades intercurrentes.
- Omitir medicamentos que puedan alterar los valores de glucemia.
- Durante la prueba, el paciente debe mantenerse en reposo y no fumar.
- Las determinaciones de glucosa se realizan con el paciente en ayunas y dos horas después de la carga de glucosa.

Indicaciones para la PTGO:

- a- Personas mayores de 45 años con factores de riesgo como un IMC mayor de  $27\text{kg/m}^2$ , obesidad abdominal, antecedentes familiares de diabetes y mujeres con antecedentes de DMG o hijos macrosómicos.

- b- Pacientes menores de 50 años con enfermedad coronaria o riesgo cardiovascular del 10 al 20% según el algoritmo Framingham.
- c- Hipertensos en tratamiento o con una presión arterial elevada (sistólica > 130 mmHg y diastólica >85mmHg).
- d- Pacientes con dislipidemia: triglicéridos >150mg/Dl, HDL-C <40mg/dL en hombres y <50mg/Dl en mujeres.
- e- Pacientes con síndrome metabólico

### **Hemoglobina A1c para el diagnostico de diabetes:**

Se acepta un valor de >6,5% para lograr diagnostico de diabetes mellitus, siempre que el análisis pueda realizarse en laboratorios con metodologías y estandarización avaladas por la National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP), recalando resultados correspondientes a los obtenidos en el esquema de la DCCT. Aunque este valor no es una línea divisoria absoluta entre la luz en día normal y la diabetes, es lo suficientemente sensible y específico para lograr la identificación a personas en riesgo de desarrollar retinopatía y que deben ser diagnosticadas como diabéticas. Los estudios muestran que está predictivo como los valores actuales de glucemia en ayunas y postprandial en 2 horas. El comité internacional de expertos priorizó la especificidad sobre la sensibilidad para minimizar el estigma el costo de diagnósticos erróneos, y enfatiza más la especificidad para el diagnóstico de diabetes. La comparación entre A1c y la glucosa plasmática en ayunas reveló que un A1c >6.5% tiene una sensibilidad de 49.9%, una especificidad del 99.5%, el predictivo positivo del 78.2% y valor predictivo

negativo del 98.2%. Sin embargo, estudios como el de Rancho Bernardo mostraron sensibilidades y especificidades distintas, lo que podría significar perder a muchos diabéticos establecidos y prediabéticos.

#### **Ventajas de la prueba A1C:**

- Puede realizar en cualquier momento del día, sin necesidad de ayuno
- Poca variabilidad individual
- Valores de A1c >6,5% son consideradas un mejor índice de exposición crónica a la glucosa y pueden predecir complicaciones a mediano y largo plazo, como la retinopatía.

El comité internacional de expertos recomienda una corte del 6.5% para el diagnóstico, hp aunque reconoce la discordancia de los resultados, ya que el 0.5% de pacientes con A1c >6.5% tienen glucemia en ayunas de <126mg/dL, mientras que el 1.8% de pacientes con A1c <6.5% tiene glucemias en ayunas >126mg/dL.(Dra. Elizabeth Rojas de P., 2012)

#### **2.1.4 Enfermedad Renal Crónica**

##### **2.1.4.1 Definición**

En la enfermedad renal crónica se caracteriza por un daño estructural o funcional del riñón, evidenciando por indicadores en la orina, sangre o estudios de imagen; durante un periodo de al menos 3 meses, o por un filtrado glomerular estimado (FG) inferior a los 60 ml/min, sí importar la causa subyacente. Se clasifica en 5 etapas, con el objetivo de identificar a los pacientes en las fases iniciales de la enfermedad, implementar medidas para ralentizar su progresión, disminuir la morbilidad y mortalidad y, si es necesario, preparar a los pacientes para las diálisis (Guillermo Martínez Ginarte, 2020)

#### **2.1.4.2 Epidemiología**

La enfermedad renal crónica (ERC) se ha convertido en un significativo problema de salud debido a su creciente prevalencia e incidentes en los últimos años. La Organización Mundial de Salud (OMS) clasifica actualmente como una epidemia estimando que más de 500 millones de personas en el mundo. (OMS, 2018).

En Europa, aproximadamente entre el 80 y las 100 personas por millón de población (PMP) progresan cada año a la etapa de enfermedad renal crónica terminal. En contraste, en Estados Unidos, estas cifras son más elevadas alcanzando alrededor de 300 PMP, posiblemente debido a una mayor incidencia de ERC en grupos étnicos como afroamericanos, donde la hipertensión arterial (HTA) y la diabetes mellitus (DM) tienen una prevalencia considerablemente mayor. La prevalencia de la ERC varía con la edad, siendo, más frecuente en pacientes de mayor edad y en ciertos grupos étnicos, como las personas de raza negra y algunos grupos asiáticos, y ha aumentado en las últimas décadas, principalmente como resultado del incremento de la prevalencia de la DM tipo II en el mundo occidental. En América Latina, tanto las poblaciones urbanas como rurales están siendo afectadas por la ERC. Las comunidades agrícolas rurales de El Salvador, Guatemala, Costa Rica, Honduras y Nicaragua enfrentan un desafío único relacionado con esta enfermedad. Los jóvenes trabajadores agrícolas varones de estos países tienen tasas muy altas de ERC etiología incierta, y en El Salvador, donde la prevalencia de la ERC en algunas comunidades agrícolas es cercana al 20%, La ERCT atribuida a la ERC es la principal causa de muerte hospitalaria. (Stanifer, 2016)

### **2.1.4.3 Fisiopatología**

La causa de la enfermedad renal crónica (ERC) pueden clasificarse en cuatro categorías: enfermedades vasculares, glomerulares, tú vuelos intersticiales y uropatías obstructivas. En nuestro país, la diabetes mellitus era principal causa de la ERC, representando el 50% de los casos según el USRDS, seguida de la hipertensión arterial y la glomerulonefritis. La enfermedad renal poliquística es la enfermedad congénita más común que causa la ERC.

La tasa de filtración glomerular (TFG) puede disminuir por 3 razones principales: la pérdida de nefrona debido al daño renal, la reducción de la TFG en cada nefrona sin una disminución en el número total de nefronas, y una combinación de pérdida de nefronas y disminución de la función. La pérdida del tejido renal tanto estructural como funcional resulta en una hipertrofia compensatoria de la nefrona restantes, que intentan mantenerla la TFG. este proceso de hiper filtración adaptativa es impulsado por moléculas vaso activas por inflamatorias y factores de crecimiento que a lo largo de los años es decir a largo plazo van a contribuir en el deterioro renal progresivo. En las etapas iniciales de la ERC, esta compensación mantiene una TG elevada, permitiendo la depuración adecuada de sustancias; sin embargo, en paro, no es hasta que se pierda al menos el 50% de la función renal que se observa aumento en los niveles de urea y creatinina en plasma. Cuando la TFG cae por debajo del 5-10% el paciente no puede sobrevivir sin terapia de reemplazo renal.

El síndrome urémico es el resultado del deterioro funcional de múltiples sistemas orgánicos debido a la difusión renal. Su fisiopatología se debe a la acumulación de productos del metabolismo proteico y a las alteraciones relacionadas con la pérdida de función renal. Entre las sustancias tóxicas e



identificadas se encuentran la homocisteína, las guanidinas y la  $\beta$ -2 microglobulina, junto con diversas alteraciones metabólicas y endocrinas. Los pacientes con ERC también presentan un riesgo elevado de desnutrición calórico proteico, inducida por la enfermedad subyacente por el tratamiento de diálisis.

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de mortalidad en pacientes con ERC, aumentando el riesgo de muerte hasta 30 veces más que la población general. Este riesgo que puede ser atribuible a una relación entre la uremia y la aterosclerosis acelerada. En donde es común encontrar factores de riesgo cardiovasculares tradicionales con pacientes con la ERC, hipertensión arterial, dislipidemia, edad avanzada, diabetes mellitus y tabaquismo, además de manifestaciones asociadas a la uremia, como anemia, hipervolemia, inflamación, hipercoagulabilidad y estrés oxidativo, que aumenta el riesgo cardiovascular por sí mismo. (Dra. Aida Venado Estrada)

#### **2.1.4.4 Factores de riesgo**

Los principales factores que contribuyen al daño renal en pacientes con diabetes tipo 2 incluyen los siguientes:

- **Hiperglucemia:** El control estricto de los niveles de glucosa en sangre puede reducir parcialmente la hiperfiltración y la hipertrofia glomerular inicial, retrasando la aparición de albuminuria. Un reciente estudio ADVANCE demostró que un tratamiento metabólico intensivo redujo la HbA1c al 6.5%, lo cual se asoció a una disminución significativa del riesgo de desarrollar microalbuminuria en un 9%, en comparación con un control estándar de HbA1c del 7.3%. Así, el control glucémico es crucial en la progresión de la nefropatía diabética.

- **Hipertensión arterial:** Más del 90% de los pacientes con microalbuminuria o macroalbuminuria también tienen hipertensión. El control estricto de la presión arterial es esencial para prevenir la progresión de la nefropatía diabética. La presión arterial alta precede o coincide con la aparición de albuminuria. Pacientes con una presión arterial de 130/80 mmHg rara vez desarrollan albuminuria, mientras que aproximadamente un tercio de los que tienen presión arterial entre 130/80 y 140/90 mmHg desarrollarán albuminuria o proteinuria en los próximos 12 a 15 años. Además, una reducción de 10 mmHg en la presión arterial sistólica nocturna está asociada a un 12% menos de incidencia de complicaciones.
- **Proteinuria:** El aumento en la excreción de proteínas por los riñones es un factor clave en el daño renal y su progresión. La presencia de proteínas en los túbulos renales estimula la producción de citocinas, factores de crecimiento y quimiocinas en las células epiteliales, lo que lleva a la infiltración de células inflamatorias en el intersticio renal y, eventualmente, al desarrollo de fibrosis. La proteinuria es un indicador de progresión renal, así como de mortalidad y riesgo cardiovascular, por lo que su reducción es un objetivo primordial en el tratamiento de la nefropatía diabética.
- **Dislipidemia:** La hiperlipidemia es un determinante independiente del daño renal en la diabetes mellitus. El tratamiento con estatinas no solo reduce los niveles de lípidos, sino que también puede mejorar el daño renal debido a sus efectos adicionales sobre los podocitos y la función endotelial.

- **Obesidad:** La obesidad está asociada con hiperfiltración glomerular, lo que puede llevar a proteinuria y lesiones de glomeruloesclerosis. La resistencia a la insulina causa vasodilatación de las arteriolas preglomerulares y aumenta la presión intraglomerular. La leptina, elevada en individuos obesos, induce proliferación celular glomerular, aumenta la expresión de factores profibróticos, la proteinuria y las lesiones de glomeruloesclerosis.
- **Tabaquismo:** Se ha identificado una asociación entre el consumo de tabaco y la presencia de albuminuria persistente, así como la nefropatía establecida. La cantidad de cigarrillos consumidos están directamente relacionada con el desarrollo de albuminuria, la incidencia de nefropatía y el deterioro de la función renal. El tabaquismo afecta la liberación de vasopresina, aumenta el estrés oxidativo y disminuye los mecanismos antioxidantes, elevando los niveles de dimetilarginina asimétrica en las células endoteliales.

La enfermedad renal crónica es prevalente en personas mayores de 60 años atendidas en atención primaria, siendo más común en mujeres y aumentando con la edad. La hipertensión arterial es un factor de riesgo cardiovascular más significativo que la diabetes mellitus. La población diabética mayor suele tener múltiples enfermedades crónicas y mayor dependencia, requiriendo ajustes en el uso de medicamentos como metformina y sulfonilureas en estadios avanzados de insuficiencia renal. (María del Carmen Mejía Gómez, 2018)

### **2.1.4.5 Factores asociados a daño renal**

#### ***2.1.4.5.1 Daño Glomerular y Albuminuria***

El daño acumulado en las células endoteliales y podocitos altera las propiedades de la membrana basal glomerular, modificando las hendiduras de filtración. La albumina, debido a su peso molecular y carga negativa, normalmente permanece en el plasma. En la nefropatía diabética, la pérdida de cargas negativas y el daño en las células glomerulares permiten que la albúmina cruce la barrera de filtración y aparezca en la orina.

#### ***2.1.4.5.2 Albuminuria y Enfermedad Cardiovascular***

La albuminuria es un factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular (CV). Estudios como PREVEND, HUNT y MONICA han demostrado que la albuminuria se asocia con un mayor riesgo de mortalidad general y CV, independientemente de otros factores de riesgo. Incluso niveles bajos de albuminuria en personas aparentemente sanas aumentan el riesgo CV. Este riesgo es mayor en pacientes con diabetes y enfermedad renal crónica (ERC), especialmente aquellos con albuminuria y disminución del filtrado glomerular.

#### ***2.1.4.5.3 Albuminuria y Progresión de ERC***

La albuminuria también se correlaciona con la progresión de la ERC. En personas sanas, el filtrado glomerular disminuye aproximadamente 1 ml/min/1.73m<sup>2</sup> anualmente a partir de los 40 años. En pacientes con diabetes y albuminuria, esta pérdida es más acelerada, alcanzando hasta 10-20 ml/min/1.73m<sup>2</sup> al año en casos avanzados, lo que puede llevar a la ERT en menos de una década. Modelos predictivos basados en la albuminuria,

creatinina sérica, etnia y antecedentes CV permiten identificar a los pacientes con mayor riesgo de progresión.

#### **2.1.4.5.4 ERC Sin Proteinuria**

No todos los pacientes con diabetes y ERC presentan albuminuria. Estudios muestran que entre un 20-50% de pacientes con ERC y FG < 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> no tienen albuminuria previa. Esto sugiere la existencia de vías no-proteinúricas de progresión de la ERC, posiblemente relacionadas con mecanismos inflamatorios y daños en el túbulo renal proximal. Factores como el sexo, la etnia, y comorbilidades CV también influyen en la progresión de la ERC. (Ander Vergara Arana, 2022)

### **2.1.4.6 Factores de Crecimiento**

#### **2.1.4.6.1 Transformante- $\beta$ (TGF- $\beta$ )**

La superfamilia del factor de crecimiento transformante- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) comprende una colección de polipéptidos extracelulares implicados en múltiples procesos celulares, incluyendo el crecimiento, desarrollo, diferenciación y mantenimiento de la homeostasis celular, a través de su interacción con receptores específicos en la membrana celular. TGF- $\beta$  es notable por su capacidad para inducir fibrosis, facilitando la síntesis de procolágeno y colágeno, promoviendo la formación de la matriz extracelular-intersticial y reduciendo la degradación del colágeno mediante la activación del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1).

El TGF- $\beta$  desempeña un papel patogénico significativo en la enfermedad renal diabética (ERD), ya que induce y mantiene la fibrosis intersticial a través de su influencia en la proliferación celular y en la regulación de la síntesis y

degradación de la matriz extracelular. En la diabetes mellitus (DM), la hiperglucemia crónica y la hiperinsulinemia provocan una sobreexpresión de TGF- $\beta$ , desencadenando procesos moleculares que conducen a fibrosis intersticial y esclerosis glomerular.

#### *2.1.4.6.2 Endotelio Vascular (VEGF)*

El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) es un mediador crucial de la angiogénesis endotelial, fundamental para mantener la integridad y viabilidad del endotelio. Este factor, sintetizado por diversas células como las mesangiales, ejerce su acción al unirse a receptores específicos en la membrana celular, tales como VEGFR1 y VEGFR2, así como al receptor neuropilina. La unión de VEGF a sus receptores activa varias vías de señalización, siendo VEGFR2 el más importante funcionalmente. La regulación transcripcional del VEGF se controla principalmente por la tensión de oxígeno a través del factor inducido por hipoxia 1 (HIF-1).

Numerosos estudios han señalado la implicación del VEGF en la patogénesis de la ERD. En el contexto de la DM, elementos como los productos finales de glicación avanzada (AGEs), IGF-1, TGF- $\beta$ , IL-1 e IL-6 estimulan la producción de VEGF. Sin embargo, estudios en células tubulares y podocitos han mostrado que, aunque la hiperglucemia aumenta la producción de VEGF, no necesariamente promueve la angiogénesis. Además, se ha evidenciado la colaboración del óxido nítrico con VEGF en la neovascularización asociada a la vasculopatía diabética. Estudios de expresión de ARNm de VEGF en biopsias renales de pacientes con diversas enfermedades renales, incluida la ERD, han demostrado una reducción en las células que expresan VEGF en áreas de glomeruloesclerosis. No obstante, el daño en las células epiteliales viscerales

eleva la expresión local de VEGF, incrementando la permeabilidad vascular y alterando la función endotelial.

#### *2.1.4.6.3 Tejido Conectivo (CTGF)*

El factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF) es una citocina que forma parte de una familia de proteínas modulares multifuncionales que regulan procesos celulares clave como la adhesión, migración, proliferación, diferenciación y viabilidad celular, actuando como moléculas que interactúan con la matriz extracelular. Variados efectos del factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ), como la estimulación de la síntesis de matriz extracelular, son mediados por CTGF. Además, se ha demostrado que el efecto fibrótico del CTGF se relaciona con la activación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

El CTGF fue identificado inicialmente en células mesangiales expuestas a hiperglucemia y su sobreexpresión también se ha observado en podocitos. En estas situaciones, CTGF contribuye al daño glomerular al aumentar la producción de proteínas de la matriz extracelular y alterar la estructura del citoesqueleto. En modelos murinos de diabetes, la reducción de la expresión de CTGF (knock-down) se asocia con una disminución en la expansión de la matriz mesangial y en la glomeruloesclerosis y fibrosis intersticial, resultando en una menor nefropatía. No obstante, los mecanismos subyacentes son complejos. En ratones transgénicos que sobre expresan CTGF exclusivamente en podocitos, no se observan anomalías glomerulares ni proteinuria, pero en modelos de diabetes inducida por estreptozotocina, esta sobreexpresión se correlaciona con un aumento en la excreción urinaria de albúmina (EUA), área mesangial, vacuolización y reducción del número de podocitos. La diferencia radica en que

estos animales presentan menor actividad de la metaloproteinasa-2, una enzima crucial en la degradación de la matriz mesangial. (Juan Navarro Gonzalez, 2022)

#### **2.1.4.7 Glomerulares**

**Glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS):** Se trata de una lesión histológica más que una enfermedad renal independiente, siendo responsable de entre el 5-20% de los casos de enfermedad renal crónica terminal (ERCT). Aproximadamente el 11% de los diagnósticos son genéticos específicos. Generalmente se presenta con proteinuria y un deterioro progresivo de la función renal, con o sin síndrome nefrótico, y es típicamente resistente a los corticoides e inmunosupresores. La evolución de esta condición es variable. Las mutaciones más frecuentes se relacionan con genes que codifican proteínas del podocito, como nefrina (NPHS1), podocina (NPHS2), alfa-actinina-4, CD2AP, TRPC6 y LAMB2.

**Enfermedad de Alport:** Es causada por mutaciones en el colágeno tipo IV, afectando los riñones, los ojos y el oído. El 85% de los casos se deben a una herencia ligada al cromosoma X y el 15% son autosómicos. La lesión inicial es el engrosamiento de la membrana basal glomerular, observable con microscopía electrónica. Eventualmente, se pueden presentar lesiones similares a GEFS y fibrosis intersticial tubular (FIAT). Esta enfermedad afecta más severamente a los hombres, quienes suelen progresar a ERCT más rápido, típicamente entre la segunda y tercera década de vida.

**Enfermedad de Fabry:** Es una enfermedad genética ligada al cromosoma X, que causa una deficiencia en la enzima lisosomal alfa-galactosidasa, acumulándose globotriaosilceramida en lisosomas de varios órganos, incluidos el corazón, sistema nervioso periférico, piel y riñones. A nivel



renal, se manifiesta con proteinuria progresiva y disfunción podocitaria, llevando a un deterioro del filtrado glomerular. También puede afectar el endotelio glomerular, epitelio tubular y mesangio, culminando en glomeruloesclerosis focal y segmentaria y, eventualmente, un patrón difuso y global. El tratamiento con reemplazo enzimático puede estabilizar la enfermedad y ralentizar su progresión, aunque no la cura completamente.

#### **2.1.4.8 Tubulares**

**Enfermedad poliquística autosómica dominante (ADPKD):** Es la causa genética más común de ERCT. Las mutaciones generalmente ocurren en los genes PKD1 y PKD2. Las manifestaciones pueden ser renales (hematuria, dolor en flancos, poliuria, hipertensión, infecciones urinarias) o extrarrenales (aneurismas cerebrales, enfermedad valvular cardíaca). La señalización de AMPc juega un papel crucial en la cystogénesis de esta enfermedad. Las medidas generales incluyen una dieta baja en sodio y proteínas, así como el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o bloqueadores de los receptores de angiotensina II (ARA II). Actualmente, se recomienda el uso de inhibidores del receptor V2 (vaptanes) en pacientes menores de 55 años con una tasa de filtración glomerular estimada mayor a 25 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, para retrasar la progresión de la enfermedad.

**Enfermedad poliquística autosómica recesiva (ARPKD):** Es causada por variantes en el gen PKHD1, que codifica para la proteína transmembrana fibrocistina. Es menos común pero más grave que la ADPKD, presentándose en la primera década de vida y, a menudo, detectada prenatalmente.

**Enfermedad renal tubulointersticial autosómica recesiva (ARTI):** Representa el 5% de las causas monogénicas de ERCT. Se caracteriza por un

daño tubular progresivo con fibrosis intersticial tubular (FIAT), y a veces se observan microquistes y engrosamiento de la membrana basal glomerular sin afectación glomerular. Clínicamente, se presenta con un sedimento urinario sin alteraciones significativas o con proteinuria leve de origen tubular. La enfermedad progresa inevitablemente a ERCT, aunque la evolución varía ampliamente entre los 17 y 75 años. Las mutaciones más comunes son en los genes UMOD, MUC1, REN, HNF1B y SEC61A1. No existe tratamiento específico y no se recomienda una dieta baja en sodio ni el uso de diuréticos, ya que estos pueden agravar la hiperuricemia.

### **Fibrosis**

La fibrosis es una respuesta reparativa normal del tejido a una lesión, con el objetivo de preservar la integridad estructural y funcional de los tejidos. Sin embargo, su desregulación puede llevar a un proceso patológico de reparación maladaptativa. Puede ser desencadenada por diversos estímulos como trauma, infección, alteraciones metabólicas, autoinmunidad e inflamación. En el riñón, la fibrosis juega un papel fundamental en el daño crónico, progresivo e irreversible, afectando inicialmente al compartimento tubulointersticial y extendiéndose hacia la vasculatura, reduciendo el flujo sanguíneo local y provocando glomeruloesclerosis. La fibrosis renal es una vía patológica común en prácticamente todas las nefropatías crónicas. (M, F, & H., 2023)

#### **2.1.4.9 Criterios diagnósticos y estadificación de la ERC**

Después de confirmar el diagnóstico, la enfermedad renal crónica (ERC) será categorizada según los niveles de filtrado glomerular (FG) y la excreción de albúmina en la orina, además de su etiología (GR 1B). La causa subyacente de la ERC se determinará según la presencia o ausencia de condiciones sistémicas

que puedan afectar los riñones, o mediante las observaciones o presunciones anatomopatológicas (GR, sin grado). Los diferentes grados de FG (G1 a G5) y de excreción de albúmina (A1 a A3) se detallan en la tabla 2 (GR, sin grado).

En relación con la clasificación de la ERC, se mantiene como definitorio el umbral de FG de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, subdividiendo el grado 3 en G3a y G3b, dependiendo de si el FG está entre 59 y 45 o entre 44 y 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, respectivamente. Además, se deberá categorizar la albuminuria en cualquier grado de FG. También se sugiere reemplazar el término "microalbuminuria" por "albuminuria moderadamente elevada". La albuminuria se clasificará como A1, A2 o A3, dependiendo de si el cociente albúmina/creatinina en una muestra aislada de orina es < 30, 30-300 o > 300 mg/g, respectivamente. (Manuel Gorostidia, 2014)

#### *2.1.4.9.1 Medición de la VFG*

La creatinina plasmática por sí sola es un indicador inadecuado de la función renal, ya que no es lo suficientemente sensible para detectar la enfermedad renal crónica (ERC) en sus etapas iniciales. Los niveles de creatinina en la sangre varían debido a factores como la producción diaria de los músculos, la hipertrofia renal compensatoria, la excreción extrarrenal, la secreción tubular variable y los métodos de medición empleados. La evaluación del aclaramiento de creatinina ha sido descartada debido a sus limitaciones, especialmente la recolección inexacta de la muestra de orina de 24 horas y la secreción tubular de creatinina conforme disminuye la tasa de filtración glomerular (TFG).

La estimación de la TFG mediante fórmulas (conocida como eTFG) ha representado un avance considerable, facilitando la gestión clínica de pacientes

y el diseño de estudios clínicos. La eTFG se calcula utilizando ecuaciones que integran la concentración plasmática de creatinina y variables demográficas como edad, sexo y raza. Estas ecuaciones se derivan de estudios poblacionales, destacando las ecuaciones de Cockcroft-Gault y del estudio MDRD (Modification of Diet in Renal Disease). La ecuación MDRD es más precisa en valores de TFG menores a 60 ml/min, pero puede subestimar la TFG cuando excede este umbral, resultando en una sobreestimación de la prevalencia de la enfermedad renal crónica (ERC) en poblaciones de bajo riesgo.

Se han desarrollado nuevas ecuaciones más exactas que incorporan la creatinina (CKD-EPI) o la cistatina C. La ecuación CKD-EPI es precisa cerca del límite normal de TFG (aproximadamente 60 ml/min), aunque su validez no ha sido completamente establecida en poblaciones diversas.

La cistatina C, una proteína de bajo peso molecular filtrada por el glomérulo y no reabsorbida, ofrece ventajas sobre la creatinina al ser menos influenciada por la edad, sexo y masa muscular, aunque puede estar afectada por condiciones como diabetes, hipotiroidismo e inflamación. Su uso se recomienda en pacientes con baja producción de creatinina, como ancianos, niños, pacientes con cirrosis y trasplantados renales, aunque su utilidad clínica aún no está definitivamente establecida. (Orozco, 2010)

• **Fórmula de Cockcroft-Gault:**

$$\text{VFGe (ml/min)} = (140 - \text{edad}) \times \text{peso} \times 0.85 (\varnothing) / 72 \times \text{creatinina (mg/dl)}$$

• **Fórmula MDRD:**

$$\text{VFGe (ml/min)} = 186 \times \text{creatinina (mg/dl)}^{-1.153} \times \text{edad}^{-0.203} \times 0.742 (\varnothing) \times 1.212 (\text{afroamericano})$$

• **Fórmula CKD-EPI:**

$$\text{VFGe} = 141 \times \min(\text{Scr}/k, 1)^A \times \max(\text{Scr}/k, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{edad}} \times 1.018 [\varnothing] \times 1.159 [\text{afroamericano}]$$

\* Scr es creatinina sérica, k es 0.7 para  $\varnothing$  y 0.9 para  $\sigma$ , A es -0.329 para  $\varnothing$  y -0.411 para  $\sigma$ , min indica el mínimo de Scr/k o 1, y max indica el máximo de Scr/k o 1.

**Ecuaciones para estimar la VFG (VFGe)**

**2.1.4.9.2 Excreción de proteínas en la orina y daño renal**

Un marcador notable de daño renal es el incremento de proteínas en la orina, especialmente la albúmina. Las personas sanas suelen excretar entre 50 y 100 mg de proteínas al día en su orina, aunque hay una gran variabilidad, por lo que se ha establecido un límite superior de 300 mg/día para la proteinuria. En pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), se observa una mayor excreción de albúmina en la orina, lo cual está relacionado con el daño glomerular. La presencia de albúmina en la orina no solo indica daño renal específico, sino que también es un marcador temprano cuando el daño es ocasionado por enfermedad hiperglucemiante, HTA o glomerulopatías.

Para evaluar la excreción en un lapso de 24 horas de la proteinuria total o la albuminuria, se puede usar la relación de una muestra aislada, dividiendo la concentración de proteínas por la concentración de creatinina (mg/gr). Este ajuste corrige las variaciones en la concentración de proteinuria debidas al estado de hidratación del paciente y evita la necesidad de recolectar orina

durante 24 horas. Cuando la albuminuria está en el rango de 30 a 300 mg/día (17 a 250 mg/gr en hombres o 25 a 355 mg/gr en mujeres), no es posible ser detectada por la evaluación de la proteinuria, denominándola microalbuminuria. Se observan valores de albuminuria superiores a 300 mg/día (> 250 mg/gr en hombres o > 355 mg/gr en mujeres) son detectados en la proteinuria total y se denominan macroalbuminuria o proteinuria franca. Asimismo, se considera anormal una proteinuria total superior a 300 mg/día o una relación superior a 200 mg/gr. Valores de proteinuria que exceden los 500-1000 mg/gr sugieren una enfermedad glomerular, y cuando superan los 3000 mg/gr, indican un síndrome nefrótico. A estos niveles de excreción total de proteínas en la orina, no es estrictamente necesario cuantificar la excreción de albumina, pudiendo en su lugar vigilar la proteinuria de 24 horas o la relación proteína/creatinina en una muestra única. Es fundamental tener en cuenta que tanto la proteinuria como la albuminuria pueden presentar transitoriamente en individuos sin enfermedad renal crónica, como, por ejemplo, durante episodios de infección, ejercicio vigoroso o fiebre (Orozco, 2010)

| MÉTODO DE RECOLECCIÓN                                       | VALOR NORMAL    | MICRO ALBUMINURIA | MACRO ALBUMINURIA O PROTEINURIA |
|-------------------------------------------------------------|-----------------|-------------------|---------------------------------|
| <b>Proteinuria Total</b>                                    |                 |                   |                                 |
| Excreción en orina de 24 horas                              | < 300 mg/día    | no detectada      | > 300 mg/día                    |
| Relación proteína vs creatinina en orina de muestra aislada | < 200 mg/gr     | no detectada      | > 200 mg/gr                     |
| <b>Albuminuria</b>                                          |                 |                   |                                 |
| Excreción en orina de 24 horas                              | < 30 mg/día     | 30–300 /día       | > 300 mg/día                    |
| Relación albúmina vs creatinina en                          | < 17 mg/gr (♂)  | 17–250 mg/gr (♂)  | > 250 mg/gr (♂)                 |
| orina de muestra aislada                                    | < 25 mg/día (♀) | 25–355 mg/gr (♀)  | > 355 mg/gr (♀)                 |

**Valores de proteinuria y albuminuria**

## CAPITULO 3: METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

La investigación de revisión bibliográfica sobre la evaluación de factores de riesgo y progresión de la enfermedad renal crónica en pacientes diabéticos se llevará a cabo utilizando una variedad de fuentes confiables y pertinentes. Se recopilarán datos sobre los principales factores de riesgo asociados con la ERC en pacientes diabéticos, como la hiperglucemia, la hipertensión arterial, la proteinuria, la dislipidemia, la obesidad y el tabaquismo, a partir de estudios epidemiológicos, revisiones sistemáticas y metaanálisis.

La metodología incluirá la búsqueda exhaustiva de literatura utilizando bases de datos médicas como PubMed, Scopus y Web of Science, así como la revisión de revistas científicas relevantes en el campo de la nefrología y la diabetología. Se utilizarán palabras clave específicas relacionadas con la enfermedad renal crónica, la diabetes y los factores de riesgo para garantizar la exhaustividad de la búsqueda.

### 3.1 Tipo y Diseño del estudio

#### *Tipo del estudio*

- **Investigación documental:** recopilar la literatura científica, informes de investigaciones médicas, guías clínicas, y registros médicos relacionados con la relación entre la diabetes y la enfermedad renal.

Proporcionará una visión integral de la evidencia existente sobre los factores de riesgo y la progresión de la ERC en pacientes diabéticos, lo que contribuirá al desarrollo de estrategias de prevención, diagnóstico y tratamiento más efectivas para esta población vulnerable.

## 3.2 Criterios de elegibilidad

### 3.2.1 Criterios de inclusión

- **Tipo de estudios:** Incluir estudios descriptivos, revisiones bibliográficas, estudios observacionales (cohortes, casos y controles), metaanálisis y revisiones sistemáticas.
- **Población de estudio:** Pacientes diagnosticados con diabetes mellitus (tipo 1 o tipo 2) y con diagnóstico de enfermedad renal crónica (ERC).
- **Factores de riesgo:** Estudios que evalúen factores de riesgo específicos para la progresión de la ERC en pacientes diabéticos, como hipertensión, dislipidemia, obesidad, control glucémico, tabaquismo, entre otros.
- **Lenguaje:** Publicaciones en inglés y español.
- **Fecha de publicación:** Publicaciones de los últimos 10 años para asegurar información actualizada.
- **Calidad de estudios:** Estudios revisados por pares y publicados en revistas científicas de impacto reconocido.

### 3.2.2 Criterios de exclusión

- **Tipo de estudios:** Estudios no revisados por pares, artículos de opinión, cartas al editor y estudios de caso único sin relevancia amplia.
- **Población de estudio:** Pacientes con enfermedad renal crónica no relacionada con diabetes o con etiologías diferentes.
- **Idioma:** Publicaciones en idiomas diferentes al inglés y español.
- **Fecha de publicación:** Estudios publicados hace más de 10 años, salvo aquellos que sean considerados seminales o muy relevantes para el tema.
- **Calidad de estudios:** Estudios con metodologías poco claras, resultados no reproducibles o con un sesgo evidente.



### 3.3 Fuentes de información

#### 3.3.1 Base de datos y Biblioteca Digitales

- **Pubmed:** es una base de datos de la biblioteca nacional de medicina de los EE. UU., esta ofrece acceso a artículos de investigación en biomedicina y ciencias de la salud.
- **Cochrane Library:** contiene revisiones sistemáticas de investigaciones en salud y bases de datos en evidencia clínica.
- **MEDLINE:** base datos bibliográficas de la literatura de ciencias de la vida y biomedicina.
- **Scopus:** base de datos de resúmenes y citas de literatura científica revisada por pares.
- **Web of Science:** ofrece acceso a múltiples bases de datos que referencian la investigación científica mas prestigiosa.

#### 3.3.2 Revistas Científicas

- **The New England Journal of Medicine (NEJM):** publica artículos de investigación medica original, revisiones, editoriales y más.
- **The Lancet:** una de las revistas medicas mas antigua y reconocidas que cubre todas las áreas de medicina
- **JAMA (Journal of the American Medical Association):** publica artículos de investigación médica, revisiones, comentarios y más.

#### 3.3.3 Sitios Web

- **Google Scholar:** permite la búsqueda de literatura académica; incluyendo libros, artículos, tesis y conferencias.
- **Bookshelf:** ofrece acceso a libros y documentos científicos en el campo de la biomedicina.

- **SpringerLink:** proporciona acceso a libros electrónicos, artículos y capítulos de libros en diversas disciplinas científicas.

### 3.4 Estrategias de búsqueda de la literatura

Durante el estudio bibliográfico se identificaron términos clave relacionados con el tema en concreto, incluyendo sinónimos y términos médicos técnicos, tales como “enfermedad renal crónica”, “diabetes mellitus”, “factores de riesgo”, “hipertensión arterial”, “nefropatía diabética”, entre otras.

Dentro de su búsqueda inicial se utilizaron combinaciones de palabras claves, como “chronic kidney disease AND Diabetes Mellitus AND Risk Factors”.

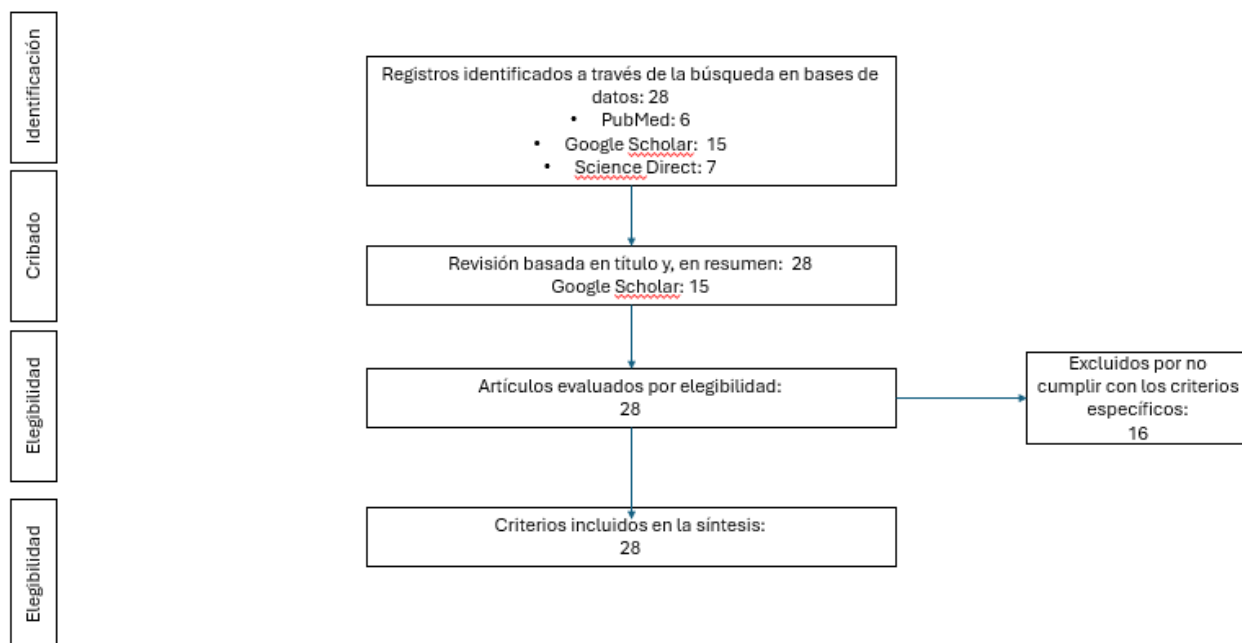
#### 3.4.1 Operadores Booleanos:

- **AND:** combinación de términos y obtener artículos que contengan todos los términos.
- **OR:** obtención de artículos que contenga al menos uno de los términos.
- **NOT:** excluir términos no deseados.

#### 3.4.2 Filtros de búsqueda:

- Tipo de artículo: revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, estudios de cohortes, metaanálisis.
- Idioma: inglés y español

### 3.5 Proceso de selección y recuperación de los estudios que cumplen los criterios



### 3.6 Valoración crítica de la calidad científica

Cada uno de los documentos que fueron evaluados, es necesario que contengan cada uno de los criterios de elegibilidad tanto los de inclusión como exclusión, por cada una de las distintas fuentes bibliográfica de origen científico como revistas científicas, artículos journals, guías de práctica clínica, artículos académicos, libros, entre otros. Ya que aquí se aseguro la efectividad de los documentos académicos.

### 3.7 Plan de análisis de los resultados

Los datos cualitativos por la revisión bibliográfica de los distintos documentos con veracidad científica se determinaron por los distintos hallazgos principales sobre los factores de riesgo y la progresión de la ERC e identificando las áreas con mayor o menor cantidad de evidencia disponible. Evaluando la calidad y la validez de los estudios.

## CAPITULO 4: DESCRIPCION DE LOS RESULTADOS

El presente proyecto de investigación se encuentra basada en la evaluación de los factores de riesgos que se encuentran asociados y su alto impacto en la progresión de la Enfermedad Renal Crónica (ERC) en pacientes diabéticos, en el que se permita identificar patrones, correlaciones y posibles intervenciones para mejorar el manejo clínico y de la misma manera la calidad de vida de los pacientes.

### 4.1 Reportar sesgos

#### 4.1.1 *Sesgo de Selección*

**Definición:** El sesgo de selección ocurre cuando los estudios incluidos en la revisión no representan adecuadamente a la población general.

**Impacto Potencial:** Si en mi tesis me baso mayormente en estudios realizados en hospitales de tercer nivel o en ciertas regiones geográficas, los resultados pueden no aplicarse a todos los pacientes diabéticos con enfermedad renal crónica (ERC). Esto podría limitar la generalización de los hallazgos.

#### 4.1.2 *Sesgo de Publicación*

**Definición:** Este sesgo se refiere a la tendencia de publicar solo estudios con resultados positivos o significativos.

**Impacto Potencial:** Si mi tesis se apoya en estudios publicados que tienden a mostrar relaciones fuertes entre factores de riesgo y la progresión de la ERC, mientras que los estudios con resultados negativos o no concluyentes son menos comunes, mis conclusiones pueden estar sesgadas. Es crucial incluir una amplia gama de estudios para obtener una visión más equilibrada.

#### 4.1.3 *Sesgo de Información*

**Definición:** Ocurre cuando hay errores en la medición o clasificación de las variables de interés.

**Impacto Potencial:** Si los estudios que reviso utilizan diferentes criterios para diagnosticar ERC o diabetes, o emplean métodos distintos para medir los factores de riesgo, esto puede introducir variabilidad en los datos y afectar la validez de mis conclusiones. Es importante buscar estudios con metodologías consistentes.

#### 4.1.4 *Sesgo de Confusión*

**Definición:** Este sesgo aparece cuando una variable externa influye tanto en el factor de riesgo como en el desenlace, pero no se ajusta en el análisis.

**Impacto Potencial:** Factores como la hipertensión, el uso de ciertos medicamentos o el acceso a atención médica de calidad pueden influir en la progresión de la ERC. Si no se consideran adecuadamente, estos factores pueden confundir los resultados de mi tesis. Es fundamental identificar y ajustar por estos posibles factores de confusión en el análisis.

#### 4.1.5 *Sesgo de Tiempo*

**Definición:** Este sesgo implica la inclusión de estudios de diferentes períodos sin considerar cambios en prácticas clínicas o criterios diagnósticos a lo largo del tiempo.

**Impacto Potencial:** La evolución de las prácticas médicas y los criterios diagnósticos pueden influir en los hallazgos de estudios más antiguos en comparación con los más recientes. Esto puede afectar la consistencia de la

evidencia revisada en mi tesis. Debo tener en cuenta el contexto temporal de cada estudio para interpretar correctamente los resultados.

## **4.2 Descripción de los Resultados según los Objetivos**

### *4.2.1 Interpretación de los Resultados según Objetivo Específico 1*

**Objetivo Específico 1:** Investigar la influencia de la hipertensión arterial como factor de riesgo independiente en la progresión de la enfermedad renal crónica en pacientes diabéticos.

La hipertensión arterial (HTA) es un factor crítico en la progresión de la enfermedad renal crónica en pacientes diabéticos. Estudios recientes han revelado que la HTA contribuye significativamente al daño renal al aumentar la presión intraglomerular, lo que inicialmente provoca hiperfiltración glomerular compensatoria, dentro de esta fase inicial suele evolucionar hacia la fibrosis intersticial y la esclerosis glomerular. En pacientes con DM, esta relación se complejiza debida a la interacción entre HTA y la hiperglucemia, que promueven la producción de factores proinflamatorios y vasoactivos como el factor de crecimiento transformante- $\beta$  (Tgf- $\beta$ ), el factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF) y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).

La presencia de HTA en pacientes diabéticos con ERC no solo aumenta la probabilidad de desarrollar albuminuria, sino que también acelera la pérdida de la función renal medida por la tasa de filtración glomerular (TFG). Estudios epidemiológicos han demostrado que un control estricto de la presión arterial puede significativamente reducir la progresión de la nefropatía diabética y mejorar los resultados a largo plazo.

La HTA es un factor de riesgo independiente que acelera la progresión de la ERC en pacientes diabéticos, incluso cuando se controlan otros factores de riesgo, lo que sugiere que la presión arterial elevada por sí sola puede ser suficiente para causar un deterioro renal significativo. Este daño renal inducido por la HTA puede atribuirse a la presión elevada constante en los capilares glomerulares, que conduce a lesiones directas en las estructuras renales y a la activación de mecanismos inflamatorios y fibróticos.

Por lo tanto, es crucial un control óptimo de la presión arterial para ralentizar la progresión de la ERC y mejorar los resultados clínicos en pacientes diabéticos. Estudios longitudinales han establecido una correlación directa entre niveles elevados de presión arterial y el deterioro de la función renal, subrayando la importancia de abordar la HTA de manera efectiva para mitigar el avance de la ERC en este grupo de pacientes.

#### *4.2.2 Interpretación de los Resultados según Objetivo Específico 2*

**Objetivo Específico 2:** Determinar la relación entre el índice de masa corporal (IMC) y la velocidad de progresión de la enfermedad renal crónica en pacientes.

El índice de masa corporal (IMC) elevado juega un papel crítico en la progresión de la enfermedad renal crónica (ERC) en pacientes diabéticos. La obesidad, indicada por un IMC alto, es un factor de riesgo bien conocido para la nefropatía diabética. Estudios clínicos han demostrado que la obesidad incrementa la presión intraglomerular y la excreción de proteínas, lo que agrava la reducción de la tasa de filtración glomerular (TFG). Además, la adiposidad excesiva puede inducir inflamación crónica y resistencia a la insulina,

contribuyendo así al daño renal progresivo. Estos hallazgos subrayan la importancia de estrategias de manejo del peso, que incluyen modificaciones dietéticas y aumento de la actividad física, como componentes esenciales para mitigar la progresión de la ERC en pacientes diabéticos.

Estudios han revelado que un IMC elevado está correlacionado con un mayor riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 e hipertensión arterial, ambos factores cruciales en la patogénesis de la ERC. Además, la obesidad puede contribuir directamente a la glomeruloesclerosis y la proteinuria, exacerbando la carga sobre los riñones. Mecanismos propuestos incluyen la hiperfiltración glomerular, la disfunción endotelial y la inflamación sistémica, todos ellos contribuyentes al deterioro renal progresivo.

En términos de progresión de la ERC, se ha observado que pacientes con un IMC elevado experimentan una disminución más rápida en la tasa de filtración glomerular, lo cual es un marcador crucial de la transición de la enfermedad a etapas avanzadas; esto puede atribuirse a los factores mencionados previamente, así como a la resistencia a la insulina y la dislipidemia asociadas con la obesidad.

Es importante destacar que la relación entre IMC y progresión de la ERC puede variar según la población estudiada y otros factores de confusión como la edad, sexo, etnia y presencia de comorbilidades adicionales.

#### *4.2.3 Interpretación de los Resultados según Objetivo Específico 3*

**Objetivo Específico 3:** Comparar los efectos de diferentes regímenes de tratamiento farmacológico en la progresión de la enfermedad renal crónica



La enfermedad renal crónica (ERC) en pacientes diabéticos representa un desafío significativo debido a su alta prevalencia y riesgo de progresión. El tratamiento farmacológico con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y bloqueadores del receptor de angiotensina (BRA) se ha establecido como fundamental en su manejo clínico. Estos agentes no solo reducen la presión intraglomerular y la proteinuria, sino que también ofrecen una protección renal sustancial. La combinación de IECA y BRA, así como su uso con otros antihipertensivos, ha demostrado beneficios sinérgicos superiores a la monoterapia, mejorando la hemodinámica renal y reduciendo la presión arterial, aspectos cruciales para mitigar la progresión de la ERC en estos pacientes.

El control riguroso de factores como la hiperglucemia, la hipertensión arterial, la proteinuria y la dislipidemia es fundamental en la gestión de la ERC. Estrategias que incluyen el uso estratégico de IECA, BRA, estatinas para el control lipídico y medidas antihiper glucémicas han probado ser efectivas en la ralentización de la progresión de la enfermedad. La investigación continua se enfoca en elucidar los complejos mecanismos moleculares y celulares, incluyendo factores de crecimiento como el TGF- $\beta$ , VEGF y CTGF, que promueven la fibrosis intersticial y la esclerosis glomerular. Estos avances son cruciales para mejorar nuestra comprensión y desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas que puedan optimizar el manejo y pronóstico de la ERC en pacientes diabéticos.

La comparación de diferentes regímenes de tratamiento farmacológico ha demostrado que los IECA y BRA son particularmente eficaces en la ralentización de la progresión de la ERC, mediante la reducción de la presión intraglomerular y la proteinuria, protegiendo así la función renal a largo plazo. Además, la

combinación de estos agentes con otros antihipertensivos puede ofrecer beneficios adicionales, destacando la importancia de un enfoque terapéutico integral y personalizado para optimizar la protección renal en pacientes diabéticos.

#### *4.2.4 Interpretación de los Resultados según Objetivo Específico 4*

**Objetivo Específico 4:** Investigar la eficacia de intervenciones terapéuticas específicas en la prevención o ralentización de la progresión de la enfermedad renal crónica en pacientes diabéticos.

La prevención y el manejo de la enfermedad renal crónica (ERC) en pacientes diabéticos requiere un enfoque integral que incluya intervenciones tanto farmacológicas como no farmacológicas. La diabetes mellitus es una causa principal de ERC, contribuyendo al daño progresivo en la estructura glomerular y tubular del riñón. El control estricto de la glucemia, como evidenciado en estudios como ADVANCE, ha mostrado reducir significativamente el riesgo de microalbuminuria en pacientes diabéticos. Este efecto se atribuye a la reducción de la hiperfiltración glomerular y la hipertrofia inicial, procesos cruciales en la nefropatía diabética incipiente.

Además, la gestión rigurosa de la hipertensión arterial es esencial para prevenir la progresión de la nefropatía diabética. La presión arterial elevada se correlaciona estrechamente con la aparición de albuminuria y proteinuria, indicadores clave de daño renal en estos pacientes. Estudios indican que el control intensivo de la presión arterial reduce significativamente la incidencia de complicaciones renales. La reducción de la proteinuria también es un objetivo terapéutico fundamental, ya que su presencia refleja daño glomerular y se asocia

directamente con la progresión de la ERC y el aumento del riesgo cardiovascular. Estrategias farmacológicas, como los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (IECA y ARA II), han demostrado ser eficaces en la reducción de la proteinuria y en la preservación de la función renal en pacientes diabéticos.

Adicionalmente, las intervenciones no farmacológicas juegan un papel crucial en la gestión de la ERC. La reducción de la ingesta de sodio, el control estricto de la glucemia y la actividad física regular han demostrado ser eficaces en la prevención de la progresión de la ERC. Recientemente, la terapia con inhibidores de SGLT2 ha emergido como promisorio en la reducción de la progresión de la ERC y eventos cardiovasculares en pacientes diabéticos, al actuar sobre la reabsorción de glucosa en los túbulos renales y proporcionar efectos renoprotectores adicionales.

## **CAPITULO 5: DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS**

La investigación sobre la Enfermedad Renal Crónica (ERC) en pacientes diabéticos aborda una problemática compleja y significativa, centrada en la evaluación de factores de riesgo y su impacto en la progresión de la enfermedad. La hipertensión arterial (HTA) se destaca como un factor crítico, amplificando la presión intraglomerular y desencadenando procesos que van desde la hiperfiltración glomerular hasta la fibrosis intersticial y esclerosis glomerular, esta interacción compleja con la hiperglucemia potencia la producción de factores inflamatorios y vasoactivos, exacerbando el daño renal medido por la tasa de filtración glomerular (TFG). Un control riguroso de la presión arterial emerge como una estrategia crucial para mitigar estos efectos adversos y mejorar los resultados a largo plazo en pacientes diabéticos con ERC.

Además, el índice de masa corporal (IMC) elevado se correlaciona directamente con una progresión acelerada de la ERC. La obesidad contribuye al aumento de la presión intraglomerular y la excreción de proteínas, factores que perpetúan la reducción de la TFG y promueven un estado inflamatorio crónico, exacerbando el daño renal progresivo. Estrategias de manejo del peso, como modificaciones dietéticas y aumento de la actividad física, son fundamentales para contrarrestar estos efectos y mitigar la progresión de la ERC en este grupo de pacientes.

En cuanto a los tratamientos farmacológicos, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los bloqueadores del receptor de angiotensina (BRA) juegan un papel central en el manejo de la ERC en pacientes diabéticos. Estos medicamentos no solo reducen la presión intraglomerular y la proteinuria, sino que también ofrecen una protección renal sustancial. La

combinación de IECA y BRA, junto con otros antihipertensivos, muestra beneficios sinérgicos que mejoran la hemodinámica renal y contribuyen a la reducción de la presión arterial, aspectos cruciales para ralentizar la progresión de la enfermedad renal.

Además de los enfoques farmacológicos, estrategias no farmacológicas como la restricción de sodio y la promoción de actividad física regular son efectivas en la prevención y manejo de la ERC en pacientes diabéticos. Estas intervenciones complementan los tratamientos farmacológicos innovadores, como los inhibidores de SGLT2, que han mostrado beneficios significativos en la ralentización de la progresión de la enfermedad y la reducción de eventos cardiovasculares asociados.

## **CAPITULO 6 CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

### **6.1 Conclusiones**

la evaluación de factores de riesgo y progresión de la enfermedad renal crónica (ERC) en pacientes diabéticos es crucial para comprender y abordar esta compleja interacción patológica. La diabetes tipo 2, caracterizada por la insulina resistencia y la obesidad abdominal, representan un factor determinante en el desarrollo y la progresión de la ERC. Está alta prevalencia de diabetes en las regiones de Latinoamérica, con tasas muy alarmantes de incidencia y su impacto significativo en la salud pública, subraya la urgencia de estrategias preventivas y de un hp manejo integrado.

Los pacientes diabéticos enfrentan múltiples factores de riesgo modificables, como la obesidad, la hiperglucemia, la hipertensión arterial y la dislipidemia; todo se encuentran vinculados estrechamente con la progresión de la nefropatía diabética. Dentro del control riguroso de estos factores pueden mitigar el daño renal a reducir la hiper filtración glomerular y la proteinuria, los cuales son factores clave en la patogénesis de la ERC. Además, la investigación destaca la importancia de los biomarcadores como el TGF- $\beta$  y el VEGF en la fibrosis renal y la angiogénesis, que son considerados procesos fundamentales en la evolución de la enfermedad renal crónica en estos pacientes.

En conclusión, la gestión efectiva de la diabetes tipo 2 y sus complicaciones renales requiere un enfoque integral que incluye la educación en el manejo de la enfermedad, promoción de los estilos de vida saludables y asimismo un acceso equitativo a cuidados médicos especializados. Esto no sólo puede mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados, sino que también

puede reducir la carga económica y social asociada con la ERC en contextos latinoamericanos y más allá

## 6.2 Recomendaciones

1. **Monitoreo continuo y multifactorial:** implementación de programas de monitoreo continuo y multifactorial en pacientes diabéticos, enfocándose no sólo en el control glucémico, sino también en la presión arterial, los niveles lipídicos y otros factores de riesgo asociados.
2. **Educación del paciente:** investigar sobre aquellos programas de educación y concienciación para pacientes y sus familias sobre la importancia y la prevención y el manejo de la ERC. Esto incluye información sobre la dieta, ejercicio, la adherencia a la medicación y la necesidad de controles regulares.
3. Enfoque multidisciplinario: implementar un enfoque multidisciplinario en el tratamiento de pacientes diabéticos con ERC, involucrando endocrinólogos, nefrólogos, cardiólogos, nutricionista y otros especialistas según sea necesario; garantizando un tratamiento mas eficaz y personalizado.
4. **Acceso a nuevas terapias:** promover el acceso a las nuevas terapias farmacológicas que han mostrado una eficacia en la prevención de la presión de la ERC en diabéticos. Esto puede incluir políticas de subsidios y programas de capacitación para profesionales de la salud sobre el uso adecuado de estos tratamientos.
5. Control glucémico estricto: fomentar el control estricto de la glucemia en pacientes diabéticos, utilizando tanto la monitorización continua de glucosa como la medición de la hemoglobina glicosilada; con el fin de

mantener niveles óptimos y de esta manera prevenir la progresión de la enfermedad renal crónica.



## Bibliografía

- Ander Vergara Arana, A. M. (2022). Obtenido de <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-enfermedad-renal-diabetica-albuminuria-progresion-292>
- Association, A. D. (2010). Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, S62-S69.
- Candela, J. M. (Junio de 2015). ¿Cuáles son los factores de riesgo para desarrollar diabetes mellitus tipo 2? *GUÍA DE ACTUALIZACIÓN EN DIABETES MELLITUS TIPO 2*. Obtenido de <https://www.capacitacionesonline.com/blog/wp-content/uploads/2022/12/Guia-de-actualizacion-DM2-Patxi-Ezkurra-2016.pdf>
- Carlos A. Aguilar Salinas, D. P. (2019). *Revista de la ALAD*. Obtenido de [https://revistaalad.com/guias/5600AX191\\_guias\\_alad\\_2019.pdf](https://revistaalad.com/guias/5600AX191_guias_alad_2019.pdf)
- Cedeño-Torres, D. J. (2016). Diabetes mellitus: Prevención de las enfermedades cardiovascular y renal. *Revista Científica Dominio de las Ciencias*.
- Cristhian Ignacio Jerez Fernández, Y. A. (2022). *NOVA*. Obtenido de <https://hemeroteca.unad.edu.co/index.php/nova/article/view/6184/5836>
- DiMeglio LA., E.-M. C. (2018 ). Type 1 diabetes. *The Lancet*.
- Dra. Aida Venado Estrada, D. J. (s.f.). Obtenido de [http://www.medicinaysalud.unam.mx/temas/2009/02\\_feb\\_2k9.pdf](http://www.medicinaysalud.unam.mx/temas/2009/02_feb_2k9.pdf)
- Dra. Elizabeth Rojas de P., D. R. (2012). Definición, clasificación y diagnóstico de la diabetes mellitus. *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo*.
- Dra. Natalia Salazar Campos, D. N. (2020). Diabetes mellitus tipo I: retos para alcanzar un óptimo control glicémico. *Revista Médica Sinergia*.
- Guillermo Martínez Ginarte, E. G. (2020). *Multimed. Revista Médica. Granma*. Obtenido de <https://revmultimed.sld.cu/index.php/mtm/article/view/1929/1945>
- JA., N. (2015 ). Immunogenetics of type 1 diabetes: A comprehensive review. *Journal of Autoimmunity*.
- Jocelyne Margarita Bernal Ramírez, M. A. (2021 ). Prevalencia de la nefropatía diabética en la nueva categorización de diabetes mellitus en adultos con diabetes mellitus tipo 2, en el laboratorio HORMOLAB en la ciudad de Cuenca-Ecuador, 2019: un análisis epidemiológico . *Universidad del Azuay*.
- Juan Navarro Gonzalez, C. M. (2022). *Sociedad de Nefrología*. Obtenido de <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-enfermedad-renal-diabetica-etiotopogenia-fisiopatologia--264>
- López, E. D. (2008). Enfermedad renal crónica; definición y clasificación. *El Residente*. Obtenido de <https://www.medigraphic.com/pdfs/residente/rr-2008/rr083b.pdf>
- M, M., F, L., & H., T. (2023). *Revista Nefrología Argentina*. Obtenido de [https://www.nefrologiaargentina.org.ar/numeros/2023/volumen21\\_5/Articulo\\_2.pdf](https://www.nefrologiaargentina.org.ar/numeros/2023/volumen21_5/Articulo_2.pdf)

- Manuel Gorostidia, R. S.-F. (2014). Documento de la Sociedad Española de Nefrología sobre las guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica. *Sociedad Española de Nefrología*.
- María del Carmen Mejía Gómez, A. G. (2018). Factores de riesgo para daño renal en pacientes con diabetes tipo 2 en el primer nivel de atención.
- Mariela del Rocío Acebo Murillo, C. L. (2020 ). Obtenido de <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2022/05/1367692/106-texto-del-articulo-345-1-10-20201109.pdf>
- Martín, R. S. (2015). ¿Cuáles son los criterios de prediabetes? En D. P. Loiola, *GUÍA DE ACTUALIZACIÓN EN DIABETES MELLITUS TIPO 2*. Obtenido de <https://www.capacitacionesonline.com/blog/wp-content/uploads/2022/12/Guia-de-actualizacion-DM2-Patxi-Ezkurra-2016.pdf>
- Mesa, D. J. (2019). Guías ALAD sobre el Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia Edición 2019. *Revista de la ALAD*.
- MSPAS. (s.f.). *Worl Health Organization* . Obtenido de [https://extranet.who.int/ncdccs/Data/GTM\\_D1\\_Guia%20Bolsillo%20Diabetes%20Mellitus.pdf](https://extranet.who.int/ncdccs/Data/GTM_D1_Guia%20Bolsillo%20Diabetes%20Mellitus.pdf)
- Ojeda-Cásares, H. (2023 ). Día Mundial del Riñón. *Organización Mundial de la Salud* .
- OMS. (2018). Estadísticas Sanitarias mundiales. *Ginebra: OMS*.
- OPS. (2020). *Organización Panamericana de la Salud*. Obtenido de <https://www.paho.org/es/temas/enfermedad-cronica-rinon#:~:text=La%20enfermedad%20renal%20cr%C3%B3nica%20del,son%20excretados%20en%20la%20orina>.
- Orozco, B. R. (2010). Prevención y tratamiento de la enfermedad renal crónica (ERC). *Revista Médica Clínica Las Condes*.
- SEMI, S. E. (s.f.). [www.fesemi.org](http://www.fesemi.org). Obtenido de <https://www.fesemi.org/sites/default/files/documentos/publicaciones/informacion-diabetes.pdf>
- Stanifer, J. M. (2016). Chronic kidney disease in low- and middle- income countries. . *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 868–874.