



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

**“FACTORES ASOCIADOS A
NEFROPATÍA DIABÉTICA EN
PACIENTES PORTADORES DE
DIABETES MELLITUS TIPO 2 QUE SE
ATIENDEN EN LA UNIDAD
FUNCIONAL DE TELESALUD Y
TELEMEDICINA DEL HOSPITAL
CAYETANO HEREDIA 2021”**

**TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE
DOCTOR EN MEDICINA**

ARTURO EDUARDO VILLENA PACHECO

LIMA - PERÚ

2022

ASESOR

Dr. Gustavo Francisco Gonzales Rengifo

JURADO DE TESIS

DR. PEDRO ESTEBAN LEGUA LEIVA

PRESIDENTE

DR. ANTONIO ORMEA VILLAVICENCIO

VOCAL

DR. JESÚS LORENZO CHIRINOS CÁCERES

VOCAL

DRA. ELBA GIOVANNA RODRIGUEZ LAY

SECRETARIA

DEDICATORIA

Dedico este trabajo de tesis a mi madre Berta Pacheco Pacheco y a mi hermana Amelia Marisa Villena Pacheco, con el mayor afecto.

AGRADECIMIENTO

A los estimados pacientes diabéticos del Hospital Cayetano Heredia que participaron en el presente estudio

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Tesis autofinanciada

TABLA DE CONTENIDOS

RESUMEN

ABSTRACT

I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	16
III. JUSTIFICACIÓN.....	19
IV. HIPÓTESIS DE TRABAJO	20
HIPÓTESIS GENERAL DE TRABAJO	20
HIPÓTESIS ESPECÍFICAS DE TRABAJO	20
V. OBJETIVOS.....	21
OBJETIVO GENERAL.....	21
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	21
VI. METODOLOGÍA.....	22
DISEÑO DE ESTUDIO	22
POBLACIÓN	22
MUESTRA	23
CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	24
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	24
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	24
VARIABLES	25
VARIABLE DEPENDIENTE.....	25
VARIABLES INDEPENDIENTES	25
TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS	27
ANÁLISIS DE CONFIABILIDAD.....	27
VII. PLAN DE ANÁLISIS	28
VIII. CONSIDERACIONES ÉTICAS	34
IX. RESULTADOS	37
X. DISCUSIÓN	59
XI. CONCLUSIONES.....	87
XIV. TABLAS Y GRÁFICAS	109
Tabla No. 1 Datos generales con las variables sociodemográficas y epidemiológicas	109
Tabla No. 2 Datos generales con las variables clínicas	110
Gráfico No. 1 Datos generales relevantes	111

Tabla No.3 Datos generales con las variables bioquímicas y hematológicas (n=195)	112
Tabla No. 4 Tabla comparativa de las variables continuas según presencia de nefropatía diabética	113
Gráfico No. 2 Datos significativos de edad al diagnóstico (A), hemoglobina glucosilada (B) e índice neutrófilo linfocito según nefropatía diabética (C)	114
Gráfico No. 3 Diagrama de caja de proteinuria de 24 horas y ácido úrico según nefropatía diabética	115
Tabla No. 5 Tabla comparativa de las variables sociodemográficas y epidemiológicas de naturaleza binaria según presencia de nefropatía diabética	116
Tabla No. 6 Tabla comparativa de las variables clínicas de naturaleza binaria según presencia de nefropatía diabética	117
Tabla No. 7 Comparación de la hemoglobina glucosilada según tratamiento recibido	118
Tabla No. 8 Análisis bivariado	119
Tabla No. 9 Análisis del efecto confusor y de modificación del efecto de las variables	120
Tabla No. 10. Modelo saturado con las variables biológicamente importantes, las variables confusoras y las que modifican el efecto de la variable dependiente con la variable de interés (tiempo de enfermedad diabética2)	121
Tabla No. 11. Términos de interacción comparando el modelo con el término de interacción y el modelo principal mediante la prueba <i>Likelihood-ratio test</i>	122
Tabla No. 12. Modelo principal con las variables biológicamente importantes y las variables con prueba de Wald significativa en el modelo saturado.	123
Gráfico No 4. Probabilidad predicha de nefropatía diabética según edad al diagnóstico de DM2	124
Gráfico No.5. Probabilidad predicha de nefropatía diabética según concentraciones de ácido úrico	125
Gráfico No. 6. Probabilidad predicha de nefropatía diabética según el índice neutrófilo linfocito	126
Gráfico No. 7. Curva ROC luego de la regresión logística de nefropatía con las variables del modelo principal	127
XV. ANEXOS	

RESUMEN

Objetivo: determinar los factores asociados a nefropatía diabética (ND) en pacientes DM2 que se atendieron en la Unidad Funcional de Telesalud y Telemedicina del Hospital Cayetano Heredia entre junio y setiembre del 2021.

Metodología: Se realizó un estudio transversal que incluyó a 195 pacientes consecutivos con DM2 seleccionados mediante un muestreo sistemático en quienes se estudiaron los factores asociados a ND. La asociación de los factores de probabilidad de ND fue evaluada mediante regresión logística univariada y multivariada para estimar el OR crudo y ajustado con sus respectivos intervalos de confianza al 95%. Resultados: El análisis crudo de los factores asociados mostró una asociación significativa entre la nefropatía diabética y los siguientes factores: tiempo de enfermedad diabética², escolaridad, edad al diagnóstico de la DM2, antecedente de tabaquismo, antecedente familiar de ND, retinopatía, tratamiento con antihipertensivos, con gabapentina, con atorvastatina, con insulina, anemia, ácido úrico e índice neutrófilo linfocito. El análisis multivariado mostró la asociación independiente de los siguientes factores: tiempo de enfermedad diabética², escolaridad, retinopatía, tratamiento con insulina, con gabapentina, con atorvastatina y el ácido úrico. Conclusiones: los factores asociados a ND fueron el tiempo de enfermedad diabética, la escolaridad, la retinopatía, el tratamiento con insulina, con gabapentina, con atorvastatina y las concentraciones de ácido úrico.

PALABRAS CLAVES

NEFROPATÍA DIABÉTICA, FACTORES ASOCIADOS, DIABETES MELLITUS TIPO 2 (DeCS/BIREME)

ABSTRACT

Objective: to determine the factors associated with diabetic nephropathy (DN) in DM2 patients treated at the Telehealth and Telemedicine Functional Unit of Hospital Cayetano Heredia between June and September 2021. Methodology: A cross-sectional study was carried out that included 195 consecutive patients with DM2 selected by means of a systematic sampling in whom the risk factors associated with DN were studied. The association of ND risk factors was evaluated using univariate and multivariate logistic regression to estimate the crude and adjusted OR with their respective 95% confidence intervals. Results: The crude analysis of factors showed a significant association between diabetic nephropathy and the following factors: duration of DM2, schooling, age at diagnosis of DM2, history of smoking, family history of DN, retinopathy, treatment with antihypertensives, with gabapentin, with atorvastatin, with insulin, anemia, uric acid, and neutrophil lymphocyte index. Multivariate analysis showed the independent association of the following factors: duration of DM2, schooling, retinopathy, treatment with insulin, gabapentin, atorvastatin, and uric acid. Conclusions: the significant factors associated with DN were the duration of DM2, schooling, retinopathy, treatment with insulin, with gabapentin, with atorvastatin, and uric acid concentrations.

KEYWORDS

DIABETIC NEPHROPATHY, ASSOCIATED FACTORS, DIABETES MELLITUS TYPE 2 (MeSH/NLM)

I. INTRODUCCIÓN

Existe disparidad en la probabilidad de la nefropatía diabética (ND) dependiendo de la población estudiada y del diseño de estudio. En estudios transversales, se han reportado las siguientes prevalencias: 42.5% en Omán¹ 19% en la India,² 24% en Tailandia³, 61% en México⁴, entre 20-30% en EUA⁵ y entre 36-55% en Australia.⁵ Alrededor del 44% de los pacientes nuevos en Norteamérica que ingresan a un programa de hemodiálisis son diabéticos.⁶ En una cohorte de 24,000 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) realizada en 33 países, se hallaron las siguientes prevalencias globales: 39% de microalbuminuria, 14% de albuminuria masiva y 22% de tasa de filtración glomerular (TFG) menor de 60 ml/min/1.73 m².⁷ En los indios Pima, la prevalencia de albuminuria masiva fue de 50% a los 20 años del inicio de la DM2, sin embargo, en dicha población, la incidencia de enfermedad renal terminal (ERT) ha disminuido pese a la tasa elevada de albuminuria masiva y se asume que puede ser por el uso frecuente de inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA).^{6,8}

Entre los estudios internacionales se han descrito los siguientes factores asociados a ND: edad mayor de 45 años,^{3,9,10} menor nivel de alfabetización,¹ antecedente familiar de ND,¹ hemoglobina glucosilada elevada,^{3,4,5,9,10} aumento en la excreción urinaria de IgG, incremento en los productos finales de glicación avanzada (AGE) y los productos de proteína de oxidación avanzada (AOPP) relacionadas con la progresión de la enfermedad,² hipertensión arterial,^{3,5,10} dislipidemia,^{3,5,11} tabaquismo,^{4,9,12} duración de la enfermedad,^{1,9} obesidad y resistencia a la insulina,⁵ inflamación crónica,⁵ hipovitaminosis D,⁵ ácido úrico elevado,^{3,10} anemia^{3,10} y retinopatía diabética.³

Entre los estudios nacionales, se ha encontrado asociación de los siguientes factores asociados con ND: deficiente control de la glucemia,¹³⁻¹⁶ hipertensión arterial,^{13,14} edad avanzada,¹⁶ sexo femenino ^{14,16} y duración de la enfermedad.¹⁶

Desde hace varios años se utiliza la telemedicina como una estrategia útil en la investigación y manejo de la diabetes mellitus (DM) y se ha demostrado que contribuye a reducir la hemoglobina glucosilada A1c,¹⁷⁻²⁰ el índice de masa corporal,¹⁷ la presión arterial,¹⁸ a mejorar el ajuste de las dosis de hipoglucemiantes y su adherencia, el autocontrol de los pacientes, su seguimiento metabólico, disminuye la tasa de ingreso hospitalario y la frecuencia de episodios de hipoglucemia.¹⁸⁻²⁰ Sin embargo, no está aún dilucidado su impacto sobre las complicaciones microvasculares de la DM2 y suele tener como principales limitantes de su uso generalizado, problemas con la conectividad y el manejo de la interfase.¹⁸⁻²⁰

La ND tiene los siguientes estadios: Estadio I, que aparece a los 5 años desde el inicio de la enfermedad, el tamaño de los riñones suele estar normal o aumentado, la TFG es normal y no hay albuminuria ni hipertensión arterial, el Estadio II, que se caracteriza por engrosamiento de la membrana basal glomerular y proliferación mesangial y cursa con TFG normal, el estadio III, que se presenta entre 5 a 10 años después del inicio de la enfermedad, representa el primer signo clínicamente detectable de daño glomerular y microalbuminuria (albúmina 30-300 mg/día) y puede cursar con o sin hipertensión arterial, el estadio IV que se caracteriza por proteinuria irreversible (> 300 mg / día), TFG disminuida por debajo de 60 ml / min /1,73 m² e hipertensión sostenida. El estadio V, con TFG <15 ml / min / 1,73 m², que usualmente requiere de terapia de reemplazo renal.²¹

El diagnóstico de ND se realiza midiendo la progresión de la excreción de albúmina urinaria y la TFG en al menos 2 ocasiones en el lapso de 3 a 6 meses. La albuminuria debe ser mayor de 300 mg/24 horas o la relación albúmina/creatinina en una muestra casual de orina matutina debe mayor de 300 mg/g de creatinina urinaria. La determinación de albúmina en orina casual es más precisa y conveniente que la medición en orina de 24 horas. Para la interpretación correcta de la excreción urinaria de albúmina, es importante considerar que hay diversas condiciones que pueden alterar su medición como la presencia de infección urinaria, fiebre, ejercicio reciente, insuficiencia cardiaca, hiperglucemia mayor de 250 mg/dl e hipertensión arterial no controlada. Se debe descartar la presencia de ND en presencia de las siguientes condiciones: albuminuria en rango nefrótico, sedimento urinario patológico, hipertensión arterial refractaria y manifestaciones de enfermedades sistémicas. Con respecto a la TFG, se recomienda utilizar la ecuación MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease Study Equation*) cuando la TFG es menor de 60 ml / min /1,73 m² y la ecuación CPK-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) cuando la TFG es mayor de 60 ml / min /1,73 m².²²⁻³¹

Se ha señalado que la TFG y la excreción urinaria de albúmina (EUA) no miden directamente la lesión renal y tienen baja sensibilidad a los cambios de la función renal.³¹ Por ello se han ensayado varios marcadores urinarios como la cistatina C, la lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos (NGAL), la molécula de injuria renal-1 (KIM-1), el angiotensinógeno, la periostina y la proteína quimiotáctica de monocitos-1(MCP-1). Todos ellos guardan relación con la progresión de la ND. La cistatina C se filtra con facilidad por el glomérulo y se

reabsorbe por el túbulo proximal,³¹ el NGAL se expresa en el epitelio tubular renal y refleja lesión inflamatoria tubular,³¹ el KIM-1 se expresa en el epitelio apical del túbulo proximal y refleja daño túbulo-intersticial,^{32,33} el angiotensinógeno, sustrato de la renina, se forma en el túbulo proximal y es marcador temprano de la activación del SRAA.³¹ La periostina urinaria se expresa a nivel renal y se incrementa antes de la aparición de la albuminuria masiva.^{34,35} El MCP-1, es una quimiocina que promueve la acumulación de macrófagos, se expresa en el epitelio glomerular y tubular y se ha demostrado que la relación factor de crecimiento epidérmico/proteína quimiotáctica de monocitos-1 (EGF)/MCP-1) guarda una correlación inversa con el daño túbulo-intersticial en ND.³⁶ Se ha demostrado además que la detección y tratamiento tempranos de la ND reducen la caída de la TFG de 12 a 5 ml/min/1.73m² por año.³⁷

Con respecto a los cambios patológicos de la ND, se han descrito lesiones glomerulares, tubulares y vasculares. El daño glomerular se caracteriza por expansión del mesangio (difusa y nodular), lisis del mesangio y engrosamiento de la membrana basal.³⁸ El daño a nivel tubular se caracteriza por atrofia, inflamación y fibrosis túbulo-intersticial.³⁸ El daño vascular, por hialinosis de las arterias aferentes y eferentes, ensanchamiento del espacio subendotelial, vasculosis polar y deterioro de los podocitos.^{39, 40} Las lesiones mesangiales nodulares, la lisis del mesangio y las lesiones túbulo-intersticiales reflejan daño renal más severo, mayor duración de la enfermedad, progresión de la ND y peor pronóstico, mientras que la expansión difusa del mesangio, el ensanchamiento del espacio subendotelial y la vasculosis polar están asociados a mejor pronóstico de la función renal.³⁸⁻⁴⁰

La fisiopatología de la ND es compleja e incluye cuatro mecanismos desencadenados principalmente por la hiperglucemia persistente: cambios hemodinámicos renales, isquemia medular, inflamación tisular y activación renal del SRAA.^{41,42} Los cambios hemodinámicos se caracterizan por dilatación de la arteriola aferente y constricción de la arteriola eferente. La primera es producida por la liberación de mediadores vasoactivos como el factor de crecimiento semejante a insulina tipo 1 (IGF-1) , glucagón, óxido nítrico (NO), el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y prostaglandinas y por menor aporte de sodio a la mácula densa del túbulo contorneado distal⁴¹ y la segunda, por aumento local de la angiotensina II (AT II).⁴⁰ La isquemia tisular es producida por aumento de mediadores vasoconstrictores como las especies reactivas de oxígeno (ROS), la proteína cinasa C (PKC), los AGE y la endotelina-1 (ET-1) que en conjunto producirán vasoconstricción e hipoxia medular con disminución renal de NO, aumento del factor inducido por la hipoxia-1 (HIF-1) y fibrosis tisular.⁴¹ La inflamación es producida por activación de la cascada inmunológica producida por liberación de mediadores de la inflamación como quimiocinas, las moléculas de adhesión celular (CAMs), los patrones moleculares asociados al daño (DAMPs) , el factor nuclear kappa B (NF-κB), el fragmento cristizable (Fc) de la inmunoglobulina G-1 (IgG1) y la cinasa Janus-transductor de señal y activador de la transcripción (JAK-STAT) que producirán infiltración y reclutamiento de neutrófilos, macrófagos y mastocitos.⁴¹ La activación del SRAA es mediada por el aumento del ROS y el receptor metabólico acoplado a proteína G específica del riñón-91 (GPR91) que producen aumento de la angiotensina II y de la aldosterona. La angiotensina II produce fibrosis tisular renal y el aumento de aldosterona

produce aumento celular en el número de receptores (*up regulation*) de factores proescleróticos como el inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1) y el factor de crecimiento transformante- β 1 (TNF- β 1) que promueven la infiltración de macrófagos y la fibrosis tisular.⁴¹

Conforme avanza la edad cronológica, aumenta la probabilidad y la incidencia de ND. Se ha descrito que la probabilidad de ND en los pacientes con DM2 es del 25% en los menores de 65 años y de 50% en los mayores de dicha edad.⁵ En los diabéticos más jóvenes predomina la microalbuminuria y en los mayores, la disminución de la TFG. Se ha asumido que dicho resultado puede ser por el uso sistemático de agentes hipoglucemiantes y de inhibidores del sistema SRAA.⁵ Se ha descrito también que la probabilidad de ND es de 8% en la quinta década, de 19% en la sexta década y de 35% en la séptima década.⁴³ La tasa de incidencia de ERT en pacientes con DM2, estimada en 100,000 años-persona fue de 142, 274, 368 y 329 entre los siguientes grupos de edad: menores de 45 años, 45-64 años, 65-74 años y mayores o iguales a 75 años, respectivamente. El efecto de la edad sobre la ND se ha explicado por la senescencia renal y por el curso asintomático de la enfermedad.⁴³ La edad al diagnóstico de la DM también es un factor estudiado. En un estudio poblacional longitudinal de 37 años que incluyó a 1856 participantes, se halló que los pacientes cuya edad de diagnóstico de DM2 fue antes de los 20 años con respecto a los que fueron diagnosticados entre los 20 y 55 años, tuvieron mayor tasa de incidencia de ERT (25x1000 a-p vs 5.4 x 1000 a-p) y mayor mortalidad (15.4 x 1000 a-p vs 7.3 x 1000 a-p). Estos hallazgos fueron explicados por efecto de la mayor duración de la enfermedad.⁴⁴

Con respecto a la etnia, se ha descrito mayor frecuencia de ND en afro-americanos, asiático-americanos, mexicano-americanos⁴⁴ y nativos americanos.⁵ Alrededor de 15% de los indios Pima con ND desarrollan ERT.⁵ La tasa puntual de probabilidad de ERT en diabéticos de 60 a 69 años por millón de habitantes fue de 1439 para la etnia africana y 410.3 para la etnia blanca caucásica.⁵ La incidencia acumulada por de ERT por 100,00 personas fue de 409 para la etnia afro-americana, 307 para la etnia latina y 266 para la etnia caucásica.⁴⁵ La incidencia y gravedad de la ND es 3 a 6 veces mayor en negros que en blancos.⁴⁴ Un estudio transversal en 32,208 pacientes con DM2 de 33 países reveló que los pacientes asiáticos (43.2%) e hispanos (43.8%) tuvieron mayor probabilidad de microalbuminuria con respecto a los pacientes de etnia caucásica (33%) e igualmente mayor probabilidad de albuminuria masiva, 12.3% en asiáticos y 10.3% en pacientes hispanos vs 7.6% en pacientes caucásicos.⁵ En una muestra de 8,897 pacientes diabéticos japoneses, el probabilidad de microalbuminuria fue de 31% y la TFG menor de 60 ml/min/1.73 m², fue de 10.5%.⁵ Otro estudio de corte trasversal en 2969 personas con DM2 no hipertensos reveló que los pacientes asiáticos tuvieron 2 veces mayor frecuencia de microalbuminuria y 3 veces mayor frecuencia de albuminuria masiva que los pacientes blancos y en el grupo de hipertensos, los pacientes hispanos tuvieron 3.8 veces mayor frecuencia de microalbuminuria y 3.3 veces mayor frecuencia de albuminuria masiva que los pacientes blancos.⁴⁶ Se ha reportado también que la incidencia acumulada de ND y ERT por millón de habitantes en diabéticos de la India fue de 800 para la ND y entre 150-200 para la ERT.⁴⁸ Para explicar estas diferencias étnicas se han postulado factores socio-económicos, características de la dieta, inadecuado control glicémico, mayor frecuencia de obesidad e

hipertensión⁴⁴ y la presencia del gen de la apolipoproteína1 (APOL-1) en población afro-americana que estaría asociada a mayor probabilidad de progresión de la ND.^{45,49,50}

Un estudio de metaanálisis en la China demostró que la ND fue mayor en las regiones Oeste (41.3%) y Este (22.3%) y menor en las regiones Noreste (20.7%) y Central (15.6%), demostrando que además de la variación étnica existe diferente distribución geográfica de la DM y de la ND, hecho que ha sido descrito también en Norteamérica.⁴⁸

Con respecto a los factores genéticos, se ha descrito que los hermanos de pacientes con ND tienen cinco veces mayor probabilidad de esa condición.⁵⁰ Además de la asociación del gen de la APOL-1 en afro-americanos con ND,^{45,50} se ha descrito también la asociación entre la presencia del gen ELMO1 y la TFG disminuida en pacientes diabéticos.⁵⁰ Estudios de epigenética han descrito la relación entre la progresión de la ND con la presencia de polimorfismos del gen de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), del receptor de la angiotensina II, de la aldosa reductasa y de la proteína cinasa C (PKC).⁵¹ Se ha descrito además la asociación con varios loci del genoma con ND en DM1 y DM2⁵¹ y recientemente se ha construido un modelo predictivo estadístico basado en el genoma que calcula el probabilidad genético de ND.⁵¹

Con relación al sexo, diversos estudios señalan diferentes tasas de probabilidad y de probabilidad para ND y para ERT. Con respecto al sexo femenino, se ha descrito mayor probabilidad de ND y de microalbuminuria,^{3,9,52} mayor probabilidad para TFG disminuida pero no para microalbuminuria²² y menor probabilidad de ERT con respecto al sexo masculino.⁵³ Con relación al sexo

masculino, otros estudios han descrito mayor probabilidad de ND,¹ mayor probabilidad para microalbuminuria, pero no para TFG disminuida²¹ y 1.37 veces mayor probabilidad de ERT con respecto al sexo femenino.⁵⁴

El nivel socioeconómico también ha sido asociado a ND. Se ha descrito que la albuminuria y la TFG disminuida es más frecuente en personas con nivel socioeconómico bajo luego de controlar por factores étnicos y clínicos. La tasa de incidencia de ERT es 4.5 veces mayor en poblaciones que se encuentran con más del 25% por debajo de la línea de pobreza comparadas con aquellas que se encuentran con menos del 5% debajo de dicha línea. Se han postulados diversas hipótesis para explicar esa diferencia como menor acceso a los servicios de salud, limitada cobertura y limitaciones financieras de los seguros médicos, limitaciones lingüísticas, bajo nivel de alfabetización, aspectos culturales, desconfianza en los proveedores de salud, mayor exposición a la contaminación ambiental y la práctica de estilos de vida no saludables en las poblaciones con menores recursos económicos.⁵³

La obesidad está muy asociada a la ND. Las personas obesas suelen desarrollar glomeruloesclerosis focal segmentaria (FSGS).⁵⁵ Alrededor del 40% de los obesos sin DM presentan cambios patológicos renales semejantes a la ND como expansión mesangial, engrosamiento de la membrana basal glomerular y glomeruloesclerosis nodular.⁵⁶ Tanto la glomerulopatía relacionada a la obesidad (ORG) como la ND comparten características clínico-patológicas comunes como hiperfiltración glomerular, albuminuria progresiva, lesión podocitaria, FSGS, activación del SRAA y aumento de la presión capilar intraglomerular.⁵⁷ La obesidad visceral está más asociada con la ND que la obesidad global

principalmente con la albuminuria progresiva más que con el deterioro de la TFG. Se ha descrito que la pérdida de peso en los pacientes obesos disminuye la excreción urinaria de albúmina y previene la disminución de la TFG. Las lesiones renales producidas por la obesidad visceral son mediadas por el aumento en la producción de citoquinas, disminución en la producción de adiponectina, disminución de la proteína cinasa activada por AMPc (AMPK), aumento del estrés oxidativo, por lesiones de los podocitos y por aumento del factor de necrosis tumoral α (TNF- α), de la interleucina-6 (IL-6) y de la leptina.⁵⁸

La asociación entre retinopatía diabética (RD) y ND ha sido ampliamente estudiada. En pacientes con DM1 la RD suele preceder a la ND y la ausencia de RD disminuye el probabilidad de progresión de micro a albuminuria masiva y de ERT.⁵⁹ En pacientes con DM2, la RD casi siempre está presente al momento del diagnóstico y se asocia con una mayor incidencia de albuminuria.⁵⁹ Un estudio realizado en pacientes portadores de RD sometidos a fotocoagulación pan retiniana demostró que los pacientes de sexo femenino y los que tuvieron menores niveles de la hemoglobina glucosilada A1c (HbA1c) tuvieron un efecto protector de ND.⁶⁰ En otro estudio realizado en 1330 pacientes con DM2, la RD fue probabilidad independiente de progresión de la ND y de ERT.⁶³ Se señala que la explicación de dicha asociación radica en que ambas complicaciones microvasculares de la DM comparten los mismos mecanismos fisiopatológicos.⁵⁹

Se ha descrito que el tabaquismo está asociado a albuminuria y deterioro de la TFG tanto en pacientes con DM1 y DM2.⁶¹ Un estudio de metaanálisis que incluyó a 9 cohortes y más de 200,000 pacientes demostró una asociación discreta entre tabaquismo y ND luego de controlar por diversas variables confusoras.⁶² Otro

estudio demostró que, en comparación con los no fumadores, los fumadores continuos tuvieron 2 veces mayor probabilidad de ND. No se encontró diferencia entre los no fumadores y los exfumadores.⁶³ Se ha descrito que el tabaco produce glomeruloesclerosis nodular y aumento de las vías patogénicas que produce la ND como son la disfunción endotelial, el estrés oxidativo y la inflamación tisular.⁶¹

La hiperglucemia como probabilidad de ND ha sido ampliamente estudiada. Los mecanismos fisiopatológicos de la hiperglucemia ya se mencionaron. Se ha demostrado que el aumento de la glucemia está asociado con la progresión reversible de la ND⁶⁴. La disminución de los niveles de la hemoglobina glucosilada revierte la hiperfiltración glomerular, la microalbuminuria, el estadio III de la TFG⁶⁴ y la ERT.⁶⁵ El Estudio Prospectivo del Reino Unido sobre Diabetes (UKPDS) definió el valor de 6.5 % como el umbral de la hemoglobina glucosilada que evita el probabilidad de albuminuria masiva y de terapia de reemplazo renal.⁶⁴ Asimismo, los pacientes que tuvieron un control glucémico intensivo (hemoglobina glucosilada de 7%) con respecto a los pacientes que recibieron terapia no intensiva (hemoglobina glucosilada de 7.9%) en 9 años de seguimiento, presentaron menor frecuencia de microalbuminuria y de albuminuria masiva.⁶⁵ Con respecto a la microalbuminuria como factor de probabilidad de ND, dos estudios de meta-análisis han demostrado que la microalbuminuria constituye entre 3.6 y 4 veces mayor probabilidad de ERT.^{66,67} El estudio de intervención multifactorial y enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2 (Estudio Steno-2) demostró que la intervención multifactorial disminuyó la tasa de progresión de microalbuminuria a albuminuria masiva en 8 años de seguimiento sin alterar la

TFG.⁵⁰ Las tasas de microalbuminuria han ido disminuyendo a través de los años probablemente por el uso generalizado de inhibidores del sistema SRAA.⁵⁰

Se ha descrito también que la hiperfiltración glomerular, definida cuando la TFG es mayor a 2 desviaciones estándar de la TFG promedio de personas con prueba de tolerancia normal ($> 125 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) constituye un factor de probabilidad de ND.⁶⁷ Un estudio de meta-análisis en pacientes con DM1 demostró que la hiperfiltración es factor de probabilidad de micro y albuminuria masiva.⁶⁸ Otro estudio en pacientes con DM1 en los que la hiperfiltración se midió con cistatina C no halló asociación con microalbuminuria ni con ND y se explicó por el probable efecto del tratamiento antihipertensivo e hipolipemiente.⁶⁹ En los indios Pima no se halló asociación entre la hiperfiltración y la disminución de la TFG,⁴⁴ sin embargo, en otro estudio, el 23.4% de los pacientes con DM2 e hiperfiltración sostenida por 6 meses y que fueron seguidos por 4 años migraron de micro a albuminuria masiva en comparación con sólo 10.6% de aquellos cuya hiperfiltración disminuyó a filtración normal.⁵⁴

Se ha descrito que la disminución temprana de la función renal en DM1 es mejor predictor de ERT que la hemoglobina glucosilada, la presión arterial y la excreción urinaria de albúmina.⁷⁰ En los indios Pima, el 41% de los que tuvieron disminución temprana de la función renal en un periodo de 10 años desarrollaron ERT en comparación con sólo el 15% de los que no tuvieron dicha condición. Se ha señalado que la disminución temprana de la TFG ocurre antes que la albuminuria masiva pero su rol predictivo de ERT depende de la presencia de albuminuria masiva.⁷¹

El aumento de la presión arterial acelera la ND y su control enlentece la TFG.⁵⁰ La ausencia de disminución circadiana de la presión arterial en DM1 y DM2 se ha asociado a mayor probabilidad de excreción urinaria de albúmina, de duplicación de la creatinina sérica, de ND en estadio III y de ERT sobre todo con niveles sostenidos de la presión arterial sistólica mayores de 140 mm Hg.⁵⁰ Con respecto a la dislipidemia se ha encontrado asociación entre la microalbuminuria, la albuminuria masiva, la duplicación de las concentraciones de creatinina sérica y la ERT con el aumento de apolipoproteína B100 (Apo-B100), disminución del HDL-colesterol, aumento del LDL-colesterol, aumento de partículas pequeñas de LDL-colesterol y aumento de triglicéridos.⁵⁰ Se ha demostrado que el fenofibrato, un derivado del ácido fibríco que reduce los triglicéridos, evita la caída de la TFG en pacientes con DM2 con HDL-colesterol bajo y triglicéridos altos.⁵⁰ Por otro lado, la estatinas disminuyen la progresión de la albuminuria y enlentecen la variación anual de la TFG a razón de 0.2 ml/min/1.73 m² por año.⁷²

Se ha identificado también asociación entre los niveles elevados de ácido úrico en sangre y la ND.⁷³⁻⁷⁷ El estudio Steno-2 demostró asociación con el desarrollo de albuminuria masiva en pacientes con DM1⁷⁴. En DM2, el ácido úrico elevado disminuye la TFG a 5 años de seguimiento⁷⁵ y aumenta la progresión de la ND en DM1 y DM2.⁷⁷ Por cada desviación estándar de ácido úrico, el probabilidad de ND aumenta en 21%.⁷⁵ El estudio RENAAL por otro lado, demostró que la disminución sostenida de ácido úrico con antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARAI), disminuye el probabilidad de duplicación de las concentraciones séricas de creatinina y de ERT en pacientes con DM2 y proteinuria.⁷⁶ El probabilidad de progresión de la ND se establece con niveles

mayores de 6.3 mg/dl de ácido úrico ⁷⁸ y el tratamiento con alopurinol enlentece la disminución de la TFG.⁷⁷ Se ha postulado que el aumento del ácido úrico altera la vía del NO, promueve la liberación de citoquinas proinflamatorias y activa el sistema SRAA.⁷⁷ Se ha demostrado que el índice neutrófilo/linfocito, un indicador de inflamación sistémica está asociado al aumento en la excreción urinaria de albúmina independiente de la edad cronológica, de la presencia de hipertensión arterial y de dislipidemia y se asume que el mecanismo subyacente sería la disfunción endotelial producida por la inflamación crónica.⁷⁹

En la revisión de la literatura internacional se resalta como novedoso la asociación de la ND y la progresión de la enfermedad con el aumento en la excreción urinaria de IgG, con el incremento en los productos finales de glicación avanzada (AGE) y los productos de proteína de oxidación avanzada (AOPP). Con respecto a los nuevos marcadores de la función renal en pacientes diabéticos se describen a la cistatina C, a la NGAL, el KIM-1, al angiotensinógeno, a la periostina y a MCP-1. Con relación a los factores genéticos y epigenéticos nuevos cabe mencionar al gen de la APOI-1 en afro-americanos con ND, al gen ELMO1 con la TFG disminuida en pacientes diabéticos, la relación entre la progresión de la ND con la presencia de polimorfismos del gen de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), del receptor de la angiotensina II, de la aldosa reductasa y de la proteína cinasa C (PKC), la asociación de varios loci del genoma con ND en DM1 y DM25 y la construcción del reciente modelo predictivo de predicción de ND (*Genetic Risk Score*) basado en el genoma humano.

Mediante la presente investigación, se espera contribuir al conocimiento de los factores asociados a ND en población mestiza peruana, principalmente

migrante, de bajos recursos económicos y educativos que son atendidos en la Unidad Funcional de Telesalud y Telemedicina del Hospital Cayetano Heredia. Los resultados de la presente investigación servirán para implementar programas de despistaje, de educación y prevención de ND que contribuyan a mejorar la calidad de vida de los pacientes y de sus familias, así como reducir los costos que demandan los servicios de hemodiálisis y trasplante renal en la economía de las familias, del Seguro Integral de Salud y del Estado.

Entre los factores nuevos asociados a la progresión de la ND se puede mencionar al aumento en la excreción urinaria de inmunoglobulina G (IgG), al aumento en los productos finales de glicación avanzada (AGE), al aumento de los productos proteicos de oxidación avanzada (AOPP) y al polimorfismo de los siguientes genes: gen de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), gen del receptor de angiotensina II, gen de la aldosa reductasa y al gen de la proteína cinasa C (PKC).

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El hospital Cayetano Heredia cuenta con los servicios de endocrinología, de nefrología, con la Unidad de Hemodiálisis y con la Unidad de Trasplante Renal. Los pacientes diabéticos son atendidos principalmente en el servicio de endocrinología, donde reciben una atención integral que incluye la prevención secundaria y terciaria. Dichos pacientes son manejados en forma conjunta con los servicios de cardiología, oftalmología y nefrología. Los pacientes que tienen una TFG-e menor de $30 \text{ ml/min/1.73m}^2$ son derivados al servicio de nefrología para un plan de reemplazo renal por hemodiálisis o trasplante renal. Al momento del diagnóstico de los pacientes diabéticos se suele indicar las pruebas de depuración de creatinina y proteinuria de 24 horas basales, los mismos que se repiten al menos una vez cada 6 meses o cada año. Cuando los pacientes tienen albuminuria masiva, se suele indicar un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina como nefro protector, siendo esta conducta una norma entre los endocrinólogos. La conducta habitual de los endocrinólogos está orientada a evitar la progresión de la disminución de la tasa de filtración glomerular estimada (TFG-e) mediante un adecuado control metabólico y de los factores modificables asociados. Esta conducta ha logrado a través de los años reducir la frecuencia de pacientes diabéticos que requieran hemodiálisis o trasplante renal.

En la práctica endocrinológica cotidiana, el perfil de los pacientes con nefropatía diabética suele ser el siguiente: pacientes con escasa educación diabetológica, pertenecientes a un estrato socioeconómico pobre, poco continuadores de la atención médica, con escaso nivel educativo o analfabetos,

pacientes que no aceptan el diagnóstico de diabetes mellitus, pacientes que tienen escasa adherencia al tratamiento con agentes hipoglucemiantes o con insulina, pacientes con niveles altos de hemoglobina glucosilada, habitualmente en tratamiento con insulina, suelen tener hipertensión arterial no controlada, con retinopatía no proliferativa o proliferativa, con enfermedad cardiovascular y enfermedad vascular periférica. Pese a que el servicio de endocrinología cuenta con un club de diabéticos, no se ha implementado aún un programa de educación diabetológica sistemática entre los pacientes atendidos en dicho servicio.

Los pacientes que llegan a la unidad de hemodiálisis suelen provenir principalmente de centros periféricos de las diferentes direcciones de salud de Lima, donde no reciben un adecuado manejo de la diabetes mellitus, suelen acudir al departamento de emergencia del hospital, donde llegan con diversas complicaciones agudas y crónicas, siendo frecuente encontrar concentraciones elevadas de creatinina sérica, señal de daño renal significativo.

Desde el mes de mayo del 2020, por la pandemia del COVID-19, el Hospital Cayetano Heredia ha implementado los servicios de telemedicina y tele monitoreo para atender a los pacientes diabéticos además de las consultas presenciales. La telemedicina se aplica a los pacientes nuevos y la tele monitoreo a los pacientes continuadores. Mediante dichos sistemas, el hospital a través del “Centro de Atención Telefónica” que cuenta con un contingente de teleoperadoras se contacta por teléfono al paciente diabético quien a su vez se comunica con el médico endocrinólogo tratante, quien hace la consulta virtual, llena la historia electrónica del paciente, ordena los análisis de laboratorio o de imágenes, coloca los diagnósticos y prescribe la receta electrónica al paciente utilizando la plataforma

“Anydesk”. Con las órdenes y la receta electrónica, el paciente acude al hospital para los análisis de laboratorio y para recoger las medicinas indicadas. Todos los pacientes son asegurados con el Sistema Integral de Salud (SIS). Este sistema ha resultado beneficioso para los pacientes con respecto a los análisis de laboratorio y también con relación a la adherencia al tratamiento. Sin embargo, existen limitaciones determinadas principalmente por la imposibilidad de examinar físicamente a los pacientes para una evaluación integral, problemas en la conectividad de la plataforma y por el stock limitado de fármacos en la farmacia del hospital. A través del monitoreo se ha podido advertir un porcentaje apreciable de pacientes diabéticos que usan insulina con niveles elevados de hemoglobina glucosilada y de proteinuria significativa, sugere de daño renal importante.

A nivel nacional, existen muy pocos estudios publicados en revistas por pares acerca de los factores asociados a la nefropatía diabética y ningún estudio en pacientes con escasos recursos económicos, tributarios del SIS que son atendidos mediante el sistema de telemedicina y tele monitoreo. Por las razones mencionadas, se ha formulado el siguiente problema: ¿Cuáles son los factores asociados a nefropatía diabética entre los pacientes que se atienden en la Unidad Funcional de Telesalud y Telemedicina del Hospital Cayetano Heredia 2021?

III. JUSTIFICACIÓN

No existen estudios nacionales publicados en revistas por pares acerca de los factores asociados a ND. Los pocos estudios hallados son tesis de pregrado, con limitaciones metodológicas y que han enfocado sus resultados a la glucemia, la hipertensión arterial, el sexo femenino y la duración de la enfermedad.

Mediante la presente investigación, se espera contribuir al conocimiento de los factores de probabilidad señalados en la literatura internacional que están asociados a ND y cuya originalidad radica en que es la primera vez que se realizará en una población mestiza peruana, principalmente migrante, de bajos recursos económicos y educativos y que acuden a la Unidad Funcional de Telesalud y Telemedicina del Hospital Cayetano Heredia 2021.

Los resultados de la presente investigación servirán para implementar un programa de diagnóstico temprano de la ND, así como programas de educación y prevención de insuficiencia renal terminal que contribuyan a mejorar la calidad de vida de los pacientes y de sus familias, así como reducir los costos que demanda la pérdida de la función renal en la economía de las familias, del SIS y del estado.

IV. HIPÓTESIS DE TRABAJO

HIPÓTESIS GENERAL DE TRABAJO

Existe asociación entre los factores sociodemográficos, epidemiológicos y clínicos con la nefropatía diabética en pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2 que se atienden en la Unidad Funcional de Telesalud y Telemedicina del Hospital Cayetano Heredia 2021

HIPÓTESIS ESPECÍFICAS DE TRABAJO

Los factores sociodemográficos (edad cronológica, sexo y nivel de escolaridad) están asociados a la ND en pacientes que se atienden en la Unidad Funcional de Telesalud y Telemedicina del Hospital Cayetano Heredia 2021.

Los factores epidemiológicos (edad al diagnóstico de DM, antecedente familiar de ND y tabaquismo) están asociados a la ND en pacientes que se atienden en la Unidad Funcional de Telesalud y Telemedicina del Hospital Cayetano Heredia 2021.

Los factores clínicos (tiempo de enfermedad diabética, obesidad, hipertensión arterial, tratamiento de la DM2, dislipidemia, retinopatía, neuropatía periférica, anemia, e inflamación crónica) están asociados a la ND en pacientes que se atienden en la Unidad Funcional de Telesalud y Telemedicina del Hospital Cayetano Heredia 2021.

Los factores bioquímicos (hemoglobina glicosilada, perfil lipídico y ácido úrico) están asociados a la ND en pacientes que se atienden en la Unidad Funcional de Telesalud y Telemedicina del Hospital Cayetano Heredia 2021

V. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar la asociación entre los factores sociodemográficos, epidemiológicos y clínicos con la ND en pacientes diabéticos tipo 2 que se atienden en la Unidad Funcional de Telesalud y Telemedicina del Hospital Cayetano Heredia durante el año 2021.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a. Determinar la asociación de los factores sociodemográficos con la ND en pacientes diabéticos tipo 2 que se atienden en la Unidad Funcional de Telesalud y Telemedicina del Hospital Cayetano Heredia durante el año 2021.
- b. Determinar la asociación de los factores epidemiológicos con la ND en pacientes diabéticos tipo 2 que se atienden en la Unidad Funcional de Telesalud y Telemedicina del Hospital Cayetano Heredia durante el año 2021.
- c. Determinar la asociación de los factores clínicos con la ND en pacientes diabéticos tipo 2 que se atienden en la Unidad Funcional de Telesalud y Telemedicina del Hospital Cayetano Heredia durante el año 2021.
- d. Determinar la asociación de los factores bioquímicos con la ND en pacientes diabéticos tipo 2 que se atienden en la Unidad Funcional de Telesalud y Telemedicina del Hospital Cayetano Heredia durante el año 2021.

VI. METODOLOGÍA

DISEÑO DE ESTUDIO

Se aplicó un diseño transversal analítico en el cual la variable dependiente y las independientes se midieron en forma simultánea. En nuestro estudio, el número de eventos con ND y la proporción de sujetos con los diversos factores asociados estuvieron determinados por la frecuencia con que ocurrieron dichos factores en la población de pacientes programados para atención por telemedicina y por tanto estuvieron fuera del control del investigador. Esto último contrasta con los estudios de casos y controles en los que el investigador puede fijar con anterioridad la prevalencia del evento en la población en estudio. Por ello se decidió por un estudio transversal porque se basó en el estudio de casos prevalentes que representan a los pacientes con mayor sobrevida o duración del evento de estudio.

No se eligió el diseño de casos y controles por las siguientes razones: por la naturaleza crónica de la ND y de los factores asociados, por la dificultad para definir con precisión el inicio de la enfermedad de interés (ND), porque no fue posible definir si los factores asociados a ND antecedieron a la ND con excepción de la edad, el sexo y la escolaridad, pudiendo haber existido causalidad reversa y porque tampoco se pudo definir si los posible controles provenían de la misma población de los casos.

POBLACIÓN

La población o universo de interés en esta investigación estuvo constituida por 500 pacientes con DM2 programados para tele consulta entre los meses de junio

a setiembre del 2021 en la Unidad Funcional de Telesalud y Telemedicina del Hospital Cayetano Heredia entre julio y setiembre del 2021. La unidad de análisis fue un paciente con DM2 atendido en la Unidad Funcional de Telemedicina del Hospital Cayetano Heredia

MUESTRA

Para el presente estudio se utilizará la siguiente fórmula de tamaño de muestra para la estimación de una proporción correspondiente a una población finita (Anexo 8)

En el presente estudio se aplicará un muestreo sistemático, siguiendo el siguiente procedimiento para muestras ordenadas del 1 al N:

- a. Definición del tamaño de la población ($N=500$)
- b. Definición del tamaño mínimo de la muestra ($n=165$)
- c. Marco muestral: estuvo conformado por 500 pacientes programados para consulta por tele monitoreo para los meses de junio, julio, agosto y setiembre del 2021 que obran en la Unidad de Telesalud y Telemedicina del Hospital Cayetano Heredia
- c. Determinación de la fracción de muestreo o probabilidad de selección ($f=n/N= 0.33$)
- d. Enumeración de los elementos de la población del 1 a N (Marco muestral)
- e. Determinación del intervalo de muestreo $K=N/n$ ($500/165 \approx 3$)
- f. Definición del número de arranque aleatorio r eligiendo al azar un número que se encuentre en el intervalo entre 1 y K pero que no los incluya=2

g. Selección de las unidades de estudio (pacientes diabéticos y sus historias clínicas) a intervalos K a partir del número de arranque aleatorio: 2, 5, 8, 11, 14, ni hasta llegar al # 165. Cada mes de estudiaron 55 pacientes a razón de 5 pacientes por turno programado correspondientes a 12 turnos por mes. Cuando el paciente seleccionado no aceptó participar en el estudio o tuvo criterios de exclusión, se seleccionó al siguiente paciente según el orden de programación de citas.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- a. Edad cronológica mayor o igual a 18 años
- b. Tiempo de enfermedad diabética mayor de 5 años
- c. Examen reciente (3 meses) de la retina
- d. Medición de la proteinuria de 24 horas al menos 2 veces en los últimos 3 meses
- e. Medición de la TFG-e al menos 2 veces en los últimos 3 meses
- f. Sedimento urinario normal

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- a. Ausencia de examen de la retina en los últimos 3 meses
- b. Aumento significativo de la proteinuria de 24 horas en los últimos 3 meses
- c. Proteinuria de 24 horas en rango nefrótico (>2500 mg/g de creatinina)
- d. Disminución significativa de la TFG-e en los últimos 3 meses
- e. Sedimento urinario patológico
- f. Hipertensión arterial refractaria o maligna

- g. Presencia de enfermedades sistémicas
- h. Tener DM1
- i. Tener infección urinaria, fiebre, haber hecho ejercicio intenso y/o haber tenido valores de glucemias mayores de 250 mg/dl al momento de la determinación de la proteinuria de 24 horas

VARIABLES

VARIABLE DEPENDIENTE

Tener o no ND, de naturaleza binaria y definida por cualquiera de los siguientes indicadores albúmina ≥ 300 mg/dl y/o Tasa de Filtración Glomerular estimada < 60 ml/min/1.73 m².

VARIABLES INDEPENDIENTES

Variables sociodemográficas

- a. Edad cronológica: de naturaleza continua y expresada en años cumplidos
- b. Sexo: de naturaleza binaria: hombre/ mujer
- c. Escolaridad: de naturaleza binaria expresada como nivel analfabeto-primaria y como nivel secundaria-superior

Variables epidemiológicas

- a. Edad al diagnóstico de la DM2: de naturaleza continua y expresada en años cumplidos al momento del diagnóstico de la DM2

- b. Antecedente familiar de ND: de naturaleza binaria
- c. Antecedente de tabaquismo: de naturaleza binaria

Variables clínicas

- a. Tiempo de enfermedad diabética: de naturaleza continua y expresada en años desde el año de diagnóstico de DM hasta el momento del estudio.
- b. Obesidad: de naturaleza binaria y expresada como obesidad si el IMC era $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ y no obesidad si el IMC era $< 30 \text{ Kg/m}^2$
- c. Tratamiento de hipertensión arterial: de naturaleza binaria (requirió o no requirió tratamiento con inhibidores ECA o inhibidores ARA II). Se asumió dicha variable como indicador subrogado de hipertensión arterial.
- d. Tratamiento de la DM2: de naturaleza binaria (tratamiento con insulina sola o combinada con metformina y tratamiento con metformina sola)
- e. Tratamiento con atorvastatina: de naturaleza binaria (requirió o no requirió tratamiento con atorvastatina). Se asumió dicha variable como indicador subrogado de dislipidemia
- f. Retinopatía: de naturaleza binaria
- g. Tratamiento con gabapentina: de naturaleza binaria (requirió o no requirió tratamiento con gabapentina). Se asumió dicha variable como indicador subrogado de neuropatía periférica.
- h. Anemia: de naturaleza binaria definida como anemia si la hemoglobina era $< 13 \text{ g/\%}$ para el sexo masculino y $< 12 \text{ g\%}$

para el sexo femenino y no anemia si la hemoglobina era $\geq$ de 13 g/% para el sexo masculino y $\geq$ de 12 g% para el sexo femenino

- i. Inflamación: de naturaleza continua y expresada a través del INL (Índice neutrófilos [$10^3/\mu\text{L}$]/linfocitos [$10^3/\mu\text{L}$])

Variables bioquímicas

- a. Hemoglobina glicosilada de naturaleza continua y expresada en %
- b. Perfil lipídico: fracciones lipídicas de naturaleza continua y expresada en mg/dl
- c. Ácido úrico de naturaleza continua y expresada en mg/dl

TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS

En el presente estudio se consideró la historia electrónica del paciente y una ficha técnica (Anexo 3) para la recolección de los datos al momento de la consulta por tele monitoreo perteneciente a Unidad Funcional de Telesalud y Telemedicina del Hospital Cayetano Heredia.

ANÁLISIS DE CONFIABILIDAD

Se aplicó el análisis de confiabilidad α de Cronbach, con un promedio de covarianza inter-ítems= 0.0681205, con 2 ítems en la escala y un coeficiente de confiabilidad=0.4465 considerado como moderado.

VII. PLAN DE ANÁLISIS

a. Estadística descriptiva:

- Se calcularon las medias y las desviaciones estándar (DE) de las variables continuas que tuvieron distribución normal
- Se calcularon las medianas y el rango inter-cuartil (RIC) de las variables continuas que no tuvieron distribución normal
- Se aplicó la prueba de varianza de una vía para comparar las medias y (DE) de las variables continuas con distribución normal según la variable binaria ND
- Se aplicó la prueba de Mann-Whitney para comparar las medianas de las variables continuas que no tuvieron distribución normal según la variable binaria ND
- Se aplicó la prueba de Chi cuadrado (X^2) para comparar las variables dicotómicas según la variable binaria ND

b. Supuestos del modelo de regresión logística

- Análisis de multicolinealidad de las variables independientes
La multicolinealidad de las variables independientes se evaluó mediante el análisis del factor de inflación de la varianza (VIF) y de la tolerancia o inverso del factor de inflación de la varianza ($1/VIF$). Se consideró multicolinealidad si el valor del VIF fuera mayor de 10% y/o el valor de la tolerancia fuera menor de 0.10.
(Anexo 11)
- Análisis de identificación de valores extremos: se aplicó la estadística predictiva post regresión logística para evaluar

gráficamente la influencia de observaciones extremas en el coeficiente beta de la regresión (*deviance*) (Anexo 12)

- Análisis de linealidad de las variables de naturaleza continua: La linealidad de las variables continuas se analizó mediante el cálculo de logaritmo natural de posibilidades (log [odds]) de nefropatía diabética con cada variable independiente continua mediante el gráfico de la probabilidad predicha de nefropatía diabética. (Gráficas Nos. 4, 5 y 6)

c. Regresión logística bivariada

- Se elaboró una base de datos en el programa Excel versión 2010. El análisis estadístico se realizó utilizando el programa estadístico Stata versión 14.0. El plan de análisis estadístico se realizó de acuerdo con los objetivos específicos de la presente investigación, según los siguientes procedimientos estadísticos:
- Se tomó como variable dependiente tener o no ND como variable binaria definida de la siguiente manera: tener en al menos dos ocasiones albuminuria masiva (proteinuria de 24 horas mayor o igual a 300 mg/dl) y/o en dos ocasiones TFG-e menor de 60 ml/min/1.73 m². Se definió como variable independiente principal al tiempo de enfermedad diabética basado en estudios previos que señalan a dicha variable como importante en el probabilidad de nefropatía diabética.^{60,92} La variable tiempo de enfermedad diabética

fue manejada como variable binaria ≥ 8 y < 8 años para el análisis bivariado y multivariado basado en los estudios de Hung et al.⁶⁰ y Liang et al.⁹² que demostraron que la duración de la diabetes fue el más fuerte predictor de ND en el análisis multivariado, y que la duración mayor de 8 años fue el punto de corte óptimo para predecir ND. La edad cronológica no tuvo comportamiento lineal en el log (Odds) por lo que fue manejada como binaria como mayor o menor de 63 años basada en los estudios de Gleith⁵ y de Boer⁵⁸ que demostraron que la prevalencia de ND aumenta significativamente después de los 65 años y porque el percentil 50 de la edad cronológica en el presente estudio fue de 63 años. Se definieron como variables biológicamente importantes al sexo, la escolaridad y la retinopatía.

- Para demostrar el objetivo de determinar la asociación entre las distintas variables independientes con la ND se aplicó el análisis de regresión logística bivariado para calcular el OR de prevalencia (OR)⁸⁰ de ND con su respectivo intervalo de confianza (IC) al 95%. Se asumió una asociación estadísticamente significativa si el intervalo de confianza no incluyera al valor nulo y el valor de p fuera menor de 0.05 para el estadístico de prueba Z.

d. Análisis de las variables confusoras:

- El análisis del efecto confusor de las distintas covariables sobre la asociación entre nefropatía diabética (variable dependiente) y la

tiempo de enfermedad diabética (variable de interés o variable independiente principal) convertida en variable binaria (≥ 8 años y < 8 años) se realizó considerando el cambio en el estimador puntual (OR) entre la regresión logística nefropatía diabética-tiempo de enfermedad diabética y la regresión logística nefropatía diabética-tiempo de enfermedad diabética-covariable. Se consideró efecto confusor cuando el cambio del OR era mayor del 10% entre ambas regresiones según Greenland⁸² y Hosmer & Lemeshow.⁸³

e. Análisis de modificación del efecto

Para evaluar la modificación del efecto de cada variable en la asociación nefropatía diabética-tiempo de enfermedad diabética se utilizó la prueba de razón de verosimilitud logarítmica (*loglikelihood ratio test* [*lrtest*]) que compara la verosimilitud logarítmica (*log likelihood*) del modelo de regresión nefropatía diabética-tiempo de enfermedad diabética con la verosimilitud logarítmica (*log likelihood*) del modelo nefropatía diabética-tiempo de enfermedad diabética-covariable, con distribución X^2 y asumiendo como significativa la diferencia entre los modelos cuando el valor de p es < 0.05 .^{82,83}

f. Construcción del modelo saturado

Para el análisis multivariado se realizó la siguiente estrategia de modelaje basada en el modelo propuesto por Mickey⁸¹, Greenland⁸² y Hosmer-Lemeshow⁸³

- Para la inclusión de las variables en el modelo saturado se seleccionaron a las variables que tuvieron en el análisis bivariado un valor de $p \leq 0.2583$, y que demostraron ser confusoras y/o modificadoras del efecto⁸³ de la asociación entre la nefropatía diabética y el tiempo de enfermedad diabética.
- Se construyó el modelo saturado con las variables biológicamente importantes, las variables que en el análisis bivariado tuvieron un valor de $p \leq 0.25$ y las variables confusoras y/o modificadoras del efecto de la asociación entre la nefropatía diabética y el tiempo de enfermedad diabética. Fueron excluidas de dicho modelo las variables con un valor de $p > 0.25$ en el análisis bivariado, las que no tuvieron efecto confusor o modificador del efecto y las variables continuas que no tuvieron comportamiento de linealidad en la regresión de polinomios fraccionales.
- En el modelo saturado se analizó las variables que tuvieron la prueba de Wald significativa ($Z \geq \pm 1.95$) para ser seleccionadas para el modelo principal.

g. Construcción del modelo principal

Se construyó el modelo principal con las variables que tuvieron la prueba de Wald significativa en el modelo saturado.

h. Prueba de bondad de ajuste del modelo principal y Curva ROC

Se evaluó el modelo principal mediante la prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow para regresión logística multivariada y la curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*)⁸³

VIII. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se solicitó a cada paciente su consentimiento verbal y escrito según el formato de consentimiento informado (Anexo 1). Cuando se entrevistó por vía telefónica al participante seleccionado se le leyó el consentimiento informado. Si el paciente aceptaba verbalmente participar en el estudio, se le informó que el consentimiento informado escrito lo hallará en físico al día siguiente de la entrevista, en la farmacia del hospital junto a la hoja FUA (Ficha Única de Atención), la misma que el paciente debía firmar y poner su huella digital para que pueda recoger las medicinas indicadas. Junto a dicha ficha FUA, el participante halló el consentimiento informado para su respectiva firma y huella digital. Con la autorización de la jefa de la Unidad Funcional de Telesalud y Telemedicina se entregaron a las teleoperadoras los 195 consentimientos informados para que lo anexasen a las fichas FUA. Una vez firmados dichos consentimientos, fueron recogidos por el personal de consulta externa del hospital y entregados a las teleoperadoras del servicio de “Centro de Atención Telefónica” y almacenados en dicha unidad para el recojo periódico por parte del investigador del trabajo de investigación. Luego de conseguir el consentimiento verbal y la aceptación del participante de firmar el consentimiento escrito al día siguiente, se procedió a interrogar al participante las siguientes preguntas por vía telefónica: edad cronológica, nivel educativo, tiempo de la enfermedad diabética, edad al diagnóstico de diabetes mellitus, historia familiar de nefropatía diabética, medicamentos que toma actualmente y antecedente de tabaquismo. Luego se revisó la historia electrónica del participante y cuando sus análisis no estuvieron actualizados en los últimos 3 meses, se le indicó los siguientes análisis de

laboratorio, los mismos que se realizaron al día siguiente de la tele consulta: glucemia basal, hemoglobina glucosilada, depuración de creatinina, proteinuria de 24 horas, perfil lipídico, ácido úrico en sangre, hemoglobina y hemograma. El costo de dichos análisis lo cubre el Seguro Integral de Salud (SIS). Los resultados de dichos análisis son enviados a la historia clínica electrónica del paciente en un lapso estimado de 7 días, los mismos que fueron evaluados por el investigador en una nueva consulta programada una semana después para información y educación del participante, para posible modificación y/o agregación de su tratamiento médico y para el respectivo llenado de los datos relevantes en una base de datos.

Si el paciente seleccionado no pudo incorporarse al muestreo sistemático o no deseaba participar en el estudio o tenía criterios de exclusión, se seleccionó al siguiente paciente según el orden de programación de citas.

Asumiendo que no todos los participantes poseen correo electrónico, se decidió, en coordinación con la jefa de la Unidad de Telesalud y Telemedicina y los ingenieros informáticos de dicha unidad, que el mejor método de lograr el consentimiento escrito fue adjuntar dicho documento a la ficha FUA del participante para su respectiva firma y huella digital.

La identificación de los participantes se realizó mediante un código numérico de 3 dígitos según el orden de la programación de citas elaborada por la Unidad Funcional de Telesalud y Telemedicina del Hospital Cayetano Heredia. En una base de datos, con el código mencionado, se consignó los siguientes datos: glucemia basal, hemoglobina glucosilada, depuración de creatinina, proteinuria de 24 horas, perfil lipídico, ácido úrico en sangre, hemoglobina y hemograma.

Ninguna persona, excepto el investigador principal, manejó la información obtenida en dicha base de datos.

Se adjunta al presente trabajo, copia escaneada de la constancia de aprobación del proyecto de investigación por el Comité Institucional de Ética en la Investigación de la UPCH, así como la copia de la constancia de aprobación del proyecto de investigación por el Comité Institucional de Ética en la Investigación del Hospital Cayetano y el consentimiento informado con el nombre, celular y correo electrónico de su presidente. No existe ningún conflicto de interés del investigador ni del asesor del presente trabajo

IX. RESULTADOS

1. Datos generales con las variables sociodemográficas, epidemiológicas y clínicas (Tablas No. 1 y 2 y Gráfico No. 1)

La edad promedio fue de 62.65 años, hubo predominio del sexo femenino (64.10%), la mayoría de los pacientes tuvieron nivel de escolaridad secundaria-superior (60.51%), sin embargo, un 39.49% tuvo nivel analfabeto-primaria; un 11.79% refirió tener un familiar de primer grado con nefropatía asociada a diabetes mellitus tipo 2. El 33.85% (IC 95% 27.14- 40.54) tuvo criterios de nefropatía diabética, el 28.21% (IC 95% 21.83-34.57) tuvo proteinuria masiva y el 71.79 % (IC 95% 64.25-79.32), microalbuminuria. La mediana de la tiempo de enfermedad diabética² fue de 11 años, el promedio de edad al diagnóstico de la diabetes fue de 50.72 años. El 45.13% de los pacientes tuvieron evaluación oftalmológica compatible con retinopatía no proliferativa; el 50.77 fueron portadores de hipertensión arterial en tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o con inhibidores del receptor de angiotensina II, el 15.38 % de los pacientes se encontraba en tratamiento con gabapentina por manifestaciones de neuropatía periférica, el 45% se hallaba recibiendo tratamiento con atorvastatina por dislipidemia y el 55.9% de los pacientes se encontraba en tratamiento con insulina sola o en combinación con metformina. La mediana del índice de masa corporal fue de 27.63 kg/m².

2. Datos generales con las variables bioquímicas y hematológicas (Tabla No. 3)

La mediana de la glucemia basal fue 156 mg/dl y de la hemoglobina A1c, 8.3%. Sólo las concentraciones de colesterol total y de LDL colesterol tuvieron

distribución normal, el promedio del primero fue 183.08 mg/dl y del segundo 99.40 mg/dl. Las medianas de HDL colesterol, triglicéridos y VLDL colesterol fueron 45 mg/dl, 160 mg/dl y 32 mg/dl, respectivamente. Las medianas de la proteinuria de 24 horas, de la Tasa de Filtración Glomerular estimada y del ácido úrico fueron 180 mg/24 horas, 96 ml/min/1.73 m² y 3.98 mg/dl, respectivamente. Las medianas de la hemoglobina, el conteo de neutrófilos y de linfocitos fueron 13.05 g/dl, 4.33 x10³/μL y 2.51 x 10³/μL, respectivamente.

3. Comparación de las variables continuas según presencia de nefropatía diabética (Tabla No. 4 y Gráficos Nos. 2 y 3)

La comparación estadística de las variables continuas según la presencia de nefropatía diabética demostró que los pacientes portadores de nefropatía diabética tuvieron con respecto a los pacientes sin nefropatía diabética menor edad al diagnóstico de la diabetes (48.48 vs 51.86 años, p=0.0191), mayor concentración de proteinuria de 24 horas (331 mg/24 horas vs 133 mg/24 horas, p=0.00005), mayor concentración de ácido úrico (4.16 mg/dl vs 3.92 mg/dl, p=0.00005), mayor conteo de neutrófilos (4.72 x 10³/μL vs 4.30 x 10³/μL, p=0.0001) menor conteo de linfocitos (2.40 x 10³/μL vs 2.57 x 10³/μL, p=0.0395) y mayor índice neutrófilo/linfocito (2.06 vs 1.74, p=0.0026). No se hallaron diferencias estadísticas significativas con respecto a la edad cronológica, el tiempo de enfermedad diabética², el índice de masa muscular y tampoco en las concentraciones séricas de la glucemia basal, la hemoglobina A1c, el colesterol total, el HDL colesterol, el LDL colesterol y los triglicéridos entre los pacientes con y sin nefropatía diabética.

4. Comparación de las variables sociodemográficas y epidemiológicas de naturaleza binaria según presencia de nefropatía diabética (Tabla No. 5)

La comparación de las variables sociodemográficas y epidemiológicas de naturaleza binaria según la presencia de nefropatía diabética demostró que los pacientes portadores de nefropatía diabética con respecto a los pacientes sin nefropatía diabética tuvieron mayor porcentaje de baja escolaridad (50.00% vs 34.11%, $p=0.032$), mayor porcentaje de antecedente de tabaquismo (19.70% vs 7.75%, $p=0.014$) y de antecedente familiar de nefropatía diabética (15.15% vs 6.20%, $p=0.041$). No se halló diferencia significativa en las proporciones de nefropatía diabética según edad cronológica (convertida en variable binaria según la mediana) ni según sexo.

5. Comparación de las variables clínicas de naturaleza binaria según presencia de nefropatía diabética (Tabla No. 6)

Los pacientes portadores de nefropatía diabética respecto a los que no tuvieron nefropatía diabética tuvieron mayor probabilidad de retinopatía (65.65% vs 34.88%, $p=0.0005$), requirieron en mayor proporción, tratamiento por hipertensión arterial (62.12% vs 44.96%, $p=0.023$), por neuropatía periférica (24.24% vs 10.85%, $p=0.014$), por dislipidemia con atorvastatina (63.64% vs 36.43%, $p=0.0005$) y en tratamiento con insulina (21.21% vs 11.63%, $p=0.015$). No se hallaron diferencias estadísticas significativas en relación con las siguientes variables convertidas en binarias: obesidad (≥ 30 kg/m² vs <30 kg/m²), non HDL (≥ 130 mg/dl vs <130 mg/dl), triglicéridos (≥ 150 mg/dl vs <150 mg/dl), LDL colesterol (≥ 70 mg/dl vs <70 mg/dl), HDL colesterol (<40 mg/dl [M] y <50 mg/dl

[F] vs ≥ 40 mg/dl [M] y ≥ 50 mg/dl [F]) y hemoglobina (< 13 g/dl [M] y < 12 mg/dl [F] vs ≥ 13 mg/dl [M] y ≥ 12 mg/dl [F]).

6. Comparación de la hemoglobina glucosilada según tratamiento recibido (Tabla No. 7)

Los pacientes que requirieron tratamiento con insulina sola con relación a los que fueron tratados con metformina sola o insulina más metformina tuvieron mayores promedios y desviación estándar (DE) de hemoglobina glucosilada A1c (9.41 ± 2.50 vs 7.81 ± 2.26 , $p=0.00005$). No se halló diferencia en los niveles de hemoglobina glucosilada A1c según tratamiento con gabapentina, atorvastatina ni con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o inhibidores del receptor de angiotensina II.

7. Análisis bivariado (Tabla No. 8)

Las variables que tuvieron un OR significativo en el análisis bivariado fueron: el tiempo de enfermedad diabética², el nivel de escolaridad, el antecedente de tabaquismo, el antecedente familiar de nefropatía diabética, la presencia de retinopatía, de hipertensión arterial, el tratamiento con Tratamiento con atorvastatina, el tratamiento con insulina, la presencia de anemia, el conteo de neutrófilos, de linfocitos. Los pacientes con una duración $\geq$ de 8 años de la DM2 tuvieron 3.63 veces mayor probabilidad de ND que los pacientes con $<$ de 8 años de enfermedad (OR=3.63, IC 95% 1.64-7.99, $p=0.001$). Los pacientes con nivel de escolaridad analfabeto-primaria tuvieron 1.93 veces mayor probabilidad de nefropatía diabética que los pacientes con escolaridad secundaria-superior

(OR=1.93, IC 95% 1.05-3.53, p=0.033). Por cada año al diagnóstico de diabetes, la probabilidad de nefropatía diabética disminuye en 1.04 (1/0.96) veces (OR=0.96, IC 95% 0.93-0.99, p=0.021). Los pacientes con antecedente de tabaquismo tuvieron 2.91 veces mayor probabilidad de nefropatía diabética que los pacientes sin antecedente de tabaquismo (OR=2.91, IC 95% 1.20-7.07, p=0.018), los pacientes con antecedente familiar de nefropatía diabética tuvieron 2.70 veces mayor probabilidad de nefropatía diabética que los pacientes sin dicho antecedente (OR=2.70, IC95% 1.01-7.21, p=0.047). Los pacientes con retinopatía tuvieron 3.48 veces mayor probabilidad de nefropatía diabética que los pacientes sin retinopatía (OR=3.48, IC95% 1.87-6.50, p=0.0005). Los pacientes que requirieron tratamiento con gabapentina, con antihipertensivos, con atorvastatina y con insulina tuvieron 2.62 (IC 95% 1.19-5.79, P=0.017), 2 (IC 95% 1.09-3.68, p=0.024), 3.05 (IC 95% 1.64-5.65, p=0.0005) y 3.08 (IC 95% 1.27-7.45, p=0.013) veces mayor probabilidad de nefropatía diabética que los pacientes que no requirieron dichos fármacos, respectivamente. Asimismo, los pacientes en tratamiento con insulina en combinación con metformina tuvieron 2.2 veces mayor probabilidad de nefropatía diabética que los pacientes en tratamiento con metformina sola (IC 95% 1.12-4.30, p=0.021). Los pacientes con concentraciones de hemoglobina compatibles con anemia tuvieron 4.54 veces mayor probabilidad de nefropatía diabética en relación con los que tuvieron concentraciones normales de hemoglobina (OR=4.54, IC 95% 2.06-10.00, P=0.0005). Por cada $10^3/\mu\text{L}$ del conteo de neutrófilos, la probabilidad de nefropatía diabética aumenta en 2.54 veces (OR=2.54, IC 95% 1.42-4.53, p=0.002) y por cada $10^3/\mu\text{L}$ del conteo de linfocitos, la probabilidad de nefropatía diabética disminuye en 1.96 (1/0.51) veces (OR=0.51, IC 95% 0.27-0.98, p=0.044).

Por cada unidad de incremento en el índice neutrófilo/linfocito, la probabilidad de nefropatía diabética aumenta en 2.75 veces (IC 95% 1.28-5.20, $p=0.009$). En el análisis bivariado no se demostró aumento de la probabilidad de nefropatía diabética por edad cronológica, por sexo, por índice de masa corporal, por hemoglobina glucosilada como variable binaria ni por las distintas fracciones de lípidos.

8. Análisis del efecto confusor y de modificación del efecto de las variables

(Tabla No. 9)

Las covariables que resultaron confusoras, pero no produjeron modificación del efecto fueron la edad cronológica (10.19% de cambio entre los OR, $X^2=2.87$, $p=0.0901$) y la edad al diagnóstico de la DM2 (13.08% de cambio entre los OR, $X^2=2.76$, $p=0.0965$). Las covariables que no fueron confusoras, pero sí produjeron modificación del efecto fueron la escolaridad (1.11% de cambio entre los OR, $X^2=4.14$, $p=0.0420$), el antecedente de tabaquismo (6.33% de cambio entre los OR, $X^2=6.13$, $p=0.0118$), la retinopatía (1.11% de cambio entre los OR, $X^2=15.20$, $p=0.0001$), el tratamiento antihipertensivo (3.12% de cambio entre los OR, $X^2=4.32$, $p=0.00376$) y el tratamiento con atorvastatina (9.00 % de cambio entre los OR, $X^2=10.88$, $p=0.0010$). Las covariables que produjeron efecto confusor y también produjeron modificación del efecto fueron el antecedente familiar de nefropatía diabética (34.44 % de cambio entre los OR, $X^2=4.76$, $p=0.0291$), el tratamiento de la DM2 (51.25 % de cambio entre los OR, $X^2=7.34$, $p=0.0067$), la anemia (16.72 % de cambio entre los OR, $X^2=11.50$, $p=0.0007$), el ácido úrico (15.60 % de cambio entre los OR, $X^2=11.81$, $p=0.0006$) y el índice neutrófilo

linfocito (15.60 % de cambio entre los OR, $X^2=11.81$, $p=0.0006$). Las covariables que no tuvieron efecto confusor ni produjeron modificación del efecto fueron el sexo, el índice de masa corporal, la glucemia basal, la hemoglobina A1c y las fracciones lipídicas.

9. Evaluación de multicolinealidad (Anexo 11)

La multicolinealidad se evaluó mediante el análisis del factor de inflación de la varianza (VIF) y de la tolerancia ($1/VIF$). Se considera multicolinealidad cuando el valor del VIF es mayor de 10% y/o el valor de la tolerancia es menor de 0.10. Ninguna de las variables de estudio demostró valores del VIF mayores de 10 o de la tolerancia menores de 0.10, aunque las variables colesterol (VIF=9.27), LDL-colesterol (VIF=7.29), edad cronológica (VIF=3.69) y edad al diagnóstico de diabetes mellitus (VIF=3.38) tuvieron valores elevados, pero no significativos de multicolinealidad.

10. Evaluación de linealidad de las variables continuas mediante la regresión de polinomios fraccionados (Gráficas N.º 4,5 y 6).

El comportamiento lineal de las variables continuas se analizó calculando el logaritmo natural de posibilidades (log [odds]) de nefropatía diabética con cada variable continua. Las únicas variables continuas que exhibieron linealidad fueron la edad al diagnóstico de DM2 (log (odds)=-0.0381822 x edad al diagnóstico de DM2, $p=0.021$), el ácido úrico (log (odds)=1.079647 x ácido úrico, $p=0.002$) y el índice neutrófilo/linfocito (log (odds)= 1.014483* índice neutrófilo-linfocito, $p=0.009$).

11. Modelo saturado con las variables biológicamente importantes, las variables confusoras y las que modifican el efecto de la variable dependiente con la variable de interés (tiempo de enfermedad diabética) (Tabla No. 10)

El modelo saturado fue construido con la variable independiente principal (tiempo de enfermedad diabética²), las variables biológicamente importantes (sexo, escolaridad y retinopatía), las variables confusoras de la asociación entre nefropatía diabética y tiempo de enfermedad diabética² seleccionadas por el porcentaje de cambio en los OR (edad cronológica, edad al diagnóstico de la DM2) y las variables que produjeron modificación del efecto mediante la prueba *Lrtest* (retinopatía, antecedente de tabaquismo, antecedente familiar de nefropatía diabética, tratamiento de la diabetes mellitus, tratamiento de la hipertensión arterial, tratamiento con gabapentina, tratamiento con atorvastatina, ácido úrico, anemia e índice neutrófilo linfocito). Fueron eliminadas las siguientes variables: índice de masa corporal, glucemia, hemoglobina glucosilada A1c y todas las fracciones lipídicas, por no ser confusoras ni modificadoras del efecto y por no demostrar linealidad en la regresión de polinomios fraccionales. Se aprecia que las variables con prueba de Wald significativa fueron: tratamiento de la DM2 ($Z=2.69$), tratamiento con gabapentina ($Z=1.99$), tratamiento con atorvastatina ($Z=2.73$) y ácido úrico ($Z=2.86$). Dichas variables fueron seleccionadas para la construcción del modelo principal.

12. Términos de interacción comparando el modelo con el término de interacción vs el modelo principal mediante la prueba *Likelihood-ratio test*

Las interacciones entre tiempo de enfermedad y retinopatía, así como retinopatía y tratamiento de la diabetes mellitus tuvieron valores marginales (Tabla No.11)

12. Modelo principal con las variables biológicamente importantes y las variables con prueba de Wald significativa en el modelo saturado (Tabla No. 12)

El modelo principal fue construido con la variable independiente principal (tiempo de enfermedad diabética²), las variables biológicamente importantes (sexo, escolaridad y retinopatía) y las variables con la prueba de Wald significativa (valor de $Z \geq |1.96|$) en el modelo saturado (tratamiento de la DM2, tratamiento con gabapentina, tratamiento con atorvastatina y ácido úrico). Tuvieron mayor probabilidad de nefropatía diabética, los pacientes con una duración de la enfermedad diabética mayor o igual a 8 años con respecto a los que tuvieron menos de 8 años (OR=2.94, IC95% 1.15-7.51), los pacientes con nivel de escolaridad analfabeto-primaria con relación a los que tuvieron nivel de escolaridad secundaria-superior (OR=2.53, IC95% 1.19-5.39), los que tuvieron retinopatía en relación a los que no tuvieron dicha complicación (OR=4.08, IC 95% 1.88-8.83), los pacientes tratados con insulina en relación a los tratados con metformina (OR=3.27, IC 95% 1.49-7.14), los que requirieron tratamiento con gabapentina en relación a los que no requirieron dicho tratamiento (OR=3.21, IC 95% 1.18-8.68), los que requirieron tratamiento con atorvastatina en relación a los que no requirieron dicho tratamiento (OR= 3.51, IC 95% 1.64-7.48) y por cada mg/dl de ácido úrico en suero, el probabilidad aumenta en 3.38 veces (OR=3.38, IC 95% 1.65-6.94). La prueba de bondad de ajuste del modelo proporciona un X^2 de Hosmer-Lemeshow de 4.44 (con

8 grados de libertad) con un valor predictivo del modelo principal de 0.8156. El sexo no fue predictivo de nefropatía diabética (OR=1.69, IC95% 0.75-3.79). Ninguno de los términos de interacción generados logró modificación del efecto en forma significativa (Tabla No. 11) por lo que no fueron incluidos en el modelo principal.

13. Prevalencia de nefropatía diabética

El 33.85% (IC 95% 27.14- 40.54) tuvo criterios de nefropatía diabética, el 28.21% (IC 95% 21.83-34.57) tuvo proteinuria masiva y el 71.79 % (IC 95% 64.25-79.32), microalbuminuria (Tabla No. 1)

14. Edad cronológica

No se encontró diferencia significativa ($p=0.2447$) en el promedio de edad cronológica y (DE) entre los pacientes con (61.5 ± 9.83) y sin nefropatía diabética (62.24 ± 9.93) (Tabla No. 4). No se halló diferencia significativa ($p=0.579$) en la prevalencia de nefropatía diabética en los mayores de 63 años (46.97%) con respecto a los menores de 63 años (53.03%) (Tabla No. 5). En el análisis de regresión bivariado, no hubo diferencia en el OR entre los pacientes $\geq$ a 63 años con respecto a los $<$ de 63 años (OR=0.84, IC 95% 0.46-1.51) (Tabla No. 8). La edad cronológica fue variable confusora de la asociación entre nefropatía y tiempo de enfermedad diabética, pero no produjo modificación del efecto (Tabla No. 9), no demostró linealidad en el log odds de ND y no tuvo la prueba de Wald significativa en el modelo saturado (Tabla No. 10) por lo que no fue incluida en el modelo final

15. Sexo

No hubo diferencia estadística en la proporción de nefropatía diabética según sexo, el 42.42% de los pacientes con nefropatía diabética fueron varones y el 57.50% fueron mujeres ($p=0.174$) (Tabla No. 5). En el análisis de regresión bivariado tampoco se halló diferencia estadística ($OR=1.52$, IC 95% 0.82-2.81) (Tabla No. 8). No se demostró que el sexo fuera covariable confusora ni modificadora del efecto (Tabla No. 9). En el modelo saturado tuvo una prueba de Wald no significativa (Tabla No. 10), pero fue incluida en el modelo principal por ser considerada como variable biológicamente importante. Luego de ajustar por las variables confusoras y modificadoras del efecto, no se halló que el sexo masculino tuviera mayor probabilidad de nefropatía diabética con respecto al sexo femenino ($OR=2.04$, IC 95% 0.94-4.45) aunque tuvo una significancia estadística marginal ($p=0.07$) (Tabla No. 12).

16. Escolaridad

El 50% de los pacientes con nefropatía diabética tuvieron nivel de escolaridad analfabeto-primaria mientras que sólo el 34.11% tuvieron ese nivel de escolaridad entre los pacientes sin nefropatía ($p=0.032$) (Tabla No. 5). La escolaridad no fue variable confusora de la asociación entre nefropatía diabética y tiempo de enfermedad diabética, pero sí demostró ser modificadora del efecto (Tabla No. 9). En el análisis de regresión bivariado los pacientes con nivel de escolaridad analfabeto-primaria tuvieron 1.93 veces mayor probabilidad de nefropatía diabética que los pacientes con nivel de escolaridad secundaria-superior

(OR=1.93, IC 95% 1.05-3.53) (Tabla No.8). Luego de ajustar por las variables confusoras, se demostró que los pacientes que tuvieron nivel de escolaridad analfabeto-primaria tuvieron 2.53 veces mayor probabilidad de nefropatía diabética que los pacientes con nivel de escolaridad secundaria-superior (OR=2.53, IC 95% 1.19-5.39) (Tabla No. 12)

17. Antecedente de tabaquismo

El 19.70 % de los pacientes con nefropatía diabética manifestaron haber fumado antes mientras que sólo el 7.75% de los pacientes sin nefropatía diabética refirió haber fumado anteriormente ($p=0.014$) (Tabla No. 5). En el análisis de regresión bivariado los pacientes con dicho antecedente tuvieron 2.91 veces mayor probabilidad de nefropatía diabética que los pacientes que no tuvieron el antecedente de haber fumado (OR=2.91, IC 95% 1.20-7.07) (Tabla No. 8). Haber sido fumador no fue variable confusora, pero sí produjo modificación del efecto de la asociación entre nefropatía diabética y tiempo de enfermedad diabética² (Tabla No. 9). La prueba de Wald en el modelo saturado para dicha variable no fue significativa (Tabla No. 10) por lo que no fue incluida en el modelo principal.

18. Antecedente familiar de nefropatía diabética

El 15.15% de los pacientes con nefropatía diabética manifestaron haber tenido al menos un familiar de primer grado con nefropatía diabética y sólo el 6.20% de los que no tuvieron nefropatía diabética manifestaron dicho antecedente familiar ($p=0.041$) (Tabla No. 5). En el análisis de regresión bivariado los pacientes con antecedente familiar de nefropatía diabética tuvieron 2.70 veces mayor

probabilidad de nefropatía diabética que los pacientes sin el mencionado antecedente (OR=2.70, IC 95% 1.01-7.21) (Tabla No. 8). El antecedente familiar de nefropatía diabética fue variable confusora y también modificadora del efecto de la asociación entre nefropatía diabética y tiempo de enfermedad diabética (Tabla No. 9). En el modelo saturado, dicha variable no tuvo la prueba de Wald significativa por lo que no fue incluida en el modelo principal (Tabla No. 10).

19. Tiempo de enfermedad (tiempo de enfermedad diabética)

No se halló diferencia significativa ($p=0.0957$) en el promedio de tiempo de enfermedad y (DE) entre los pacientes con (13.09 ± 6.12) y sin nefropatía diabética (11.51 ± 6.28) (Tabla No. 4). En el análisis de regresión bivariado, el tiempo de enfermedad tampoco resultó significativo (OR=1.03, IC 95% 0.99-1.08) (Tabla No. 8). La variable tiempo de enfermedad fue considerada como variable independiente principal o de interés y por tanto fue incluida en el modelo saturado y en el modelo principal. Luego de ajustar por las variables confusoras y modificadoras del efecto, los pacientes con un tiempo de enfermedad diabética $\geq$ a 8 años con respecto a los que tuvieron $<$ de 8 años tuvieron 2.94 veces mayor probabilidad de nefropatía (OR=2.94, IC 95% 1.15-7.51) (Tabla No. 12).

20. Edad al diagnóstico

Hubo diferencia significativa ($p=0.0191$) en el promedio de edad al diagnóstico de DM2 entre los pacientes con (48.48 ± 9.10) y sin nefropatía diabética (51.86 ± 9.63) (Tabla No. 4). En el análisis de regresión bivariado, por cada año de incremento en la edad al diagnóstico de la DM2, la probabilidad de ND disminuye

en 1.04 veces (OR=0.96, IC 95% 0.93-0.99)) (Tabla No. 8 y Gráfica No. 4). La edad al diagnóstico resultó ser confusora de la asociación entre ND y tiempo de enfermedad diabética, pero no produjo modificación del efecto (Tabla No.9), sí demostró linealidad en el análisis de log odds de ND (Gráfico No. 4). En el modelo saturado, la edad al diagnóstico no tuvo una prueba de Wald significativa (Tabla No. 10) por lo que no fue incluida en el modelo saturado ni en el modelo principal.

21. Retinopatía

El 65.15% de los pacientes con nefropatía diabética tuvieron retinopatía no proliferativa por examen especializado comparado con el 34.88% de los pacientes sin nefropatía diabética ($p=0.0005$) (Tabla No. 6). En el análisis de regresión bivariado los pacientes con retinopatía tuvieron 3.48 veces mayor probabilidad de nefropatía diabética que los pacientes sin retinopatía (OR=3.48, IC 95% 1.87-6.50) (Tabla No. 8). La retinopatía no fue variable confusora de la asociación entre nefropatía diabética y tiempo de enfermedad diabética², pero sí produjo modificación del efecto (Tabla No. 9). En el modelo saturado, la variable retinopatía tuvo la prueba de Wald significativa (Tabla No. 10). Fue incluida en el modelo principal, por ser variable biológicamente importante, por ser modificadora del efecto y por tener prueba de Wald significativa. Luego de ajustar por las variables confusoras y modificadoras del efecto, se demostró que los pacientes que tuvieron retinopatía tuvieron 4.08 veces mayor probabilidad de nefropatía diabética que los pacientes sin retinopatía (OR=4.08, IC 95% 1.88-8.83) (Tabla No. 12).

22. Tratamiento de la hipertensión arterial

El 62.12% de los pacientes con nefropatía diabética se encontraban en tratamiento por hipertensión arterial con inhibidores de la enzima convertidora o con inhibidores de del receptor de angiotensina II comparado con el 44.96% que no eran hipertensos y por lo tanto no recibían dichos fármacos ($p=0.023$) (Tabla No. 6). En el análisis de regresión bivariado los pacientes que requirieron tratamiento por hipertensión arterial tuvieron 2.00 veces mayor probabilidad de nefropatía diabética que los pacientes que no requirieron tratamiento ($OR=2.00$, IC 95% 1.09-3.68) (Tabla No. 8). La variable tratamiento de la hipertensión arterial fue confusora y modificadora del efecto de la asociación entre nefropatía diabética y tiempo de enfermedad diabética² (Tabla No. 9). En el modelo saturado, no tuvo prueba de Wald significativa (Tabla No. 10) por lo que no fue incluida en el modelo principal, por lo que se decidió seleccionar a la variable retinopatía para el modelo principal, por ser variable biológicamente importante, por ser confusora y por tener la prueba de Wald significativa.

23. Tratamiento con gabapentina

El 24.24 % de los pacientes con nefropatía diabética se encontraban en tratamiento con gabapentina por manifestaciones de neuropatía periférica mientras que sólo el 10.85% tuvieron dicho tratamiento entre los pacientes sin nefropatía ($p=0.014$) (Tabla No. 6). En el análisis de regresión bivariado los pacientes en tratamiento con gabapentina tuvieron 2.62 veces mayor probabilidad de nefropatía diabética que los pacientes que no recibieron gabapentina ($OR=2.62$, IC 95% 1.19-5.79) (Tabla No. 8). El tratamiento con gabapentina no fue variable confusora, pero sí modificadora del efecto de la asociación entre nefropatía diabética y tiempo de

enfermedad (Tabla No. 9). En el modelo saturado, la variable tratamiento con gabapentina tuvo la prueba de Wald significativa (Tabla No. 10) por lo que fue incluida en el modelo principal. Luego de ajustar por las variables confusoras y por las otras covariables modificadoras del efecto, se demostró que los pacientes que se encontraban recibiendo gabapentina tuvieron 3.21 veces mayor probabilidad de nefropatía diabética que los pacientes que no se encontraban recibiendo dicho fármaco (OR=3.21, IC 95% 1.18-8.68) (Tabla No. 12).

24. Tratamiento con Tratamiento con atorvastatina

El 63.64 % de los pacientes con nefropatía diabética se encontraban en tratamiento con Tratamiento con atorvastatina comparado con el 36.43% de los pacientes sin nefropatía diabética. ($p=0.0005$) (Tabla No. 6). En el análisis de regresión bivariado los pacientes en tratamiento con tratamiento con atorvastatina tuvieron 3.05 veces mayor probabilidad de nefropatía diabética que los pacientes que no recibía dicho fármaco (OR=3.05 IC 95% 1.64-5.65) (Tabla No. 8). El tratamiento con atorvastatina no fue variable confusora, pero sí produjo modificación del efecto de la asociación entre nefropatía diabética y tiempo de enfermedad diabética (Tabla No. 9). En el modelo saturado, la variable tratamiento con atorvastatina tuvo la prueba de Wald significativa (Tabla No. 10) por lo que fue incluida en el modelo principal. Luego de ajustar por las variables confusoras y modificadoras del efecto, se demostró que los pacientes que se encontraban recibiendo tratamiento con atorvastatina tuvieron 3.21 veces mayor probabilidad de nefropatía diabética que los pacientes que no se encontraban recibiendo dicho fármaco (OR=3.21, IC 95% 1.18-8.68) (Tabla No. 12)

25. Tratamiento de la diabetes

Los pacientes con nefropatía diabética se encontraban en tratamiento con insulina sola en el 21.21%, con metformina sola en el 30.30% y con la combinación de insulina y metformina en el 48.48%, mientras que los pacientes sin nefropatía diabética se encontraban en tratamiento con insulina sola en el 11.63%, con metformina sola en el 51.16 % y con la combinación de insulina y metformina en el 37.21% ($p=0.015$) (Tabla No. 6). La variable tratamiento de la diabetes fue convertida en variable binaria con las categorías de tratamiento con insulina y con metformina. El promedio porcentual y (DE) de hemoglobina glucosilada fue significativamente mayor entre los pacientes en tratamiento con insulina que entre los pacientes en tratamiento con metformina (9.41 ± 2.50 vs 7.81 ± 2.26 , $p=0.00005$) (Tabla No. 7) indicando que los pacientes en tratamiento con insulina sola o combinada con metformina tuvieron peor control metabólico que los pacientes en tratamiento con metformina sola. Para el análisis bivariado la variable tratamiento de la diabetes mellitus fue analizada como variable indicadora o ficticia (*dummy*) en 3 categorías: insulina sola, insulina + metformina y metformina sola. Los pacientes que se encontraban en tratamiento con insulina sola con respecto a los que recibían metformina sola tuvieron 3.08 veces mayor probabilidad de nefropatía diabética (OR 3.08, IC95% 1.27-7.45) y los pacientes en tratamiento con insulina + metformina con respecto a los tratados con metformina sola tuvieron 2.20 veces mayor probabilidad de nefropatía (OR=2.20, IC95% 1.12-4.30) (Tabla No. 8). El tratamiento de la diabetes mellitus fue variable confusora y también modificadora del efecto de la asociación entre nefropatía diabética y tiempo de enfermedad diabética² (Tabla No. 9). En el modelo saturado la variable tratamiento de la DM2

ingresó como variable binaria con 2 categorías: insulina sola o combinada con metformina vs metformina sola, siendo la prueba de Wald significativa (Tabla No. 10). Para el modelo principal se seleccionó a la variable tratamiento de la DM2 en lugar de la variable continua hemoglobina glucosilada A1c porque dicha variable en el presente estudio no fue variable predictora de nefropatía diabética en el análisis bivariado, no demostró linealidad en el análisis de log odds de ND y tampoco fue variable confusora ni modificadora del efecto de la asociación entre nefropatía diabética y tiempo de enfermedad diabética². Luego de controlar por las variables confusoras y modificadoras del efecto, los pacientes en tratamiento con insulina sola o combinada con metformina tuvieron 3.27 veces mayor probabilidad de nefropatía diabética que los pacientes en tratamiento con metformina sola (OR=3.27, IC 95% 1.49-7.14) (Tabla No. 12)

26. Obesidad

No se halló diferencia significativa ($p=0.6215$) en el promedio de índice de masa corporal y (DE) entre los pacientes con (28.38 ± 5.50) y sin nefropatía diabética (28.01 ± 4.71) (Tabla No. 3). Luego de convertir la variable índice de masa corporal en dicotómica (≥ 30 kg/m² y <30 kg/m²) la prevalencia de obesidad entre los pacientes con nefropatía diabética (27.27%) y sin nefropatía diabética (29.46%) no fue estadísticamente significativa ($p=0.750$) (Tabla No. 6). En el análisis de regresión bivariado, la variable obesidad tampoco resultó significativa (OR=0.89, IC 95% 0.46-1.73) (Tabla No. 8). La variable obesidad no resultó confusora ni modificadora del efecto de la asociación entre nefropatía diabética y tiempo de

enfermedad diabética² (Tabla No. 9) y por ello no fue incluida en el modelo saturado ni en el modelo principal

27. Glucemia y hemoglobina glucosilada A1c

No se halló diferencia significativa ($p=0.6572$) en el promedio de glucemia basal y (DE) entre los pacientes con (180.62 ± 85.78) y sin nefropatía diabética (175.31 ± 76.25) (Tabla No. 4). En el análisis de regresión bivariado, la glucemia tampoco resultó significativa (OR=1.00, IC 95% 0.99-1.00) (Tabla No. 8). La variable glucemia basal no resultó ser confusora ni modificadora del efecto de la asociación entre nefropatía diabética y el tiempo de enfermedad diabética² (Tabla No. 9) y tampoco tuvo comportamiento lineal en el análisis de log odds de ND por lo que no fue incluida en el modelo saturado ni en el modelo final. Con respecto a la hemoglobina glucosilada A1c no hubo diferencia significativa ($p=0.0191$) en el promedio de hemoglobina glucosilada (%) y (DE) entre los pacientes con (9.06 ± 2.55) y sin nefropatía diabética (8.52 ± 9.63) (Tabla No. 4). En el análisis de regresión bivariado, la hemoglobina glucosilada como variable binaria (≥ 7 vs $< 7\%$) no fue predictora de nefropatía diabética (OR=1.47, IC 95% 0.77-2.83) (Tabla No. 8), no fue variable confusora ni modificadora de la asociación entre nefropatía y tiempo de enfermedad diabética² (Tabla No. 9) y tampoco demostró linealidad en el log odds de ND. Por tanto, no fue incluida en el modelo saturado ni en el modelo final.

28. Perfil lipídico

No se hallaron diferencias en los promedios de las fracciones lipídicas (colesterol total, HDL colesterol, LDL colesterol, triglicéridos y VLDL colesterol) (Tabla No. 4) ni en el porcentaje de las fracciones lipídicas convertidas en variables binarias según la presencia de nefropatía diabética (Tabla No. 6) y tampoco en el análisis de regresión bivariado para cada fracción lipídica como variable binaria (Tabla No. 8). Ninguna de las variables binarias de las fracciones lipídicas demostró ser confusora ni modificadora de la asociación entre nefropatía diabética y tiempo de enfermedad diabética² (Tabla No. 9), por lo que no fueron incluidas en el modelo saturado ni en el modelo principal.

29. Ácido úrico

La mediana y el rango inter-cuartil (RIC) de ácido úrico de los pacientes con nefropatía diabética (M=4.16 [RIC=0.58]) fue significativamente mayor ($p=0.00005$) que la mediana de los pacientes sin nefropatía diabética (M=3.92 [RIC=0.14]) (Tabla No. 4). En el análisis de regresión bivariado, el ácido úrico también resultó significativo (OR=2.94, IC 95% 1.49-5.78) (Tabla No. 8). La variable ácido úrico demostró ser confusora y modificadora del efecto de la asociación de nefropatía diabética y tiempo de enfermedad diabética² (Tabla No. 9), demostró linealidad en el análisis de log odds de ND (Gráfica No. 5) y tuvo la prueba de Wald significativa en el modelo saturado (Tabla No. 10) por lo que fue incluida en el modelo final. Luego de ajustar por las variables otras variables confusoras y modificadoras del efecto, por cada mg/dl por encima de 4.16 mg/dl de

ácido úrico la probabilidad de nefropatía diabética aumenta en 3.38 veces (OR=3.38, IC 95% 1.65-6.94) (Tabla No. 12).

30. Anemia

La proporción de anemia en los pacientes con nefropatía diabética (31.82%) fue significativamente mayor ($p=0.0005$) que en los pacientes sin nefropatía diabética (9.30%) (Tabla No. 6). En el análisis de regresión bivariado los pacientes con anemia tuvieron 4.54 veces mayor probabilidad de nefropatía diabética que los pacientes sin anemia (OR=4.54, IC 95% 2.06-10.00) (Tabla No. 8). La variable binaria anemia demostró ser confusora y modificadora del efecto de la asociación entre nefropatía diabética y tiempo de enfermedad diabética² (Tabla No. 9). Sin embargo, la prueba de Wald para la variable anemia en el modelo saturado (Tabla No. 10) no fue significativa por lo que no fue incluida en el modelo principal.

31. Índice neutrófilo/linfocito

El promedio y (DE) del índice neutrófilo/linfocito en los pacientes con nefropatía diabética (2.06 ± 0.65) fue significativamente mayor ($p=0.0026$) que el promedio y (DE) de los pacientes sin nefropatía diabética (1.74 ± 0.71) (Tabla No. 4). En el análisis de regresión bivariado, el índice neutrófilo/linfocito resultó significativo indicando que por cada unidad de aumento del índice por encima del valor promedio de 2.06, la probabilidad de ND aumenta en 2.75 veces (OR=2.75, IC 95% 1.28-5.90) (Tabla No. 8). El índice neutrófilo linfocito/linfocito sí fue variable confusora y modificadora del efecto de la asociación entre nefropatía y tiempo de enfermedad diabética² (Tabla No. 9) por lo que fue incluido en el modelo

saturado. La prueba de Wald para el índice neutrófilo/linfocito no fue significativa en el modelo saturado (Tabla No. 10), por ello no fue incluido en el modelo princi

X. DISCUSIÓN

El presente estudio evaluó la presencia de nefropatía diabética en pacientes adultos portadores de DM2, usuarios del seguro integral de salud, de recursos económicos limitados, continuadores de la atención especializada y que por razones de la pandemia del SARS Cov2 se atendieron a través de la plataforma *Anydesk* en el programa de tele monitoreo de la Unidad de Telesalud y Telemedicina del Hospital Cayetano Heredia. La experiencia clínica del autor atendiendo pacientes diabéticos desde hace más de 40 años le ha permitido señalar que la enfermedad renal crónica es una complicación frecuente de la diabetes mellitus y que la identificación de los factores de probabilidad de dicha complicación puede ayudar a la toma de decisiones clínicas y a la implementación de estrategias de prevención, diagnóstico temprano y vigilancia rutinaria en los pacientes diabéticos con alto probabilidad de enfermedad renal crónica en el hospital.

La utilización de la telemedicina tuvo una influencia positiva en el presente estudio porque permitió un mayor control y una mejor comunicación con los pacientes, logró un sistema de registro electrónico de datos biométricos de acceso al investigador con el debido consentimiento de los pacientes. Consideramos que la telemedicina brindó a los pacientes de estudio una mayor autonomía, promovió mayor autocontrol y nivel de adherencia al tratamiento. Sin embargo, no se pudo estudiar más pacientes por las limitaciones impuestas por la Oficina de Estadística e Informática del hospital que restringió el acceso sólo a los pacientes programados.

Se debe mencionar que los diabéticos del presente estudio correspondieron a una población muy seleccionada de usuarios del servicio de endocrinología y

algunos del servicio de nefrología del Hospital Cayetano Heredia. La mayoría fueron adultos mayores cuyo promedio de edad fue de 62.65 años y que por la pandemia no pudieron asistir a la consulta presencial. Hubo un predominio del sexo femenino y la mayoría (88%) fueron mayores de 50 años y por tanto se encontraban en posmenopausia, todos fueron usuarios del SIS, de bajos recursos económicos y sin educación diabetológica y sin control metabólico en el último año anterior al estudio.

Prevalencia de nefropatía diabética

El 33.85% (IC 95% 27.14- 40.54) tuvo criterios de nefropatía diabética, el 28.21% (IC 95% 21.83-34.57) tuvo proteinuria masiva y el 71.79 % (IC 95% 64.25-79.32), microalbuminuria. En el presente estudio, la tasa de prevalencia de nefropatía diabética fue menor que en Omán (42.5%),¹ Australia (36 a 55%)⁵ y México (61%)⁴ y mayor que en la India (19%),² Tailandia (24%)³ y Norteamérica (20-30%).⁵ La prevalencia de microalbuminuria y de albuminuria masiva del presente estudio fue mucho mayor que la reportada en un estudio de cohorte que incluyó a 24,000 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) realizada en 33 países que reportaron prevalencias globales: 39% de microalbuminuria y 14% de albuminuria masiva.⁷ La prevalencia de albuminuria masiva del presente estudio fue mucho menor que la reportada en los indios Pima en quienes se ha descrito 50% de albuminuria masiva a los 20 años del inicio de la enfermedad diabética.^{6,8} La disparidad en las prevalencias mencionadas puede tener explicación en los distintos diseños empleados en los estudios, la naturaleza de las poblaciones, los métodos de determinación de la albúmina, diferencias en la recolección de orina, la duración de la enfermedad diabética y en la frecuencia del tratamiento con inhibidores del

sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA). En el estudio presente las determinaciones de albúmina urinaria se realizaron en orina de 24 horas que puede limitar la precisión de las mediciones. La determinación de la excreción de albúmina en miligramos por gramo de creatinina urinaria en alícuota de orina casual según la ADA es la medición recomendada porque ofrece menor variación de los resultados.²⁸ La elevada prevalencia de ND, de microalbuminuria y albuminuria masiva observada en la presente investigación con respecto a otros estudios puede deberse a la población de estudio la misma que fue altamente seleccionada entre los pacientes diabéticos que se atendían en la Unidad Funcional de Telesalud y Telemedicina y que pertenecen al servicio de endocrinología del hospital. Es muy probable que, si se hubiera trabajado con una población general de diabéticos y no diabéticos, las prevalencias mencionadas habrían sido menores y similares a las reportadas en las grandes series.

Edad cronológica

El presente estudio concuerda con el estudio de Abdulhakeem *et al*¹ quienes tampoco hallaron asociación de la ND con la edad cronológica y le confirieron a la duración de la enfermedad mayor influencia que la edad cronológica sobre la ND.

En la presente investigación, el promedio de edad fue de 62.65 ± 9.90 , es decir, hubo un predominio de adultos mayores. Sin embargo, los estudios longitudinales y de cohorte sí hallaron asociación de la edad con la tasa de prevalencia y la tasa de incidencia de ND, señalando que a medida que avanza la edad cronológica, aumenta la probabilidad y la incidencia de ND. Posibles explicaciones de los resultados disímiles del presente estudio y los estudios longitudinales y de cohorte con

respecto a la edad cronológica pueden ser el diferente diseño empleado y la distinta distribución de las edades de los sujetos de estudio. Se ha descrito que la prevalencia de ND en los pacientes con DM2 es del 25% en los menores de 65 años y de 50% en los mayores de dicha edad.⁵ Se ha descrito también que la prevalencia de ND es de 8% en la quinta década, de 19% en la sexta década y de 35% en la séptima década.⁴³ En estudios de cohorte, la tasa de incidencia de ERT en pacientes con DM2, estimada en 100,000 años-persona también aumenta conforme se incrementa la edad cronológica siendo de 142, 274, 368 y 329 entre los menores de 45 años, 45-64 años, 65-74 años y mayores o iguales a 75 años, respectivamente. Se ha señalado que en los diabéticos más jóvenes predomina la microalbuminuria y en los mayores, la disminución de la TFG. Se ha asumido que dicho resultado puede ser por el uso sistemático de agentes hipoglucemiantes y de inhibidores del sistema SRAA.⁵ El efecto de la edad sobre la ND se ha explicado por la senescencia renal y por el curso asintomático de la enfermedad.⁴³

Los mecanismos que explican el proceso de envejecimiento sobre el riñón diabético están centrados en el aumento de los AGE, la presencia de hipertensión arterial, el estrés oxidativo y la inflamación. El aumento de los AGE produce daño de los podocitos, apoptosis de las células del mesangio, aumento de la expresión del factor de crecimiento transformante-Beta (TGF- β) que acelera fibrogénesis y el aumento del receptor de los productos finales de glicación avanzada (RAGE) que intensifican el estrés oxidativo, producen inflamación del retículo endoplásmico y aumentan la fibrosis tisular. La presencia de hipertensión arterial incrementa el SRAA, estimula el estrés oxidativo y produce disminución del número de receptores celulares (*down regulation*) de las sirtuinas y de la proteína

antienvejecimiento KLOTHO. La inflamación a su vez aumenta el ROS el mismo que incrementa la expresión de los marcadores inflamatorios como la PKC, proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK), NFκB, citoquinas y factores de crecimiento que contribuyen a acelerar la nefropatía diabética⁸⁴

Sexo

Los hallazgos de la presente investigación respecto del sexo como variable predictiva de nefropatía diabética guardan concordancia con otro estudio en el cual no se halló asociación significativa entre el sexo y la enfermedad renal terminal y tampoco con la disminución de la TFG-e según sexo en un grupo de 227 participantes con un promedio de enfermedad renal diabética de 6.5 años.⁸⁶ La prevalencia puntual de ND en el presente estudio fue de 57.58% en las mujeres y 42.42% en los varones. El 88% de las mujeres tuvieron más de 50 años y probablemente eran postmenopáusicas.

Una revisión reciente sobre la relación del sexo femenino con la ND con respecto al sexo masculino ha señalado las siguientes evidencias: mayor frecuencia de TFG-e disminuida (14.5% vs 6%) con un descenso promedio anual y (DE) de la TFG-e de $-3.5 \pm 2.7\%$ /año en mujeres y $-2.0 \pm 2.2\%$ /año⁸⁷, mayor frecuencia de hiperfiltración y de hiperperfusión renal con resistencia de las arteriolas eferentes y menor flujo plasmático renal.^{89,90} Se ha demostrado mayor tasa de prevalencia de ND, mayor progresión de la misma, mayor tasa de incidencia, riesgo relativo ligeramente mayor (RR 3.34 vs 2.84), mayor sobrevida por ND y patrón fenotípico de hipofunción glomerular.¹²² Se ha descrito igualmente que la variante 5-leucina del gen CNDP1 tiene en las mujeres un efecto protector de ND, mientras que la

variante rs12604675-A del gen CNDP1 tiene mayor susceptibilidad de proteinuria masiva en japonesas y el alelo del gen ACE está asociado a la progresión de la ND.¹²² La ausencia de asociación significativa entre el sexo con la ND en el presente estudio podría explicarse porque la gran mayoría del grupo de mujeres (88%) se encontraban por encima de los 50 años, es decir, probablemente en la etapa de la posmenopausia. Al respecto, se ha descrito que las mujeres en posmenopausia tienen un riesgo similar de ND que los varones.¹²²

Se ha señalado que las hormonas sexuales regulan los factores fisiopatológicos de la ND como la hemodinámica renal, el estrés oxidativo y la inflamación.⁸⁶ Se ha descrito que los estrógenos a través de los receptores ER- α y ER- β por acción genómica alteran la vía de las MAPK cinasas, inhiben la apoptosis e inflamación, aumentan la actividad de la sintasa NO produciendo vasodilatación, disminuyen la glomeruloesclerosis y la fibrosis tubulointersticial. Por otro lado, los estrógenos a través del receptor de estrógenos acoplado a la proteína G (GPER) se ha demostrado que incrementa la filtración glomerular, disminuye la hipertrofia renal, disminuye la proteinuria y la expansión mesangial.¹²² En modelos animales con nefropatía diabética, los estrógenos atenúan el daño glomerular y tubulointersticial.⁸⁶ La progesterona tiene receptores en el túbulo contorneado distal y se ha demostrado que disminuye la isquemia tubular, la glomeruloesclerosis y la generación de factores pro fibróticos y angiogénicos. La terapia de reemplazo hormonal (TRH) en mujeres posmenopáusicas ha demostrado tener los siguientes efectos benéficos en la función renal: menor expresión del TGF- β , de la angiotensina I (ATI) y de la endotelina, menor producción de colágeno I y IV, disminución de la apoptosis, aumento de la actividad de la sintasa NO a nivel

glomerular, aumento de la permeabilidad vascular, aumento de la TFG, incremento del efecto inmunomodulador de la vitamina D a nivel glomerular y tubular, aumento de la sensibilidad tisular de la insulina, disminución de la albuminuria, disminución de la progresión de la excreción urinaria de albúmina (raloxifeno) y de modulación de la fibrosis túbulo intersticial y de la glomeruloesclerosis.¹²²

Con respecto a los varones, se han descrito las siguientes características diferenciales respecto a las mujeres: mayor prevalencia de microalbuminuria y albuminuria masiva (29% vs 18%), menor tasa de prevalencia de ND, mayor progresión a ERT y patrón fenotípico albuminúrico.¹²² Se ha descrito asociación del loci de los genes GABRR1 y rs9942471 con ND en varones europeos diabéticos y la hiperuricemia como factor de riesgo de ND sólo en varones.¹²² Los modelos animales han demostrado que las ratas macho tienen con respecto a las ratas hembra mayores niveles de angiotensina y renina, mayor expresión endotelial de sintasa de óxido nítrico a nivel glomerular en un intento por proveer mayor cantidad de óxido nítrico y vasodilatación.⁹¹

Escolaridad

Los resultados del presente estudio respecto a la asociación de la escolaridad con la ND guardan concordancia con el estudio de Abdulhakem¹ en Omán que describió que los pacientes analfabetos tuvieron 2.7 veces (en el análisis bivariado) y 6.9 veces (en el análisis multivariado) mayor probabilidad de ND que los diabéticos con mayor escolaridad. Se ha descrito que la albuminuria y la TFG disminuida es más frecuente en personas con nivel socio económico bajo luego de controlar por factores étnicos y clínicos. La tasa de incidencia de ERT es 4.5 veces

mayor en poblaciones que se encuentran con más del 25% por debajo de la línea de pobreza comparadas con aquellas que se encuentran con menos del 5% debajo de dicha línea.⁵⁶ Como se señaló anteriormente, los pacientes de la Unidad de Telemedicina y tele monitoreo del hospital tienen escasos recursos económicos y todos son usuarios del Seguro Integral de Salud (SIS). En nuestro estudio, una proporción importante (39.49%) de los participantes tuvieron nivel de escolaridad primaria o analfabeto. La asociación entre la baja escolaridad y la probabilidad de ND se puede explicar por el menor uso de los servicios hospitalarios, la poca adherencia a los esquemas de tratamiento, la poca importancia que los pacientes iletrados dan al autocontrol y a la escasa educación diabetológica con relación a las complicaciones propias de la DM.

Antecedente de tabaquismo

Los resultados del análisis bivariado del presente estudio guardan concordancia con otros estudios que han señalado asociación entre el hábito de fumar y la probabilidad de ND. El tabaquismo está asociado a albuminuria y deterioro de la TFG tanto en pacientes con DM1 y DM2.⁵¹ Un estudio de metaanálisis que incluyó a 9 cohortes y más de 200,000 pacientes demostró una asociación discreta entre tabaquismo y ND luego de controlar por diversas variables confusoras.⁶¹ Otro estudio demostró que, en comparación con los no fumadores, los fumadores continuos tuvieron 2 veces mayor probabilidad de ND. No se encontró diferencia entre los no fumadores y los exfumadores.⁶² Se ha descrito que el tabaco produce glomeruloesclerosis nodular y aumento de las vías patogénicas que

produce la ND como son la disfunción endotelial, el estrés oxidativo y la inflamación tisular.⁶²

Antecedente familiar de nefropatía diabética

En el presente estudio, el 45.64% de los pacientes refirió tener un familiar de primer grado con ND, un porcentaje bastante alto que merece ser considerado para futuras investigaciones. El resultado del análisis bivariado (OR=2.70) del presente estudio guarda concordancia con el estudio de Tziomalos et al⁵⁰ que demostró que los hermanos de pacientes con ND tienen cinco veces mayor probabilidad de esa condición. Aun cuando en el presente estudio no fue posible determinar la etnia o ascendencia de los participantes por razones inherentes a la tele monitoreo, Kruzel-Dávila⁴⁵ ha señalado que la ascendencia africana es una probabilidad para glomeruloesclerosis focal y segmentaria y para enfermedad renal crónica en familiares portadores de ND y que se explica parcialmente por las variantes del cromosoma 22q descritas en el gen de la apolipoproteína L1 (APOL1). Las variantes de APOL1 aparecen con una alta frecuencia alélica en poblaciones de ascendencia africana occidental como resultado de una aparente selección adaptativa.⁴⁵ Se ha descrito también la asociación entre la presencia del gen ELMO1 y la TFG disminuida en pacientes diabéticos con familiares de primer grado portadores de ND.⁵⁰ Estudios de epigenética han descrito la relación entre la progresión de la ND con la presencia de polimorfismos del gen de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), del receptor de la angiotensina II, de la aldosa reductasa y de la proteína cinasa C (PKC) en familiares de pacientes con ND.⁵¹ Se ha descrito además la asociación con varios loci del genoma con ND tanto en pacientes con DM1 y DM2 y recientemente se ha construido un modelo predictivo

estadístico basado en el genoma que calcula la probabilidad genética de ND.⁵¹ Este modelo de predicción permite confirmar la importancia del puntaje de probabilidad genética (*Genetic Risk Score*) combinado con los factores clínicos en la predicción e identificación de las personas de alto probabilidad de ND para una intervención médica oportuna. Merece considerar estas evidencias para realizar estudios genéticos y epigenéticos en la población peruana, especialmente en pacientes diabéticos con ascendencia africana.

Tiempo de enfermedad diabética

Los resultados del análisis bivariado y multivariado del presente estudio guardan concordancia con otros estudios que han demostrado que el tiempo de enfermedad diabética constituye predictor de ND. Hung et al⁶⁰ en un estudio de cohorte con una mediana de seguimiento de 2.9 años luego de aplicar el modelo ajustado de probabilidades proporcionales de Cox, halló que los pacientes con más de 8 años de tiempo de enfermedad diabética con respecto a los que tuvieron menos de 8 años de enfermedad tuvieron mayor probabilidad de ERT (HR=1.54, IC 95% 0.99-2.38). Liang et al⁹² demostraron que la duración de la diabetes fue el más fuerte predictor de ND en el análisis multivariado, y que la duración mayor de 8 años fue el punto de corte óptimo para predecir ND. Sin embargo, Mazzucco et al⁹³ no encontraron diferencia en la duración de la diabetes entre nefropatía diabética y no diabética. Considerando que la enfermedad diabética se desarrolla varios años antes del diagnóstico, la duración conocida de la diabetes podría no ser un predictor preciso principalmente en los pacientes con bajo nivel de escolaridad. Se ha descrito que mientras mayor es el tiempo de la enfermedad diabética hay mayor exposición

del medio interno a la hiperglicemia persistente que es el sustrato fisiopatológico principal de la ND.^{60,92}

Edad al diagnóstico

El análisis bivariado del presente estudio demostró que por cada año de incremento en la edad al diagnóstico de la DM2, la probabilidad de tener ND disminuye en 4% guardando concordancia con el meta-análisis realizado por Nanayakkara *et al*⁹⁴ realizado en 1'325, 493 participantes correspondiente a 26 artículos de 30 países, hallando que por cada año de incremento en la edad al diagnóstico de la diabetes hubo 6% de disminución en el probabilidad de nefropatía diabética (OR=0.94 [IC 95% 0.92-096]) sugiriendo como posibles explicaciones, el mayor tiempo de exposición a los efectos adversos del medio interno, por la presencia de un fenotipo metabólico agresivo con rápida disminución de la función de las células beta y por aumento en la resistencia a la insulina comparado con los diabéticos que iniciaron su enfermedad a una edad mayor. Se postula además, que los diabéticos jóvenes suelen tener menor control metabólico, menor adherencia al tratamiento y al autocontrol que los pacientes con diagnóstico a edades mayores. A ello se suma la ausencia de guías clínicas de manejo de la diabetes a edad temprana.⁹⁴

Retinopatía

Los resultados del análisis bivariado y multivariado del presente estudio concuerdan con los resultados de la profusa literatura que asocia la RD con la ND. Un estudio reciente mostró una fuerte correlación entre la gravedad de la nefropatía

diabética y la retinopatía y que la lesión renal precede al daño retiniano en pacientes con DM2.⁹⁵ En pacientes con DM1 la RD suele preceder a la ND y la ausencia de RD disminuye el probabilidad de progresión de micro a albuminuria masiva y de ERT.⁵⁹ En pacientes con DM2, la RD casi siempre está presente al momento del diagnóstico y se asocia con una mayor incidencia de albuminuria.⁵⁹ En el estudio de cohorte realizado por Hung et al, los pacientes con RD tuvieron en el análisis multivariado 1.66 veces mayor probabilidad de ND que los pacientes sin evidencia de RD (HR 1.66, IC 95% 1.05-2.61) y también mayor probabilidad de progresión rápida de la enfermedad renal.⁶⁰ En el mismo estudio se demostró que los pacientes con fotocoagulación pan retiniana de sexo femenino y los que tuvieron menores niveles de HbA1c tuvieron un efecto protector de ND. En otro estudio realizado en 1330 pacientes con DM2, la RD fue probabilidad independiente de progresión de la ND y de ERT.⁶¹ En el estudio transversal de Zhang et al⁹⁶ los pacientes con lesiones glomerulares (clase II b + III) y con un tiempo de enfermedad diabética mayor de 10 años tuvieron mayores probabilidades de RD al ajustar por proteinuria basal, hematuria, TFG-e y por la presencia de inflamación intersticial. En el estudio de cohorte descrito por Zhang et al⁹⁶, el análisis de probabilidades proporcionales demostró que la RD es un factor de probabilidad independiente para la progresión a ERT luego de ajustar por las variables clínicas y patológicas. A diferencia de la DM1, en la DM2 es difícil saber el inicio de la enfermedad diabética y al momento del diagnóstico el paciente puede tener tanto RD como ND. Los pacientes con ND suelen tener con respecto a los pacientes sin ND, mayor prevalencia de disminución de la agudeza visual (20-36%) y de hemorragia vítrea (40%) y se ha descrito que la RD es un marcador clínico de ND. Sin embargo, en un estudio de cohorte realizado

en 163 pacientes con retinopatía no proliferativa seguidos durante 17 años, luego de realizar análisis multivariado ajustado por edad y sexo no se halló que la RD estuviera asociada a un aumento en la probabilidad de ND.⁵⁹ Se ha señalado también que la RD está más asociada con nefropatía no diabética y un buen porcentaje de pacientes con RD un estudio de cohorte con 10 años de seguimiento no desarrolló albuminuria masiva. Se ha descrito igualmente, que la RD está asociada con una rápida disminución de la TFG-e en la población general y en la población de adultos mayores con o sin diabetes mellitus.⁶⁰ La asociación entre RD y ND depende del diseño de estudio. En estudios retrospectivos y transversales se ha descrito que la ND puede ocurrir en forma simultánea con la RD, pero en estudios de cohorte, la RD es un predictor independiente de progresión de la ND hacia la ERT.⁹⁶ Por lo señalado, se puede mencionar que la RD en el presente estudio por la naturaleza del diseño transversal, la variable RD ocurrió en forma simultánea con la ND y puede ser considerada una variable proxy de la ND. La alta asociación entre RD y ND encontrada en el presente estudio puede ser el resultado de un posible sesgo de selección ocasionado por el criterio de inclusión que consideró sólo a los pacientes que hubieran tenido evaluación oftalmológica en los últimos 3 meses lo que habría aumentado la probabilidad de detección y diagnóstico de RD. La explicación de dicha asociación radica en que ambas complicaciones microvasculares de la DM comparten los mismos mecanismos fisiopatológicos como la presencia de estrés oxidativo, la vía de la aldosa reductasa, la activación de la PKC, activación del complemento, activación del cúmulo de diferenciación-8 (CD8), de interleucina-6 (IL-6), de la proteína receptora tipo NOD 3 (NLRP3) y los AGE.⁹⁶

Tratamiento de la hipertensión arterial

El resultado del análisis bivariado del presente estudio ($OR=2$), guarda concordancia con el estudio de metaanálisis realizado por Wagnew et al⁹⁷ que incluyó 27 estudios de varios países del África Sub-Sahariana hallando que los diabéticos con hipertensión arterial tuvieron 1.67 veces mayor probabilidad de ND que los pacientes sin hipertensión arterial ($OR=1.67$, IC 95% 1.31-2.14). Se ha descrito también que presión arterial acelera la ND y su control enlentece la TFG.⁵⁰ Estos estudios sugieren un rol importante de la hipertensión arterial en la progresión de la ND. Se ha señalado que la ausencia de disminución circadiana de la presión arterial en DM1 y DM2 se ha asociado a mayor probabilidad de excreción urinaria de albúmina, de duplicación de la creatinina sérica, de ND en estadio III y de ERT sobre todo con niveles sostenidos de la presión arterial sistólica mayores de 140 mm Hg⁷³ y se han postulado como mecanismos fisiopatológicos que explican la asociación entre hipertensión arterial y ND, el estrés oxidativo, la activación del proceso inflamatorio y el aumento de la presión intraglomerular con posterior esclerosis glomerular.⁹⁷

Tratamiento con gabapentina

Luego de ajustar por las variables confusoras, se demostró que los pacientes que se encontraban recibiendo gabapentina tuvieron 3.21 veces mayor probabilidad de nefropatía diabética que los pacientes que no requirieron de dicho fármaco. Lingling et al⁹⁸ han demostrado importante correlación entre la excreción urinaria de albúmina, la velocidad de conducción nerviosa, la prueba de monofilamento de

Semmes-Weinstein y con el umbral de percepción Vibrátil. Se ha señalado que la cistatina C, un marcador específico de la función renal sería también un biomarcador de neuropatía periférica en pacientes con DM2.⁹⁸ Callaghan et al⁹⁹ mencionan que la neuropatía periférica es particularmente severa en los diabéticos con enfermedad renal crónica. Se señala que la neuropatía periférica es la complicación más frecuente de la DM, su tratamiento es difícil y los mecanismos fisiopatológicos que comparte con la ND no están esclarecidos totalmente y se postula como hipótesis el aumento del estrés oxidativo y del proceso inflamatorio.⁹⁹ En el presente estudio el 24.24 % de los pacientes con ND recibían gabapentina comparado con el 10.85 % de los pacientes sin ND. En la entrevista realizada a los pacientes, la mayoría manifestó como síntoma más relevante de la tele consulta la presencia de parestesias y dolor de los miembros inferiores que en algunos casos era tan severa que les producía dificultad para caminar. Todos ellos recibían gabapentina en dosis de 300 mg cada 8 horas. Por razones del estudio remoto, no se pudo realizar estudios de velocidad de conducción nerviosa, electromiografía, prueba de monofilamento de Semmes-Weinstein ni prueba de umbral de percepción de la vibración táctil que habrían brindado información relevante. Se ha asumido que el tratamiento con gabapentina sería un indicador de la presencia de neuropatía periférica sin poder descartar el posible sesgo de información del presente estudio. Por la naturaleza del diseño transversal, es posible que la variable tratamiento con gabapentina, como variable subrogada de neuropatía periférica también sea una variable proxy de ND.

Dislipidemia y tratamiento con atorvastatina

No se encontraron diferencias significativas en las distintas fracciones de lípidos ni entre las distintas dislipidemias entre los pacientes con y sin ND. Estos hallazgos se pueden explicar porque los pacientes se encontraban en tratamiento con atorvastatina. Los resultados del presente estudio, considerando al tratamiento con dicha estatina como variable subrogada de dislipidemia, guarda concordancia con la literatura extensa que demuestra asociación entre la dislipidemia y la probabilidad de ND. Se ha encontrado asociación entre la dislipidemia con microalbuminuria, con albuminuria masiva, con la duplicación de las concentraciones de creatinina sérica y con ERT. Estos indicadores de ND también están asociados con el aumento de Apo-B100, la disminución del HDL-colesterol, el aumento del LDL-colesterol, el aumento de partículas pequeñas de LDL-colesterol y con el aumento de triglicéridos.⁵⁰ Se ha señalado que la razón triglicéridos/HDL-colesterol es un indicador sustituto de las partículas pequeñas y densas de LDL-colesterol (LDL-sd) y que la sumatoria del aumento de triglicéridos (≥ 150 mg/dl) + HDL bajo (< 40 mg/dl [Hombres] y < 50 mg/dl [Mujeres]) + LDL-sd ≥ 3 mg/dl es un indicador de dislipidemia aterogénica.¹⁰⁰ En el presente estudio no se encontraron diferencias en los niveles de LDL ni en la proporción de dislipidemia aterogénica según presencia de ND. Se ha demostrado también que el fenofibrato evita la caída de la TFG en pacientes con DM2 con HDL-colesterol bajo y triglicéridos altos.⁵⁰ Por otro lado, las estatinas disminuyen la progresión de la albuminuria y enlentecen la variación anual de la TFG a razón de 0.2 ml/min/1.73 m² por año.⁷³ Se ha postulado que la dislipidemia produce a nivel renal, daño

vascular, mesangial y tubular. La hiperglucemia potencia el daño renal de la dislipidemia y la presencia de ND más dislipidemia tiene efecto sinérgico a nivel cardiovascular.¹⁰⁰

Obesidad

En el presente estudio, el porcentaje de obesidad ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) fue 28.72%, con grado I, el 23.08%, con grado II, sólo el 2.05% y con grado III, el 3.59%. En el análisis de regresión bivariado, la variable obesidad no fue predictiva de nefropatía diabética ($\text{OR}=0.89$, IC 95% 0.46-1.73). El estudio prospectivo ADVANCE halló que los *hazard ratio* (HR e IC 95%) ajustados en el análisis multivariado, en comparación con el peso normal, fueron: 0.91 (0.72-1.15) para el sobrepeso; 1.03 (0.77–1.37) para obesidad grado 1; 1.42 (0.98–2.07) para el grado 2; y 2.16 (1.34–3.48) para el tercer grado (p para la tendencia = 0,006). Cada unidad adicional de Índice de Masa Corporal (IMC) superior a 25 kg/m^2 aumentó la probabilidad de eventos renales mayores en un 4 %. Los autores de dicho estudio señalan que el valor alto del IMC constituye predictor independiente de eventos renales en pacientes con DM2 y que la pérdida de peso es una estrategia importante para lograr la nefro protección de los pacientes diabéticos.¹⁰¹ En el presente estudio hubieron pocos pacientes con obesidad grado II y III, lo que podría explicar la ausencia de asociación con la ND. Las personas obesas suelen desarrollar glomeruloesclerosis focal segmentaria (FSGS).⁵⁷ Alrededor del 40% de los obesos sin DM presentan cambios patológicos renales semejantes a la ND como expansión mesangial, engrosamiento de la membrana basal glomerular y glomeruloesclerosis nodular.⁵⁶ Tanto la glomerulopatía relacionada a la obesidad (ORG) como la ND

comparten características clínico-patológicas comunes como hiperfiltración glomerular, albuminuria progresiva, lesión podocitaria, FSGS, activación del SRAA y aumento de la presión capilar intraglomerular.⁵⁷ La obesidad visceral está más asociada con la ND que la obesidad global principalmente con la albuminuria progresiva más que con el deterioro de la TFG. Se ha descrito que la pérdida de peso en los pacientes obesos disminuye la excreción urinaria de albúmina y previene la disminución de la TFG. Las lesiones renales producidas por la obesidad visceral son mediadas por el aumento en la producción de citoquinas, disminución en la producción de adiponectina, disminución de la proteína cinasa activada por AMPc (AMPK), aumento del estrés oxidativo, por lesiones de los podocitos y por aumento del TNF- α , de la IL-6 y de la leptina.⁵⁸ En el presente estudio, se tomaron los valores de peso y talla que suelen colocar en los resultados de la depuración de creatinina y de la proteinuria. No fue posible por razones de tele monitoreo realizar las determinaciones del perímetro abdominal que habrían sido de gran utilidad para determinar la presencia de obesidad abdominal que se encuentra más asociada a la ND que la obesidad general.

Glucemia, Hemoglobina glucosilada A1c y tratamiento de la DM2

En la presente investigación, un porcentaje importante de pacientes se encontraban en tratamiento con insulina y representan el grupo de diabéticos con peor control metabólico expresado por los mayores niveles de la hemoglobina glucosilada con respecto a los pacientes tratados sólo con metformina. Como ya se señaló antes, la hiperglucemia como probabilidad de ND ha sido ampliamente estudiada. Se ha demostrado que el aumento de la glucemia está asociado con la

progresión reversible de la ND⁶⁴ y que la disminución de los niveles de la hemoglobina glucosilada revierte la hiperfiltración glomerular, la microalbuminuria, el estadio III de la TFG⁶⁴ y la ERT.⁶⁵ Asimismo, los pacientes que tuvieron un control glicémico intensivo (hemoglobina glucosilada de 7%) con respecto a los pacientes que recibieron terapia no intensiva (hemoglobina glucosilada de 7.9%) en 9 años de seguimiento, presentaron menor frecuencia de microalbuminuria y de albuminuria masiva.⁶⁵ La hiperglucemia y el inadecuado control metabólico es el mecanismo principal que desencadena los cambios hemodinámicos renales, la isquemia medular, la inflamación tisular y la activación renal del SRAA.^{41,42} que son característicos de la ND.

Ácido úrico

Los pacientes portadores de ND en la presente investigación tuvieron niveles más elevados de ácido úrico y los análisis de regresión demostraron asociación significativa de dicha variable bioquímica con la ND. Dichos resultados guardan concordancia con diversos estudios que demuestran asociación entre el aumento de ácido úrico y la probabilidad de ND. Miao et al en un estudio de cohorte halló que el ácido úrico elevado en 5 años de seguimiento disminuye la TFG⁷⁶ y aumenta la progresión de la ND en pacientes con DM1 y DM2.⁷⁸ Por cada desviación estándar de ácido úrico, el probabilidad de ND aumenta en 21%.⁷⁶ El estudio RENAAL por otro lado, demostró que la disminución sostenida de ácido úrico con antagonistas del receptor de angiotensina II (ARAI), disminuye el probabilidad de duplicación de las concentraciones séricas de creatinina y de ERT en pacientes con DM2 y proteinuria.⁷⁷ La probabilidad de progresión de la ND se

establece con niveles mayores de 6.3 mg/dl de ácido úrico⁷⁹ y el tratamiento con alopurinol enlentece la disminución de la TFG.⁷⁹ Se ha postulado que el aumento del ácido úrico altera la vía del NO, promueve la liberación de citoquinas proinflamatorias y activa el sistema SRAA.

Anemia

En el presente estudio se halló una elevada prevalencia de anemia en los pacientes con ND (31.8% vs 9.30 % en pacientes sin ND/ y una significativa asociación con ND. Una posible explicación de este hallazgo podría ser la diabetes mal controlada que tuvieron los pacientes producto de la pandemia que impidió un control más estricto. Por la naturaleza del diseño transversal del estudio, no es posible definir si la anemia es factor predictivo de ND o consecuencia de esta. Además, la anemia puede ser considerada como probabilidad y también como complicación de la ND. En los estudios de cohorte, la anemia demostró ser factor de probabilidad independiente para la progresión de la ND.¹⁰² La prevalencia de la anemia guarda relación con los estadios de la ND, siendo de 1% en el estadio 3, de 9% en el estadio 4 y entre 33 a 67% en el estadio 5.¹⁰² Se ha descrito que hasta un tercio de los pacientes con DM2 tienen anemia aún con TFG normal.¹⁰³ Se ha descrito también que la diabetes mellitus *per se* también es factor de probabilidad independiente de anemia¹⁰⁴ por diversos factores como la presencia de estrés oxidativo, senescencia renal, deficiencia de hierro, de folato y de vitamina B12, deformidad de los eritrocitos y resistencia de la eritropoyetina (Epo) por acumulación de los productos AGE, por efecto inflamatorio de las citoquinas que aumentan la ferritina sérica¹⁰⁴, por pérdida de la sensibilidad del sensor de oxígeno

para la producción de Epo por neuropatía autonómica, por pérdida de la estabilidad del factor inducible por hipoxia-1 (HIF-1) y por insuficiencia de la Epo por las especies reactivas de oxígeno (ROS).¹⁰² Se ha señalado que el tratamiento de la anemia en ND mejora la función renal cuando la hemoglobina se encuentra entre 10 a 11 g/dl, siendo el efecto renal menor cuando los valores de hemoglobina son mayores. Se ha descrito igualmente que los fármacos inhibidores del cotransportador sodio glucosa (SGLT2) además de mejorar el control metabólico en los pacientes diabéticos aumentan la eritropoyetina y las concentraciones de hemoglobina.¹⁰⁵

Índice neutrófilo/linfocito

En el presente estudio, los pacientes con ND tuvieron valores más altos del índice neutrófilo linfocito que los pacientes sin ND y una asociación significativa en el análisis bivariado. Se ha demostrado que el índice neutrófilo/linfocito, un indicador costo-efectivo de inflamación sistémica, está asociado al aumento en la excreción urinaria de albúmina independiente de la edad cronológica, la presencia de hipertensión arterial y dislipidemia y se asume que el mecanismo subyacente sería la disfunción endotelial por incremento de la adherencia de los neutrófilos a las células endoteliales.⁷⁹ Kothai et al⁷⁹ halló alta correlación positiva entre la EUA y el INL ($r=0.81$) y una débil correlación negativa con la TFG-e ($r=-0.214$) con un promedio del INL y (DE) de 3.7 ± 3.3 en ND. Huang et al¹⁰⁶ hallaron un promedio del INL y (DE) de 2.48 ± 0.50 en pacientes con ND y de 2.20 ± 0.62 en pacientes sin ND. Azikin et al¹⁰⁷ hallaron un promedio y (DE) similar al presente estudio entre pacientes con ND y sin ND (2.03 ± 0.68 vs 1.74 ± 0.54). Shiny et al¹⁰⁸ hallaron alta

correlación entre el INL con la resistencia a la insulina y con las complicaciones micro y macrovasculares de la DM. Kahraman et al¹⁰⁹ describieron aumento del INL tipo dosis-respuesta entre la normo albuminuria, la microalbuminuria y la albuminuria masiva y Okay et al¹¹⁰ describieron alta correlación entre el INL, la IL-6 y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

La inflamación sistémica y local juegan un rol importante en la fisiopatología de la ND, a través de los macrófagos, el NFκB, la vía JAK/STAT y las citoquinas inflamatorias.¹¹¹ Los macrófagos y los mastocitos infiltran el área tubulointersticial y liberan mediadores inflamatorios y enzimas proteolíticas. Se ha descrito que la magnitud de la infiltración por los macrófagos y el grado de desgranulación de los mastocitos se asocian a una disminución de la TFG-e.¹¹² El factor de transcripción NFκB, es activado por citoquinas y radicales de oxígeno y controla la expresión de los genes involucrados en la respuesta inmune e inflamatoria. Además, juega un rol activando el SRAA, los AGEs y el estrés oxidativo dependiente de la nicotinamida adenina dinucleótido (NADPH).^{113, 114}

Las diversas células renales pueden sintetizar citoquinas inflamatorias, cuyos niveles aumentan a medida que progresa la ND y la excreción urinaria de albúmina. Entre las principales citoquinas involucradas en el desarrollo de la ND se menciona a la IL-1, IL-6, IL-18 y al factor de necrosis tisular alfa (TNFα). La IL-1 estimula la producción de prostaglandina E (PGE) y fosfolipasa A2 alterando la hemodinámica intraglomerular y la permeabilidad endotelial vascular. La IL-6 favorece la infiltración tubulointersticial de neutrófilos, influye en la dinámica de la matriz extracelular, promueve la hipertrofia renal, el engrosamiento de la membrana basal glomerular y la hipertrofia podocitaria. La IL-18 estimula la

liberación de interferón gamma (IFNG), aumenta la expresión de moléculas de adhesión e induce la apoptosis de las células endoteliales. El TNF α a través de los receptores de superficie, receptor 1 del factor de necrosis tisular (TNF-R1) y el receptor 2 de dicho factor (TNF-R2) promueve la diferenciación de células inflamatorias, la citotoxicidad de las células renales activa la apoptosis, altera la hemodinámica glomerular, la permeabilidad endotelial y el estrés oxidativo. Se ha señalado que los receptores de superficie TNF-R1 y TNF-R2 son marcadores de pronóstico de la ND.¹¹⁵

Entre las quimiocinas se puede mencionar al MCP-1/CCL2 que juega un rol importante en la infiltración de los macrófagos a nivel tubulointersticial. Su expresión está inducida por la angiotensina II (AII) y reducida por los agentes bloqueadores del SRAA y está involucrada en el borramiento de los procesos podocitarios y en la denudación de la membrana basal glomerular guardando correlación con la excreción urinaria de albúmina.¹¹⁶

Entre las moléculas de adhesión involucradas en el proceso inflamatorio de la ND se puede mencionar a CAM-1, la molécula de adhesión endotelial selectiva y a la selectina-E. El CAM-1 aumenta en respuesta al TNF α , al NF κ B y su concentración aumenta en orina en relación con la progresión de la ND y a la ocurrencia de microalbuminuria y albuminuria masiva. La molécula de adhesión endotelial selectiva disminuye la permeabilidad glomerular y promueve la albuminuria. La selectina-E está relacionada igualmente con la excreción urinaria de albúmina y con la enfermedad cardiovascular.¹¹⁷ Se ha señalado *up regulation* de la vía JAK/STAT en células glomerulares en etapas tempranas de la ND y aumento de las isoformas de JAK y STAT asociadas a la progresión de la ND.^{118,119}

La oxidasa de la nicotinamida adenina dinucleótido (NADH) es una fuente importante de las especies reactivas de oxígeno (ROS) y se ha descrito que la hiperglicemia crónica, los factores de crecimiento y las citoquinas alteran a nivel celular el balance redox por aumento en la generación de ROS y por un insuficiente sistema antioxidante produciendo daño oxidativo de las principales macromoléculas biológicas como las proteínas, los lípidos y del ADN.¹²⁰

El avance de la fisiopatología inflamatoria de la ND ha permitido diseñar diversos fármacos que tienen utilidad en la terapia de la ND alterando las vías inflamatorias. Entre los principales fármacos se puede mencionar a la pentoxifilina, un inhibidor de la fosfodiesterasa derivada de la metilxantina que reduce las citoquinas proinflamatorias con efecto anti proteinúrico y nefroprotector. El emapticap pegol con actividad antagonista de MCP-1/CC2 que disminuye la excreción urinaria de albúmina en 29%, el CCX140-B como inhibidor del CCR2 que reduce la excreción urinaria de albúmina en 18% y el baricitinib, inhibidor del JAK que disminuye la excreción urinaria de albúmina en 41%.¹²¹

LIMITACIONES

El presente estudio tiene varias limitaciones: a) el diseño transversal no permite de manera definida determinar la asociación causal de los factores de probabilidad, pues tanto las variables independientes como la variable dependiente se midieron simultáneamente, b) la estimación del OR tiende a sobreestimar el efecto de los factores de probabilidad con respecto a la razón de prevalencias (RP). El análisis estadístico adecuado para un estudio transversal suele ser la regresión de Poisson con varianza robusta que suele dar estimadores menos sesgados de la

razón de prevalencias y evita el problema de convergencia de las variables aleatorias, c) la consulta virtual no permitió realizar el examen físico de los pacientes que habría sido importante para determinar con precisión diversas variables como las características étnicas, el perímetro abdominal, la presión arterial y la evaluación de la presencia de neuropatía periférica, d) las determinaciones bioquímicas se realizaron como parte de la indicación médica del investigador a los participantes pero no fueron realizadas necesariamente con el rigor que exige una investigación para determinar el coeficiente de variación inter e intra ensayo, e) la determinación de la albuminuria de 24 horas no es el procedimiento recomendado por la Asociación Americana de Diabetes (ADA) porque depende de la exactitud de la recolección de orina. Un mejor método para evaluar la albuminuria habría sido la determinación simultánea de la albúmina y la creatinina urinarias en muestras de orina matutina casual para estimar la excreción urinaria de albúmina, f) no se determinó la severidad de la nefropatía diabética, g) no se puede descartar el posible sesgo de información de parte de los participantes, principalmente de aquellos con nivel de escolaridad primario o analfabeto con respecto al tiempo de duración de la enfermedad diabética, h) no fue posible discriminar con precisión la presencia de nefropatía no diabética de la nefropatía diabética principalmente en pacientes obesos, i) La amplitud del intervalo de confianza depende en gran medida del tamaño de la muestra. Los estudios más grandes tienden a dar estimaciones más precisas de los efectos y, por lo tanto, tienen intervalos de confianza más estrechos que los estudios más pequeños. En el presente estudio, tanto en el análisis bivariado como en el multivariado, se observó una amplitud importante del intervalo de confianza para las siguientes variables

continuas: tiempo de enfermedad, hemoglobina, ácido úrico e índice neutrófilo/linfocito y para las siguientes variables dicotómicas: retinopatía, tratamiento con gabapentina, tratamiento con atorvastatina y tratamiento de la DM. Para las variables continuas mencionadas, la amplitud del intervalo puede explicarse por el grado de precisión de las mediciones individuales y por el tamaño de la muestra y para las variables dicotómicas, por el tamaño de la muestra, pero también por la magnitud de la probabilidad que pueden significar con respecto a la ND, j) la reducción de la población original por diversos factores de exclusión, puede disminuir la representatividad de la población diabética, la cual constituye uno de los supuestos de un diseño transversal.

FORTALEZAS

Entre las fortalezas de la presente investigación se puede mencionar:

1. La revisión prolija del marco teórico
2. El cumplimiento de los supuestos de la regresión logística
3. La estrategia del análisis multivariado
4. El alto valor predictivo del modelo multivariado
5. Los aspectos éticos del estudio

APORTES DE LA INVESTIGACIÓN

1. El hallazgo de la elevada frecuencia del antecedente familiar de ND y de la asociación significativa de este factor con la ND es una contribución importante para identificar en forma temprana a los pacientes con probabilidad de ND aplicando el puntaje de probabilidad genético y para

realizar estudios de investigación genética en población peruana de ascendencia africana mediante la determinación del gen de la apolipoproteína L1 (APOL1). Este hallazgo puede servir para implementar programas de diagnóstico precoz y preventivo aplicando el puntaje de probabilidad genético (*Genetic Risk Score*) combinado con los factores clínicos en la predicción e identificación de las personas de alto probabilidad de ND para una intervención médica oportuna y puede ser importante también para diseñar estudios genéticos y epigenéticos relacionados al gen de la apolipoproteína L1 (APOL1) en pacientes con ascendencia africana y el gen ELMO1 en pacientes con familiares de primer grado en la población peruana.

2. La elevada frecuencia de ND en mujeres postmenopáusicas plantea la posibilidad de indicar terapia de reemplazo hormonal en mujeres seleccionadas para incrementar la TFG y reducir la excreción urinaria de albúmina.
3. La importante asociación estadística encontrada entre las concentraciones de ácido úrico y la ND confiere al ácido úrico como un potencial predictor de ND, el mismo que debe incluirse en la evaluación rutinaria y periódica de los pacientes con ND para un eventual tratamiento con un agente uricosúrico, especialmente cuando las concentraciones son mayores de 6.3 mg/dl para retardar la disminución de la TFG-e.
4. La significativa asociación entre el índice neutrófilo/linfocito con la ND destaca la importancia de la inflamación en la fisiopatología de la ND y

plantea la posibilidad del uso de diversos fármacos que alteran las vías inflamatorias con efecto benéfico reduciendo la progresión de la ND.

5. La importancia de la detección temprana de la ND plantea la posibilidad del tratamiento oportuno con inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 (SGLT2) que han demostrado poseer efectos nefro protectores al normalizar la reabsorción de glucosa mejorada en el riñón diabético y prevenir la toxicidad de la glucosa a nivel tubular, la hiperfiltración glomerular, la inflamación y la fibrosis.

XI. CONCLUSIONES

1. El factor sociodemográfico asociado con nefropatía diabética fue el nivel de escolaridad analfabeto-primaria.
2. Los factores sociodemográficos asociados con nefropatía diabética fueron la edad al diagnóstico de la DM2, el antecedente familiar de nefropatía diabética y el antecedente de tabaquismo.
3. Los factores clínicos asociados con nefropatía diabética fueron el tiempo de enfermedad diabética mayor de 8 años, la retinopatía, el tratamiento con antihipertensivos, con atorvastatina, con gabapentina, con insulina, la anemia y el índice neutrófilo linfocito.
4. El factor bioquímico asociado a la nefropatía diabética fue la concentración sérica de ácido úrico.
5. No se halló asociación significativa del sexo con nefropatía diabética.
6. La plataforma de telemedicina ofrece la oportunidad para la investigación científica y para fortalecer la adherencia al tratamiento y al autocontrol de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

XII. RECOMENDACIONES

1. Realizar estudios con los nuevos marcadores de la función renal como la cistatina C, NGAL, KIM-1, angiotensinógeno, periostina y MCP-1 que guardan una estrecha relación con la progresión de la ND.
2. Realizar estudios genéticos que incluyan la determinación del gen de la apolipoproteína L1 (APOL1) y la aplicación del puntaje *Genetic Risk Score* principalmente en población afroperuana y en pacientes con antecedente familiar de ND
3. Implementar programas de diagnóstico precoz de ND principalmente en pacientes con diagnóstico de DM2 a edades tempranas para un adecuado tratamiento que reduzca la progresión de la ND a la enfermedad renal terminal.
4. Intensificar el programa de educación diabetológica principalmente en los pacientes con bajo nivel de escolaridad para aumentar la importancia del control metabólico y de la adherencia al tratamiento como medidas para prevenir el desarrollo de ND.
5. Recomendar al laboratorio del Hospital Cayetano Heredia, la medición rutinaria de la excreción urinaria de albúmina (mg de albúmina urinaria/g de creatinina urinaria) en alícuotas de orina matutina como medida específica para evaluar el daño renal.
6. Fomentar en los profesionales médicos la estimación de la Tasa de Filtración Glomerular estimada (TFG-e) según los parámetros internacionales basado en la creatinina sérica, la edad del paciente y su sexo como medida válida para medir la filtración glomerular mientras se implemente la medición de la Cistatina C.

XIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alrawahi AH, Rizvi SGA, Al-Riyami D, Al-Anqoodi Z. Prevalence and risk factors of diabetic nephropathy in omani type 2 diabetics in Al-dakhiliyah region. Oman Med J [Internet]. 2012 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021];27(3):212–216.
Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5001/omj.2012.48>
2. Mohan S, Kalia K, Mannari J. Diabetic nephropathy and associated risk factors for renal deterioration. Int J Diabetes Dev Ctries [Internet]. 2012 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021];32(1):52–59.
Disponible en: <https://ur.booksc.me/book/12877119/20f1ab>
3. Jitraknatee J, Ruengorn C, Nochaiwong S. Prevalence and risk factors of chronic kidney disease among type 2 diabetes patients: A cross-sectional study in primary care practice. Sci Rep [Internet]. 2020 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021];10(1):6205. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-63443-4>
4. Polanco-Flores NA, Rodriguez-Castellanos F. Resultados de un programa de detección temprana de nefropatía diabética. Med Int Mex [Internet]. 2019 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021];35(2):198–207.
Disponible en: <http://dx.doi.org/10.24245/mim.v35i2.2219>
5. Gheith O, Farouk N, Nampoory N, Halim MA, Al-Otaibi T. Diabetic kidney disease: world wide difference of prevalence and risk factors. J Nephropharmacol [Internet]. 2016 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021];5(1):49–56.
Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28197499>
6. Burrows NR, Li Y, Geiss LS. Incidence of treatment for end-stage renal disease among individuals with diabetes in the U.S. continues to decline. Diabetes Care [Internet]. 2010 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021];33(1):73–77.
Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2337/dc09-0343>

7. Solini A, Penno G, Bonora E, Fondelli C, Orsi E, Arosio M, et al. Diverging association of reduced glomerular filtration rate and albuminuria with coronary and noncoronary events in patients with type 2 diabetes: the renal insufficiency and cardiovascular events (RIACE) Italian multicenter study. *Diabetes Care* [Internet]. 2012 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021];35(1):143–149.
Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2337/dc11-1380>
8. Denic A, Glassock RJ, Rule AD. Structural and functional changes with the aging kidney. *Adv Chronic Kidney Dis* [Internet]. 2016 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021];23(1):19–28. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ackd.2015.08.004>
9. Al-Rubeaan K, Youssef AM, Subhani SN, Ahmad NA, Al-Sharqawi AH, Al-Mutlaq HM, et al. Diabetic nephropathy and its risk factors in a society with a type 2 diabetes epidemic: A Saudi national diabetes registry-based study. *PLoS One* [Internet]. 2014 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021];9(2): e88956.
Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0088956>
10. Radcliffe NJ, Seah J-M, Clarke M, MacIsaac RJ, Jerums G, Ekinci EI. Clinical predictive factors in diabetic kidney disease progression. *J Diabetes Investig* [Internet]. 2017 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021];8(1):6–18.
Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/jdi.12533>
11. Song K-H, Jeong J-S, Kim MK, Kwon H-S, Baek K-H, Ko S-H, et al. Discordance in risk factors for the progression of diabetic retinopathy and diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig* [Internet]. 2019 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021];10(3):745–752.
Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/jdi.12953>
12. Liao D, Ma L, Liu J, Fu P. Cigarette smoking as a risk factor for diabetic nephropathy: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One* [Internet]. 2019 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021];14(2):e0210213.

Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0210213>

13. Herrera-Añazco P, Hernández AV, Mezones-Holguin E. Diabetes mellitus y nefropatía diabética en el Perú. Rev nefrol diál traspl [Internet]. 2015 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021];35(4):229–237.
Disponible: <https://www.revistarenal.org.ar/index.php/rndt/article/view/46>
14. Núñez-MoscOSO LE. Prevalencia de la microalbuminuria en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en un hospital de nivel 1 de Arequipa. 2019 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021]; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.36393/spmi.v23i4.384>
15. Villarreal I, Noriko J. Relación entre índice albúmina/creatinina y proteinuria de 24 horas en diabetes mellitus tipo 2 [Internet]. Universidad Privada Antenor Orrego - UPAO; 2019 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021].
Disponible: <https://repositorio.upao.edu.pe/handle/20.500.12759/5775>
16. Carranza Neira FE, Paredes Yauri SR. Frecuencia de nefropatía diabética y factores asociados en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas (UPC); 2017.
17. Carallo C, Scavelli FB, Cipolla M, Merante V, Medaglia V, Irace C, et al. Management of type 2 diabetes mellitus through telemedicine. PLoS One [Internet]. 2015;10(5): e0126858.
Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0126858>
18. Marcolino MS, Maia JX, Alkmim MBM, Boersma E, Ribeiro AL. Telemedicine application in the care of diabetes patients: systematic review and meta-analysis. PLoS One [Internet]. 2013 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021];8(11):e79246.
Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0079246>
19. Kesavadev J, Saboo B, Shankar A, Krishnan G, Jothydev S. Telemedicine for diabetes care: An Indian perspective - feasibility and efficacy. Indian J Endocrinol Metab [Internet]. 2015 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021];19(6):764–769.
Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4103/2230-8210.167560>

20. Lee JY, Chan CKY, Chua SS, Paraidathathu T, Lee KK-C, Tan CSS, et al. Using telemedicine to support care for people with type 2 diabetes mellitus: a qualitative analysis of patients' perspectives. *BMJ Open* [Internet]. 2019 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021];9(10):e026575. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2018-026575>
21. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR, et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* [Internet]. 2003 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021];63(1):225–232. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00712.x>
22. American Diabetes Association. 10. Microvascular complications and foot care. *Diabetes Care* [Internet]. 2017 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021];40(Suppl 1): S88–98. Disponible: https://diabetesjournals.org/care/article/40/Supplement_1/S88/36839/10-Microvascular-Complications-and-Foot-Care
23. Persson F, Rossing P. Diagnosis of diabetic kidney disease: state of the art and future perspective. *Kidney Int Suppl* [Internet]. 2017 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021];8: 2–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.kisu.2017.10.003>
24. Levin A, Stevens PE, Bilous RW, Coresh J, De Francisco ALM, De Jong PE, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Group (KDIGO) Work Group. Clinical Practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* (2011) [Internet]. 2013 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021];3(1):1–150. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/kisup.2012.73>
25. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for diabetes and CKD: 2012 update. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2012 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021];60(5):850–886. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.07.005>
26. Sharma SG, Bomback AS, Radhakrishnan J, Herlitz LC, Stokes MB, Markowitz GS, et al. The modern spectrum of renal biopsy findings in

- patients with diabetes. Clin J Am Soc Nephrol [Internet]. 2013 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021];8(10):1718–1724. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.02510213>
27. Doshi SM, Friedman AN. Diagnosis and management of type 2 diabetic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol [Internet]. 2017 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021];12(8):1366–1373. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.11111016>
28. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes [Internet]. American Diabetes Association. 2021 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021]. Disponible en: https://diabetesjournals.org/care/issue/44/Supplement_1
29. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes [Internet]. American Diabetes Association. 2021 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021]. Disponible en: https://diabetesjournals.org/care/issue/44/Supplement_1
30. Satirapoj B. Tubulointerstitial biomarkers for diabetic nephropathy. J Diabetes Res [Internet]. 2018 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021]; 2018:6.
Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2018/2852398>
31. De Carvalho JAM, Tatsch E, Hausen BS, Bollick YS, Moretto MB, Duarte T, et al. Urinary kidney injury molecule-1 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin as indicators of tubular damage in normoalbuminuric patients with type 2 diabetes. Clin Biochem [Internet]. 2016 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021];49(3):232–236.
Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2015.10.016>
32. Panduru NM, Sandholm N, Forsblom C, Saraheimo M, Dahlström EH, Thorn LM, et al. Kidney injury molecule-1 and the loss of kidney function in diabetic nephropathy: a likely causal link in patients with type 1 diabetes. Diabetes Care [Internet]. 2015 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021];38(6):1130–1137. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2337/dc14-2330>

33. Wantanasiri P, Satirapoj B, Charoenpitakchai M, Aramwit P. Periostin: a novel tissue biomarker correlates with chronicity index and renal function in lupus nephritis patients. *Lupus* [Internet]. 2015 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021];24(8):835–845. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/0961203314566634>
34. Satirapoj B, Tassanasorn S, Charoenpitakchai M, Supasyndh O. Periostin as a tissue and urinary biomarker of renal injury in type 2 diabetes mellitus. *PLoS One* [Internet]. 2015;10(4):e0124055. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0124055>
35. Worawichawong S, Worawichawong S, Radinahamed P, Muntham D, Sathirapongsasuti N, Nongnuch A, et al. Urine epidermal growth factor, monocyte chemoattractant protein-1 or their ratio as biomarkers for interstitial fibrosis and tubular atrophy in primary glomerulonephritis. *Kidney Blood Press Res* [Internet]. 2016 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021];41(6):997–1007. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1159/000452595>
36. Jorgensen ME, Kristensen JK, Reventlov Husted G, Cerqueira C, Rossing P. The Danish Adult Diabetes Registry. *Clin Epidemiol* [Internet]. 2016 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021];8: 429–434. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2147/CLEP.S99518>
37. Qi C, Mao X, Zhang Z, Wu H. Classification and differential diagnosis of diabetic nephropathy. *J Diabetes Res* [Internet]. 2017 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021]; 2017:8637138. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2017/8637138>
38. Maezawa Y, Takemoto M, Yokote K. Cell biology of diabetic nephropathy: Roles of endothelial cells, tubulointerstitial cells and podocytes. *J Diabetes Investig* [Internet]. 2015 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021];6(1):3–15. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/jdi.12255>
39. Furuichi K, Shimizu M, Yamanouchi M, Hoshino J, Sakai N, Iwata Y, et al. Clinicopathological features of fast eGFR decliners among patients with

- diabetic nephropathy. BMJ Open Diabetes Res Care [Internet]. 2020 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021];8(1):e001157.
Disponibile en: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjdr-2019-001157>
40. Lin Y-C, Chang Y-H, Yang S-Y, Wu K-D, Chu T-S. Update of pathophysiology and management of diabetic kidney disease. J Formos Med Assoc [Internet]. 2018 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021];117(8):662–675.
Disponibile en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jfma.2018.02.007>
41. Tuttle KR. Back to the future: Glomerular hyperfiltration and the diabetic kidney. Diabetes [Internet]. 2017 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021];66(1):14–16.
Disponibile en: <http://dx.doi.org/10.2337/dbi16-0056>
42. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2009. Diabetes Care. 2009; 32, suppl.1-13.
43. Pavkov ME, Bennett PH, Knowler WC, Krakoff J, Sievers ML, Nelson RG. Effect of youth-onset type 2 diabetes mellitus on incidence of end-stage renal disease and mortality in young and middle-aged Pima Indians. JAMA [Internet]. 2006 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021];296(4):421–426.
Disponibile en: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.296.4.421>
44. Young BA, Katon WJ, Von Korff M, Simon GE, Lin EHB, Ciechanowski PS, et al. Racial and ethnic differences in microalbuminuria prevalence in a diabetes population: the pathways study. J Am Soc Nephrol [Internet]. 2005 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021];16(1):219–228.
Disponibile en: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2004030162>
45. Kruzell-Davila E, Wasser WG, Aviram S, Skorecki K. APOL1 nephropathy: from gene to mechanisms of kidney injury. Nephrol Dial Transplant [Internet]. 2016 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021];31(3):349–358.
Disponibile en: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfu391>

46. Agarwal SK, Srivastava RK. Chronic kidney disease in India: challenges and solutions. *Nephron Clin Pract* [Internet]. 2009 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021];111(3):c197-203; discussion c203. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1159/000199460>
47. Zhang XX, Kong J, Yun K. Prevalence of Diabetic Nephropathy among Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in China: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Journal of Diabetes Research* [Internet]. 2020 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021];11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2020/2315607>
48. Narres M, Claessen H, Droste S, Kvitkina T, Koch M, Kuss O, et al. The incidence of end-stage renal disease in the diabetic (compared to the non-diabetic) population: A systematic review. *PLoS One* [Internet]. 2016 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021];11(1):e0147329. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0147329>
49. Macisaac RJ, Ekinci EI, Jerums G. Markers of and risk factors for the development and progression of diabetic kidney disease. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2014 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021];63(2 Suppl 2): S39-62. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.10.048>
50. Tziomalos K, Athyros VG. Diabetic nephropathy: New risk factors and improvements in diagnosis. *Rev Diabet Stud* [Internet]. 2015 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021];12(1–2):110–118. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1900/RDS.2015.12.110>
51. Liao L-N, Li T-C, Li C-I, Liu C-S, Lin W-Y, Lin C-H, et al. Genetic risk score for risk prediction of diabetic nephropathy in Han Chinese type 2 diabetes patients. *Sci Rep* [Internet]. 2019;9(1):19897. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-019-56400-3>
52. Tsai W-C, Wu H-Y, Peng Y-S, Ko M-J, Wu M-S, Hung K-Y, et al. Risk factors for development and progression of chronic kidney disease: A systematic review and exploratory meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2016 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021];95(11):e3013.

Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000003013>

53. Nicholas SB, Kalantar-Zadeh K, Norris KC. Socioeconomic disparities in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* [Internet]. 2015 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021];22(1):6–15.

Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ackd.2014.07.002>

54. Tziomalos K, Athyros VG. Diabetic nephropathy: New risk factors and improvements in diagnosis. *Rev Diabet Stud* [Internet]. 2015;12(1–2):110–118.

Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1900/RDS.2015.12.110>

55. D’Agati VD, Chagnac A, de Vries APJ, Levi M, Porrini E, Herman-Edelstein M, et al. Obesity-related glomerulopathy: clinical and pathologic characteristics and pathogenesis. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2016 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021];12(8):453–471.

Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2016.75>

56. Bayliss G, Weinrauch LA, D’Elia JA. Pathophysiology of obesity-related renal dysfunction contributes to diabetic nephropathy. *Curr Diab Rep* [Internet]. 2012 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021];12(4):440.

Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11892-012-0288-1>

57. Hu J, Yang S, Zhang A, Yang P, Cao X, Li X, et al. Abdominal obesity is more closely associated with diabetic kidney disease than general obesity. *Diabetes Care* [Internet]. 2016 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021];39(10): e179.

Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2337/dc16-1025>

58. Nathan DM, Bayless M, Cleary P, Genuth S, Gubitosi-Klug R, Lachin JM, et al. Diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: advances and contributions. *Diabetes* [Internet]. 2013 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021];62(12):3976–86.

Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2337/db13-1093>

59. Ha M, Choi SY, Kim M, Na JK, Park YH. Diabetic nephropathy in type 2 diabetic retinopathy requiring panretinal photocoagulation. *Korean J*

- Ophthalmol [Internet]. 2019 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021];33(1):46–53.
Disponibile en: <http://dx.doi.org/10.3341/kjo.2018.0034>
60. Hung C-C, Lin HY-H, Hwang D-Y, Kuo I-C, Chiu Y-W, Lim L-M, et al. Diabetic retinopathy and clinical parameters favoring the presence of diabetic nephropathy could predict renal outcome in patients with diabetic kidney disease. Sci Rep [Internet]. 2017 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021];7(1):1236.
Disponibile en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-01204-6>
61. Messner B, Bernhard D. Smoking and cardiovascular disease: mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis. Arterioscler Thromb Vasc Biol [Internet]. 2014 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021];34(3):509.
Disponibile en: <http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.113.300156>
62. Yeom H, Lee JH, Kim HC, Suh I. The association between smoking tobacco after a diagnosis of diabetes and the prevalence of diabetic nephropathy in the Korean male population. J Prev Med Public Health [Internet]. 2016 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021];49(2):108–117.
Disponibile en: <http://dx.doi.org/10.3961/jpmph.15.062>
63. De Boer IH, Afkarian M, Rue TC, Cleary PA, Lachin JM, Molitch ME, et al. Renal outcomes in patients with type 1 diabetes and macroalbuminuria. J Am Soc Nephrol [Internet]. 2014 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021];25(10):2342.
Disponibile en: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2013091004>
64. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. . Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet [Internet]. 1998 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021];352(9131):837–853.
Disponibile en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9742976>

65. Babazono T, Nyumura I, Toya K, Hayashi T, Ohta M, Suzuki K, et al. Higher levels of urinary albumin excretion within the normal range predict faster decline in glomerular filtration rate in diabetic patients. *Diabetes Care* [Internet]. 2009 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021];32(8):1518–1520.
Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2337/dc08-2151>
66. Newman DJ, Mattock MB, Dawney ABS, Kerry S, McGuire A, Yaqoob M, et al. Systematic review on urine albumin testing for early detection of diabetic complications. *Health Technol Assess* [Internet]. 2005 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021];9(30): iii–vi, xiii–163. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3310/hta9300>
67. Tapp RJ, Shaw JE, Zimmet PZ, Balkau B, Chadban SJ, Tonkin AM, et al. Albuminuria is evident in the early stages of diabetes onset: results from the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study (AusDiab). *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2004 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021];44(5):792–798. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0272-6386\(04\)01079-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0272-6386(04)01079-0)
68. De Boer IH, Sibley SD, Kestenbaum B, Sampson JN, Young B, Cleary PA, et al. Central obesity, incident microalbuminuria, and change in creatinine clearance in the epidemiology of diabetes interventions and complications study. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2007 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021];18(1):235–243.
Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2006040394>
69. Skupien J, Warram JH, Smiles AM, Niewczas MA, Gohda T, Pezzolesi MG, et al. The early decline in renal function in patients with type 1 diabetes and proteinuria predicts the risk of end-stage renal disease. *Kidney Int* [Internet]. 2012 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021];82(5):589–597.
Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2012.189>
70. Pavkov ME, Knowler WC, Lemley KV, Mason CC, Myers BD, Nelson RG. Early renal function decline in type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol*

[Internet]. 2012 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021];7(1):78–84.

Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.07610711>

71. Ku E, McCulloch CE, Mauer M, Gitelman SE, Grimes BA, Hsu C-Y. Association between blood pressure and adverse renal events in type 1 diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2016 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021];39(12):2218.

Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2337/dc16-0857>

72. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HAW, Livingstone SJ, et al. Effects of atorvastatin on kidney outcomes and cardiovascular disease in patients with diabetes: an analysis from the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2009 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021];54(5):810–819.

Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.03.022>

73. Hovind P, Rossing P, Tarnow L, Johnson RJ, Parving H-H. Serum uric acid as a predictor for development of diabetic nephropathy in type 1 diabetes: an inception cohort study. *Diabetes* [Internet]. 2009 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021];58(7):1668–1671.

Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2337/db09-0014>

74. Zoppini G, Targher G, Chonchol M, Ortalda V, Abaterusso C, Pichiri I, et al. Serum uric acid levels and incident chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes and preserved kidney function. *Diabetes Care* [Internet]. 2012 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021];35(1):99–104.

Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2337/dc11-1346>

75. Miao Y, Ottenbros SA, Laverman GD, Brenner BM, Cooper ME, Parving H-H, et al. Effect of a reduction in uric acid on renal outcomes during losartan treatment: a post hoc analysis of the reduction of endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan Trial: A post hoc analysis of the reduction of endpoints in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus With the Angiotensin II Antagonist

- Losartan Trial. Hypertension [Internet]. 2011 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021];58(1):2–7.
 Disponible: <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.171488>
76. Mauer M, Doria A. Uric acid and diabetic nephropathy risk. Contrib Nephrol [Internet]. 2018 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021]; 192:103–109.
 Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1159/000484284>
77. Chang Y-H, Lei C-C, Lin K-C, Chang D-M, Hsieh C-H, Lee Y-J. Serum uric acid level as an indicator for CKD regression and progression in patients with type 2 diabetes mellitus-a 4.6-year cohort study: Uric Acid and Diabetic Nephropathy. Diabetes Metab Res Rev [Internet]. 2016 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021];32(6):557–564.
 Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/dmrr.2768>
78. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. N Engl J Med [Internet]. 2016 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021];375(4):323–334.
 Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1515920>
79. Kothai G, Neha K, Patil AB, Malathy AR, Karthik SP. Neutrophil lymphocyte ratio as a marker of diabetic nephropathy. J evid based med healthc [Internet]. 2020;7(26):1223.
 Disponible en: <http://dx.doi.org/10.18410/jebmh/2020/261>
80. Cerda J, Vera C, Rada G. Odds ratio: theoretical and practical issues. Rev Med Chil [Internet]. 2013 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021];141(10):1329–1335.
 Disponible en:
<http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872013001000014>
81. Mickey RM, Greenland S. The impact of confounder selection criteria on effect estimation. Am J Epidemiol [Internet]. 1989 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021];129(1):125–137.
 Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a115101>

82. Greenland S. Modeling and variable selection in epidemiologic analysis. Am J Public Health [Internet]. 1989 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021];79(3):340–349.
Disponibile en: <http://dx.doi.org/10.2105/ajph.79.3.340>
83. Andersen PK. 3. Applied Logistic Regression. 2nd edn. David W. Hosmer and Stanley Lemeshow. Wiley, New York, 2000. No. of pages: xii+373. Price: £60.95. ISBN 0-471-35632-8: BOOK REVIEWS. Stat Med [Internet]. 2002;21(13):1963–4.
Disponibile en: <http://dx.doi.org/10.1002/sim.1236>
84. Guo J, Zheng HJ, Zhang W, Lou W, Xia C, Han XT, et al. Accelerated kidney aging in diabetes mellitus. Oxid Med Cell Longev [Internet]. 2020 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021]; 2020:1234059.
Disponibile en: <http://dx.doi.org/10.1155/2020/1234059>
85. Ricardo AC, Yang W, Sha D, Appel LJ, Chen J, Krousel-Wood M, et al. Sex-related disparities in CKD progression. J Am Soc Nephrol [Internet]. 2019 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021];30(1):137–146.
Disponibile en: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2018030296>
86. Maric-Bilkan C. Sex differences in diabetic kidney disease. Mayo Clin Proc [Internet]. 2020;95(3):587–599.
Disponibile en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.08.026>
87. Kajiwar A, Kita A, Saruwatari J, Miyazaki H, Kawata Y, Morita K, et al. Sex differences in the renal function decline of patients with type 2 diabetes. J Diabetes Res [Internet]. 2016 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021]; 2016:4626382.
Disponibile en: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/4626382>
88. Tancredi M, Rosengren A, Svensson A-M, Kosiborod M, Pivodic A, Gudbjörnsdottir S, et al. Excess mortality among persons with type 2 diabetes. N Engl J Med [Internet]. 2015 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021];373(18):1720–1732.
Disponibile en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1504347>
89. Harjutsalo V, Maric-Bilkan C, Forsblom C, Groop P-H, FinnDiane Study Group. Age at menarche and the risk of diabetic microvascular

- complications in patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* [Internet]. 2016 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021];59(3):472–480.
Disponibile en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-015-3816-0>
90. Lovshin JA, Škrtić M, Bjornstad P, Moineddin R, Daneman D, Dunger D, et al. Hyperfiltration, urinary albumin excretion, and ambulatory blood pressure in adolescents with Type 1 diabetes mellitus. *Am J Physiol Renal Physiol* [Internet]. 2018 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021];314(4):F667–74.
Disponibile en: <http://dx.doi.org/10.1152/ajprenal.00400.2017>
91. Slyvka Y, Malgor R, Inman SR, Ding J, Heh V, Nowak FV. Antioxidant diet and sex interact to regulate NOS isoform expression and glomerular mesangium proliferation in Zucker diabetic rat kidney. *Acta Histochem* [Internet]. 2016 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021];118(2):183–193.
Disponibile en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.acthis.2015.12.011>
92. Liang S, Zhang X-G, Cai G-Y, Zhu H-Y, Zhou J-H, Wu J, et al. Identifying parameters to distinguish non-diabetic renal diseases from diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *PLoS One* [Internet]. 2013 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021];8(5):e64184.
Disponibile en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0064184>
93. Mazzucco G, Bertani T, Fortunato M, Bernardi M, Leutner M, Boldorini R, et al. Different patterns of renal damage in type 2 diabetes mellitus: a multicentric study on 393 biopsies. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2002 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021];39(4):713–720.
Disponibile en: <http://dx.doi.org/10.1053/ajkd.2002.31988>
94. Nanayakkara N, Curtis AJ, Heritier S, Gadowski AM, Pavkov ME, Kenealy T, et al. Impact of age at type 2 diabetes mellitus diagnosis on mortality and vascular complications: systematic review and meta-analyses. *Diabetologia* [Internet]. 2021 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021];64(2):275–287.
Disponibile en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-020-05319-w>

95. Kotlarsky P, Bolotin A, Dorfman K, Knyazer B, Lifshitz T, Levy J. Link between retinopathy and nephropathy caused by complications of diabetes mellitus type 2. *Int Ophthalmol* [Internet]. 2015 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021];35(1):59–66.
Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10792-014-0018-6>
96. Zhang J, Wang Y, Li L, Zhang R, Guo R, Li H, et al. Diabetic retinopathy may predict the renal outcomes of patients with diabetic nephropathy. *Ren Fail* [Internet]. 2018 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021];40(1):243–251.
Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/0886022x.2018.1456453>
97. Wagnew F, Eshetie S, Kibret GD, Zegeye A, Dessie G, Mulugeta H, et al. Diabetic nephropathy and hypertension in diabetes patients of sub-Saharan countries: a systematic review and meta-analysis. *BMC Res Notes* [Internet]. 2018 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021];11(1):565.
Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13104-018-3670-5>
98. Xu L, Lin X, Guan M, Liu Y. Correlation between different stages of diabetic nephropathy and neuropathy in patients with T2DM: A cross-sectional controlled study. *Diabetes Ther* [Internet]. 2018 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021];9(6):2335–2346.
Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s13300-018-0519-9>
99. Callaghan BC, Price RS, Feldman EL. Distal Symmetric Polyneuropathy: A Review. *JAMA* [Internet]. 2015 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021];314(20):2172.
Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2015.13611>
100. Palazhy S, Viswanathan V. Lipid abnormalities in type 2 diabetes mellitus patients with overt nephropathy. *Diabetes Metab J* [Internet]. 2017 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021];41(2):128–134.
Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4093/dmj.2017.41.2.128>
101. Mohammedi K, Chalmers J, Herrington W, Li Q, Mancina G, Marre M, et al. Associations between body mass index and the risk of renal events in patients with type 2 diabetes. *Nutr Diabetes* [Internet]. 2018;8(1):7.

- Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41387-017-0012-y>
102. Tsai S-F, Tarng D-C. Anemia in patients of diabetic kidney disease. J Chin Med Assoc [Internet]. 2019;82(10).
Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/jcma.000000000000175>
 103. Pappa M, Dounousi E, Duni A, Katopodis K. Less known pathophysiological mechanisms of anemia in patients with diabetic nephropathy. Int Urol Nephrol [Internet]. 2015;47(8):1365–1372.
Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11255-015-1012-2>
 104. Loutradis C, Skodra A, Georgianos P, Tolika P, Alexandrou D, Avdelidou A, et al. Diabetes mellitus increases the prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease: A nested case-control study. World J Nephrol [Internet]. 2016 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021];5(4):358–366.
Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5527/wjn.v5.i4.358>
 105. Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D, Wie L, Leslie B, List J. Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab [Internet]. 2013 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021];15(9):853–862.
Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/dom.12127>
 106. Khandare SA, Chittawar S, Nahar N, Dubey TN, Qureshi Z. Study of neutrophil-lymphocyte ratio as novel marker for diabetic nephropathy in type 2 diabetes. Indian J Endocrinol Metab [Internet]. 2017 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021];21(3):387–392.
Disponible en: http://dx.doi.org/10.4103/ijem.IJEM_476_16
 107. Azikin A, Mangarengi F, Bahrin U. Relationship between Neutrophil - Lymphocyte Ratio and decreased Glomerular Filtration Rate in diabetic nephropathy. Indones J Clin Pathol Med Lab [Internet]. 2018 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021];24(2):131.
Disponible en: <http://dx.doi.org/10.24293/ijcpml.v24i2.1311>
 108. Shiny A, Bibin YS, Shanthirani CS, Regin BS, Anjana RM, Balasubramanyam M, et al. Association of neutrophil-lymphocyte ratio with glucose intolerance: an indicator of systemic inflammation in patients

- with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* [Internet]. 2014 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021];16(8):524–530.
 Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1089/dia.2013.0264>
109. Kahraman C, Kahraman NK, Aras B, Coşgun S, Gülcan E. The relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and albuminuria in type 2 diabetic patients: a pilot study. *Arch Med Sci* [Internet]. 2016;12(3):571–575.
 Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5114/aoms.2016.59931>
 110. Okyay GU, Inal S, Oneç K, Er RE, Paşaoğlu O, Paşaoğlu H, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio in evaluation of inflammation in patients with chronic kidney disease. *Ren Fail* [Internet]. 2013;35(1):29–36.
 Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3109/0886022X.2012.734429>
 111. Pérez-Morales RE, Del Pino MD, Valdivielso JM, Ortiz A, Mora-Fernández C, Navarro-González JF. Inflammation in diabetic kidney disease. *Nephron* [Internet]. 2019;143(1):12–16.
 Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1159/000493278>
 112. Alicic RZ, Johnson EJ, Tuttle KR. Inflammatory mechanisms as new biomarkers and therapeutic targets for diabetic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* [Internet]. 2018 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021];25(2):181–191.
 Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ackd.2017.12.002>
 113. García-García PM, Getino-Melián MA, Domínguez-Pimentel V, Navarro-González JF. Inflammation in diabetic kidney disease. *World J Diabetes* [Internet]. 2014;5(4):431–43.
 Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4239/wjd.v5.i4.431>
 114. Donate-Correa J, Martín-Núñez E, Muros-de-Fuentes M, Mora-Fernández C, Navarro-González JF. Inflammatory cytokines in diabetic nephropathy. *J Diabetes Res* [Internet]. 2015; 2015:948417.
 Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/948417>
 115. Hojs R, Ekart R, Bevc S, Hojs N. Markers of inflammation and oxidative stress in the development and progression of renal disease in diabetic patients. *Nephron* [Internet]. 2016;133(3):159–162.

- Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1159/000447434>
116. Ruster C, Wolf G. The role of chemokines and chemokine receptors in diabetic nephropathy. *Front Biosci* [Internet]. 2008 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021];13(13):944–55.
Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2741/2734>
117. Avci E, Uzeli S. The role of adhesion molecules and cytokines in patients with diabetic nephropathy [Internet]. *Alliedacademies.org*. 2016 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021].
Disponible en: <https://www.alliedacademies.org/articles/the-role-of-adhesion-molecules-and-cytokines-in-patients-with-diabetic-nephropathy.pdf>
118. Marrero MB, Banes-Berceli AK, Stern DM, Eaton DC. Role of the JAK/STAT signaling pathway in diabetic nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol* [Internet]. 2006;290(4): F762-8.
Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1152/ajprenal.00181.2005>
119. Ortiz-Muñoz G, Lopez-Parra V, Lopez-Franco O, Fernandez-Vizarra P, Mallavia B, Flores C, et al. Suppressors of cytokine signaling abrogate diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2010 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021];21(5):763–772.
Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2009060625>
120. Jha JC, Banal C, Chow BSM, Cooper ME, Jandeleit-Dahm K. Diabetes and kidney disease: Role of oxidative stress. *Antioxid Redox Signal* [Internet]. 2016 [citado entre el 4 de febrero y el 28 de mayo de 2021];25(12):657–684.
Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1089/ars.2016.6664>
121. Perez-Gomez MV, Sanchez-Niño MD, Sanz AB, Zheng B, Martín-Cleary C, Ruiz-Ortega M, et al. Targeting inflammation in diabetic kidney disease: early clinical trials. *Expert Opin Investig Drugs* [Internet]. 2016.[citado el 25 de mayo de 2022]
Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/13543784.2016.1196184>
122. Giandalia A, Giuffrida AE, Gembillo G, Cucinotta D, Squadrito G, Santoro D, et al. Gender differences in diabetic kidney disease: Focus on

hormonal, genetic and clinical factors. Int J Mol Sci [Internet].
2021;22(11):5808. [citado el 25 de mayo de 2022]

Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms22115808>

XIV. TABLAS Y GRÁFICAS

Tabla No. 1 Datos generales con las variables sociodemográficas y epidemiológicas

Variables sociodemográficas	n	
Edad (años) $\bar{X}$ (IC 95%)	195	62.65 (61.25-64.05)
Sexo		
Masculino	70	35.90 %
Femenino	125	64.10 %
Escolaridad		
Analfabeto/primaria	77	39.49 %
Secundaria/Superior	118	60.51 %
Variables epidemiológicas		
Antecedente de tabaquismo		
Sí	23	11.79 %
No	172	88.21 %
Antecedente familiar de nefropatía diabética		
Sí	89	45.64 %
No	106	54.36 %

Tabla No. 2 Datos generales con las variables clínicas

Variables clínicas	n	
Nefropatía diabética		
Sí (%; IC 95%)	66	33.85 (27.14-40.54)
No	129	66.15 %
Proteinuria		
>= 300 mg/24 horas (%; IC95%)	55	28.21 (21.83-34.57)
< 300 mg/24 horas (%; IC)5%)	140	71.79 (64.25-79.32)
Tiempo de enfermedad diabética (años)		
Mediana [Rango Inter cuartil]	195	11 [7]
Edad al diagnóstico de la diabetes mellitus		
$\bar{x}$ (IC 95%)	195	50.72 (49.37-52.07)
Retinopatía		
Sí	88	45.13 %
No	107	54.87 %
Tratamiento de la hipertensión arterial		
Sí requirió	99	50.77 %
No requirió	96	49.23 %
Tratamiento con gabapentina		
Sí requirió	30	15.38 %
No requirió	165	84.62 %
Tratamiento con atorvastatina		
Sí requirió	89	45.64 %
No requirió	106	54.36 %
Tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus		
Insulina sola	29	14.87 %
Metformina sola	86	44.10 %
Insulina + metformina	80	41.03 %
Obesidad		
IMC >=30 kg/m ²	56	28.72%
IMC <30 Kg/m ²	139	71.28%

Gráfico No. 1 Datos generales relevantes

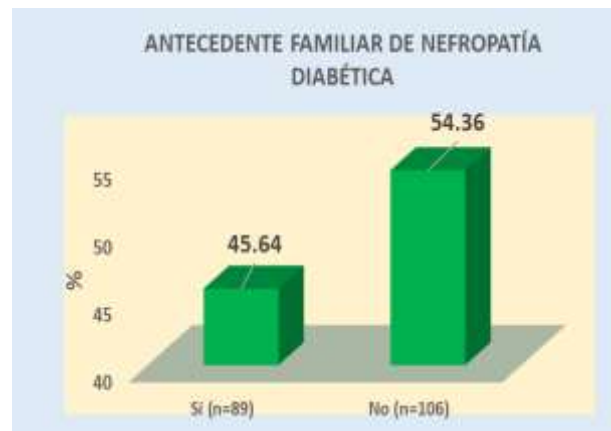


Tabla No.3 Datos generales con las variables bioquímicas y hematológicas (n=195)

Variables bioquímicas	Estimador puntual	Estimador de intervalo
Glucemia basal (mg/dl)	M=156	[RIC]=115
Hemoglobina glucosilada A1c (%)	M=8.3	[RIC]=4.3
Colesterol total (mg/dl)	$\bar{X}$ =183.08	(IC 95%) =176.34-189.81
HDL-colesterol (mg/dl)	M=45	[RIC]= 16
LDL-colesterol (mg/dl)	$\bar{X}$ =99.40	(IC 95%) =93.96-104.83
Triglicéridos (mg/dl)	M=160	[RIC]=102
VLDL-colesterol (mg/dl)	M=32	[RIC]=20.4
Proteinuria de 24 horas (mg/24 horas)	M=180	[RIC]=229
Tasa de Filtración Glomerular-e (ml/min/1.73 m ²)	M=96	[RIC]=21
Ácido úrico sérico (mg/dl)	M=3.98	[RIC]=0.24
Variables hematológicas		
Hemoglobina (g/dl)	M=13.05	[RIC]=0.28
Neutrófilos (10 ³ /μL)	M=4.33	[RIC]=0.41
Linfocitos (10 ³ /μL)	M=2.51	[RIC]=0.19

M= mediana; [RIC]= rango inter-cuartil; $\bar{X}$ =media; (IC 95%) =intervalo de confianza al 95%; Tasa de Filtración Glomerular-e=Tasa de Filtración Glomerular estimada

Tabla No. 4 Tabla comparativa de las variables continuas según presencia de nefropatía diabética

	Sin nefropatía Diabética (n=129)	Con nefropatía diabética (n=66)		
Variable	Estimador puntual y de dispersión	Estimador puntual y de dispersión	Estadístico de prueba	Valor de P
Edad (años) [$\bar{X} \pm DE$]	62.24 $\pm$ 9.93	61.5 $\pm$ 9.83	F=1.36	0.2447
Edad al diagnóstico de la diabetes mellitus (años) [$\bar{X} \pm DE$]	51.86 $\pm$ 9.63	48.48 $\pm$ 9.10	F=5.59	0.0191
Tiempo de enfermedad diabética (años) [$\bar{X} \pm DE$]	11.51 $\pm$ 6.28	13.09 $\pm$ 6.12	F=2.80	0.0957
Índice de Masa Muscular (kg/m ²) [$\bar{X} \pm DE$]	28.01 $\pm$ 4.71	28.38 $\pm$ 5.50	F=0.24	0.6215
Glucemia basal (mg/dl) [$\bar{X} \pm DE$]	175.31 $\pm$ 76.25	180.62 $\pm$ 85.78	F=0.20	0.6572
Hemoglobina glucosilada A1c (%) [$\bar{X} \pm DE$]	8.52 $\pm$ 2.49	9.06 $\pm$ 2.55	F=1.99	0.1602
Colesterol Total (mg/dl) [$\bar{X} \pm DE$]	181.51 $\pm$ 46.55	186.13 $\pm$ 50.02	F=0.41	0.5237
HDL-colesterol (mg/dl) [$\bar{X} \pm DE$]	46.78 $\pm$ 12.59	48.63 $\pm$ 12.06	F=0.97	0.3263
LDL-colesterol (mg/dl) [$\bar{X} \pm DE$]	97.45 $\pm$ 36.58	103.20 $\pm$ 42.04	F=0.97	0.3247
Triglicéridos (mg/dl) [M y RIC]	M=161 [RIC]=115.5	M=147 [RIC]=96.75	Z=0.023	0.98
Proteinuria de 24 horas (mg/24 horas) [M y RIC]	M=133 [RIC]=121.92	M=331 [RIC]=148.27	Z=-8.539	0.00005
Hemoglobina (g/dl) [M y RIC]	M=13.05 [RIC]=0.05	M=12.88 [RIC]=0.86	Z=-1.826	0.0679
Ácido úrico sérico (mg/dl) [M y RIC]	M=3.92 [RIC]=0.145	M=4.16 [RIC]=0.51	Z=-5.258	0.00005
Neutrófilos (10 ³ /μL) [$\bar{X} \pm DE$]	4.30 $\pm$ 0.75	4.72 $\pm$ 0.65	F=15.05	0.0001
Linfocitos (10 ³ /μL) [$\bar{X} \pm DE$]	2.57 $\pm$ 0.51	2.40 $\pm$ 0.57	F=4.30	0.0395
Índice Neutrófilo/linfocito [$\bar{X} \pm DE$]	1.74 $\pm$ 0.71	2.06 $\pm$ 0.65	F=9.29	0.0026

$\bar{X} \pm DE$: media y desviación estándar, M y RIC: mediana y rango inter-cuartil, F: análisis de varianza de una vía; Z: Prueba de igualdad de medianas de Mann-Whitney

Gráfico No. 2 Datos significativos de edad al diagnóstico (A), hemoglobina glucosilada (B) e índice neutrófilo linfocito según nefropatía diabética (C)

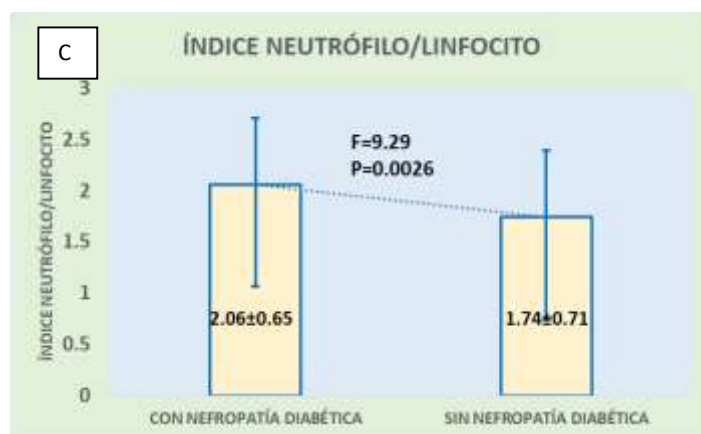
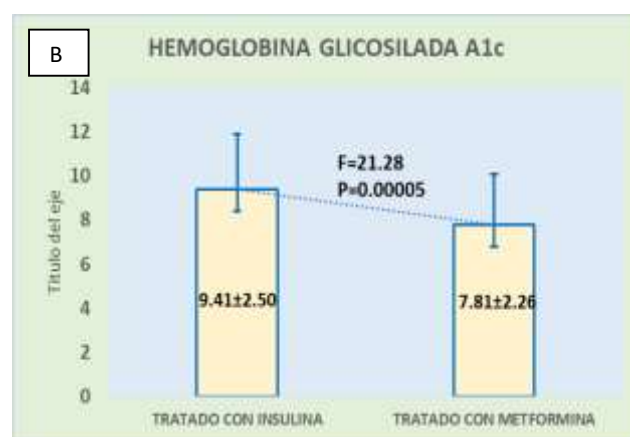
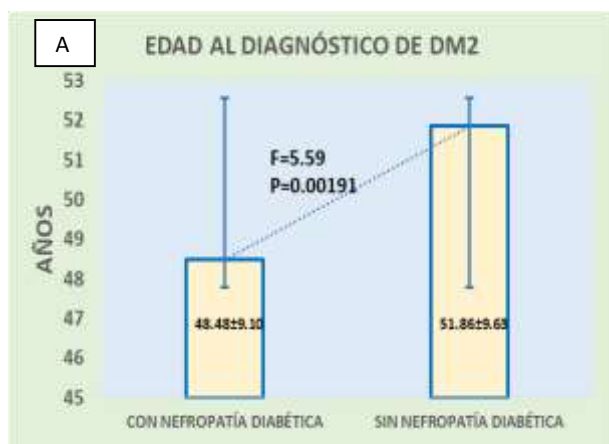


Gráfico No. 3 Diagrama de caja de proteinuria de 24 horas y ácido úrico según nefropatía diabética

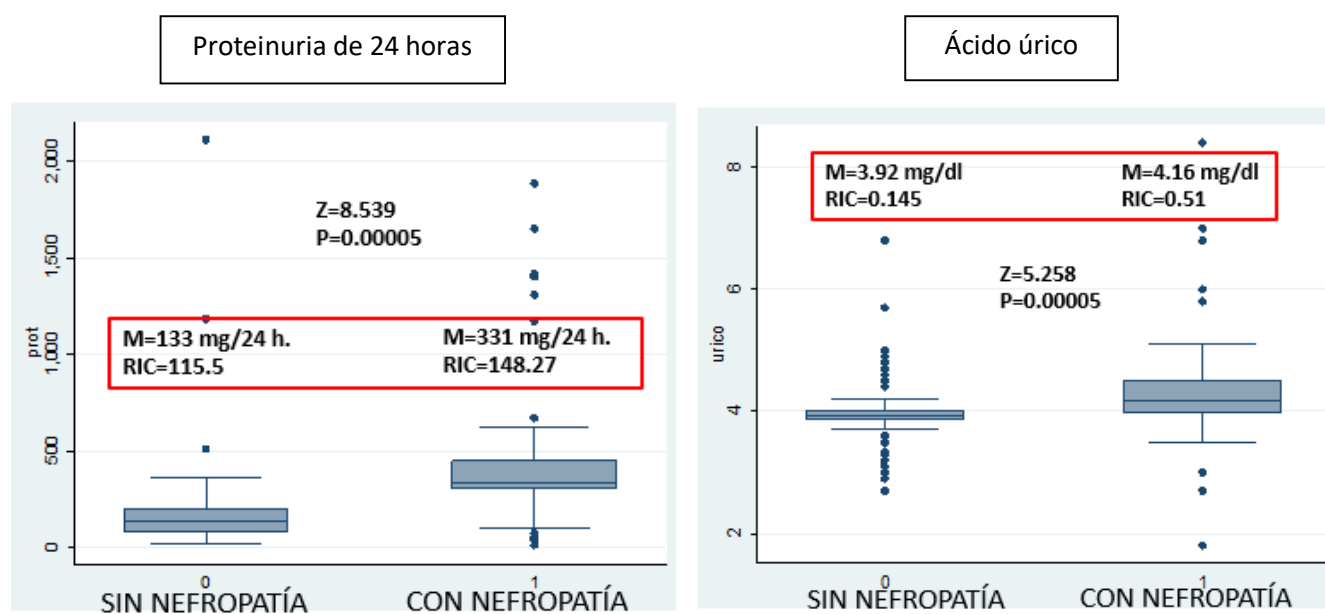


Tabla No. 5 Tabla comparativa de las variables sociodemográficas y epidemiológicas de naturaleza binaria según presencia de nefropatía diabética

Variable	Sin nefropatía Diabética (n=129)	Con nefropatía diabética (n=66)	X ²	Valor de P
Edad				
>= 63 años	51.16% (n=66)	46.97% (n=31)	0.3071	0.579
<63 años	48.84% (n=66)	53.03% (n=35)		
Sexo				
Masculino	32.56% (n=42)	42.42% (n=28)	1.8469	0.174
Femenino	67.44% (n=87)	57.58% (n=38)		
Escolaridad				
Analfabeto/primaria	34.11% (n=44)	50.00% (n=33)	4.6145	0.032
Secundaria/superior	65.89% (n=85)	50.00%(n=33)		
Antecedente de tabaquismo				
Sí	7.75% (n=10)	19.70% (n=13)	5.9881	0.014
No	92.25% (n=119)	80.30% (n=53)		
Antecedente familiar de nefropatía diabética				
Sí	6.20% (n=8)	15.15% (n=10)	4.1741	0.041
No	93.80% (n=121)	84.85% (n=56)		

Tabla No. 6 Tabla comparativa de las variables clínicas de naturaleza binaria según presencia de nefropatía diabética

Variable	Sin nefropatía Diabética (n=129)	Con nefropatía diabética (n=66)	X²	Valor de P
Retinopatía				
Sí	34.88% (n=45)	65.15% (n=43)	16.1534	0.0005
No	65.12% (n=84)	34.85% (n=23)		
Tratamiento de la hipertensión arterial				
Sí requirió	44.96% (n=58)	62.12% (n=41)	5.1439	0.023
No	55.04% (n=71)	37.88% (n=25)		
Tratamiento con gabapentina				
Sí requirió	10.85% (n=14)	24.24% (n=16)	6.0132	0.014
No requirió	89.15% (n=115)	75.76% (n=50)		
Tratamiento con atorvastatina				
Sí	36.43% (n=47)	63.64% (n=42)	13.0221	0.0005
No	63.57% (n=82)	36.36% (n=24)		
Tratamiento farmacológico de la DM2				
Insulina sola	11.63% (n=15)	21.21% (n=14)	8.3576	0.015
Metformina sola	51.16% (n=66)	30.30% (n=20)		
Insulina+metformina	37.21% (n=48)	48.48% (n=32)		
Índice de Masa Corporal				
>=30 kg/m²	29.46% (n=38)	27.27% (n=18)	0.1018	0.750
< 30 Kg/m²	70.54% (n=91)	72.73% (n=48)		
Non HDL-colesterol				
>= 130 mg/dl	51.16% (n=66)	53.03% (n=35)	0.0610	0.805
< 130 mg/dl	48,84% (n=63)	46.97% (n=31)		
Triglicéridos				
>=150 mg/dl	52.71% (n=68)	48.48% (n=32)	0.3125	0.576
<150 mg/dl	47.29% (n=61)	51.52% (n=34)		
LDL colesterol				
>=70 mg/dl	72.87% (n=94)	78.79% (n=52)	0.8132	0.367
<70 mg/dl	27.13% (n=35)	21.21% (n=14)		
HDL colesterol				
<40 (M) y <50 (F)	47.29% (n=61)	43.94% (n=29)	0.1969	0.657
>=40 (M) y >=50(F) mg/dl	52.71% (n=68)	56.06% (n=37)		
Hemoglobina				
<13 (M) y <12 (F) g/dl	9.30% (n=12)	31.82% (n=21)	15.7440	0.0005
>=13 (M) y >=12 (F) g/dl	90.70% (n=117)	68.18% (n=45)		

Tabla No. 7 Comparación de la hemoglobina glucosilada según tratamiento recibido

Tratamiento	n	Hemoglobina glucosilada A1c ̄x±DS	Valor de F	Valor de p
Tratamiento de la DM2				
Insulina	109	9.41±2.50	21.28	0.00005
Metformina	86	7.81±2.26		
Tratamiento gabapentina				
Sí requirió	30	9.05±2.57	0.67	0.4126
No requirió	165	8.64±2.51		
Tratamiento atorvastatina				
Sí requirió	89	8.97±2.36	1.78	0.1838
No requirió	106	8.48±2.64		
Tratamiento hipertensión arterial				
Sí requirió	96	8.77±2.36	0.12	0.7260
No requirió	99	8.64±2.68		

Tabla No. 8 Análisis bivariado

Variable	OR	IC 95%	Valor de P
Edad cronológica ≥63 vs < 63 años	0.84	0.46-1.51	0.580
Sexo Masculino vs femenino	1.52	0.82-2.81	0.175
Escolaridad Analfabeto/primaria vs secundaria/superior	1.93	1.05-3.53	0.033
Tiempo de enfermedad (tiempo de enfermedad diabética2) ≥ 8 vs < 8 años de enfermedad)	3.63	1.64-7.99	0.001
Edad al diagnóstico (por cada año)	0.96	0.93-0.99	0.021
Antecedente de tabaquismo Sí vs No	2.91	1.20-7.07	0.018
Antecedente familiar de nefropatía diabética Sí vs No	2.70	1.01-7.21	0.047
Retinopatía Sí vs No	3.48	1.87-6.50	0.0005
Tratamiento con gabapentina Sí vs No	2.62	1.19-5.79	0.017
Tratamiento de hipertensión arterial Sí vs No	2.00	1.09-3.68	0.024
Tratamiento con atorvastatina Sí vs No	3.05	1.64-5.65	0.0005
Tratamiento de la DM2 Insulina sola vs metformina	3.08	1.27-7.45	0.013
Insulina sola vs insulina +metformina	2.20	1.12-4.30	0.021
Índice de Masa Corporal (≥30 vs <30 kg/m ²)	0.89	0.46-1.73	0.750
Glucemia basal (por cada mg/dl)	1.00	0.99-1.00	0.655
Hemoglobina A1c (≥7 vs <7%)	1.47	0.77-2.83	0.239
Non-HDL colesterol ≥130 vs <130 mg/dl	1.07	0.59-1.95	0.805
HDL colesterol >40(50) vs <40(50) mg/dl	0.87	0.48-1.58	0.657
LDL colesterol ≥70 vs <70 mg/dl	1.38	0.68-2.80	0.368
Triglicéridos ≥150 vs <150 mg/dl	0.84	0.46-1.52	0.576
Hemoglobina (anemia) <13(12) vs >13(12) g/dl	4.54	2.06-10.00	0.0005
Ácido úrico Por cada mg/dl	2.94	1.49-5.78	0.002
Neutrófilos Por cada 10 ³ /μL	2.54	1.42-4.53	0.002
Linfocitos Por cada 10 ³ /μL	0.51	0.27-0.98	0.044
Índice neutrófilo/linfocito Por cada unidad	2.75	1.28-5.90	0.009

Tabla No. 9 Análisis del efecto confusor y de modificación del efecto de las variables

Variable	Δ % del OR ^a	lrtest	
		X ²	valor de p
Edad cronológica	10.19*	2.87	0.0901
Edad al diagnóstico de DM2	13.08*	2.76	0.0965
Sexo	2.55	1.30	0.2542
Escolaridad	1.11	4.14	0.0420**
Antecedente de fumador previo	6.33	6.13	0.0118**
Antecedente familiar de nefropatía diabética	34.44*	4.76	0.0291**
Tratamiento de la DM2	51.25*	7.34	0.0067**
Retinopatía	1.11	15.20	0.0001**
Tratamiento de HTA	3.12	4.32	0.00376**
Tratamiento con gabapentina	2.20	5.77	0.0163**
Tratamiento con atorvastatina	9.00	10.88	0.0010**
Anemia	16.72*	11.50	0.0007**
IMC	4.68	0.88	0.3473
Glucemia	0.82	0.34	0.5573
Hemoglobina A1c	1.11	1.67	0.1963
Colesterol	2.75	0.83	0.3618
HDL colesterol	0.83	0.80	0.3696
Non HDL colesterol	1.92	0.46	0.4989
LDL colesterol	4.95	1.78	0.1824
Triglicéridos	0.55	0.25	0.6192
Ácido úrico	15.60*	11.81	0.0006**
Índice neutrófilo-linfocito	11.69*	8.24	0.0041**

a: % de cambio entre e OR de nefropatía-tiempo de enfermedad diabética y el OR; *confusor de la asociación nefropatía diabética-tiempo de enfermedad diabética; ** modificador del efecto de la asociación nefropatía diabética-tiempo de enfermedad diabética, lrtest (Prueba de razón de verosimilitudes)

Tabla No. 10. Modelo saturado con las variables biológicamente importantes, las variables confusoras y las que modifican el efecto de la variable dependiente con la variable de interés (tiempo de enfermedad diabética2)

Variable	Coefficiente β	Error estándar	Z (Prueba de Wald)	Valor de p	IC 95%
Tiempo de enfermedad diabética	0.99	0.52	1.89	0.059	[-0.37-2.02]
Edad cronológica (>=63 VS <63 años)	-0.47	0.56	-0.84	0.399	[-1.59-0.63]
Edad al diagnóstico de DM2	-0.02	0.03	-0.94	0.349	[-0.08-0.03]
Sexo	0.43	0.45	0.95	0.341	[-0.45-1.31]
Escolaridad*	1.06	0.42	2.52*	0.012	[0.23-1.89]
Antecedente de tabaquismo	1.05	0.61	1.73	0.083	[-0.13-2.26]
Antecedente familiar de nefropatía diabética	0.69	0.68	1.02	0.309	[-0.64-2.02]
Tratamiento de la DM2*	0.90	0.43	2.08*	0.037	[0.05-1.76]
Retinopatía*	1.34	0.42	3.13*	0.002	[0.50-2.18]
Tratamiento de HTA	0.28	0.42	0.67	0.501	[-0.54-1.12]
Tratamiento con gabapentina*	1.15	0.57	2.02*	0.044	[0.03-2.28]
Tratamiento con atorvastatina*	1.03	0.41	2.47*	0.013	[0.21-1.85]
Ácido úrico*	1.21	0.40	3.01*	0.003	[0.42-2.01]
Anemia	0.94	0.55	1.70	0.089	[-0.14-2.03]
Índice neutrófilo linfocito	0.09	0.37	0.26	0.795	[-0.63-0.82]
Coefficiente α	-8.01	2.26	-3.54	0.0005	[-12.44- -3.57]

Log likelihood = -81.768897; * variables con prueba de Wald significativa

Tabla No. 11. Términos de interacción comparando el modelo con el término de interacción y el modelo principal mediante la prueba *Likelihood-ratio test*

Términos de interacción	<i>Likelihood-ratio test</i>	
	X ² (gl=1)	Valor de P
Tiempo de enfermedad diabética*escolaridad	0.05	0.8267
Tiempo de enfermedad diabética*tratamiento DM2	0.02	0.8855
Tiempo de enfermedad diabética*retinopatía	3.59	0.0581*
Tiempo de enfermedad diabética*gabapentina	2.51	0.1134
Tiempo de enfermedad diabética*atorvastatina	0.26	0.6081
Tiempo de enfermedad diabética* ácido úrico	0.01	0.9033
Sexo*escolaridad	2.69	0.1008
Retinopatía*atorvastatina	1.80	0.1800
Retinopatía *tratamiento DM2	3.66	0.0558*
Retinopatía*gabapentina	0.82	0.3645

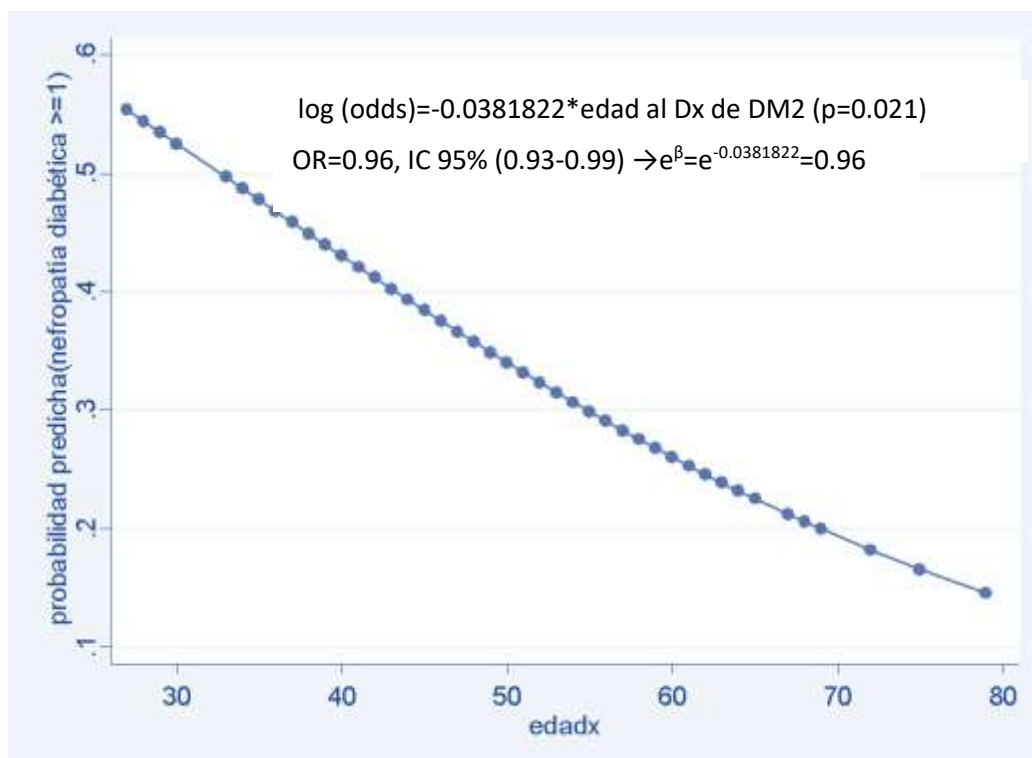
* valor marginal

Tabla No. 12. Modelo principal con las variables biológicamente importantes y las variables con prueba de Wald significativa en el modelo saturado.

Variable	OR	IC 95%	Valor de p
Tiempo de enfermedad diabética2			
< 8 años	1.00		
>= 8 años	2.94	1.15-7.51	0.024
Sexo			
Femenino	1.00		
Masculino	2.04	0.94-4.45	0.07
Escolaridad			
Secundaria-superior	1.00		
Analfabeto-primaria	2.53	1.19-5.39	0.016
Retinopatía			
Sin	1.00		
Con	4.08	1.88-8.83	0.0005
Tratamiento de la DM2			
Metformina	1.00		
Insulina	3.27	1.49-7.14	0.003
Tratamiento con gabapentina			
No requiere	1.00		
Sí requiere	3.21	1.18-8.68	0.022
Tratamiento con atorvastatina			
No requiere	1.00		
Sí requiere	3.51	1.64-7.48	0.001
Ácido úrico (por cada mg/dl)	3.38	1.65-6.94	0.001

Log likelihood = -88.383894; Prueba de bondad de ajuste: X2 de Hosmer-Lemeshow (g.l=8) = 4.44, valor predictivo del modelo=P=0.8156

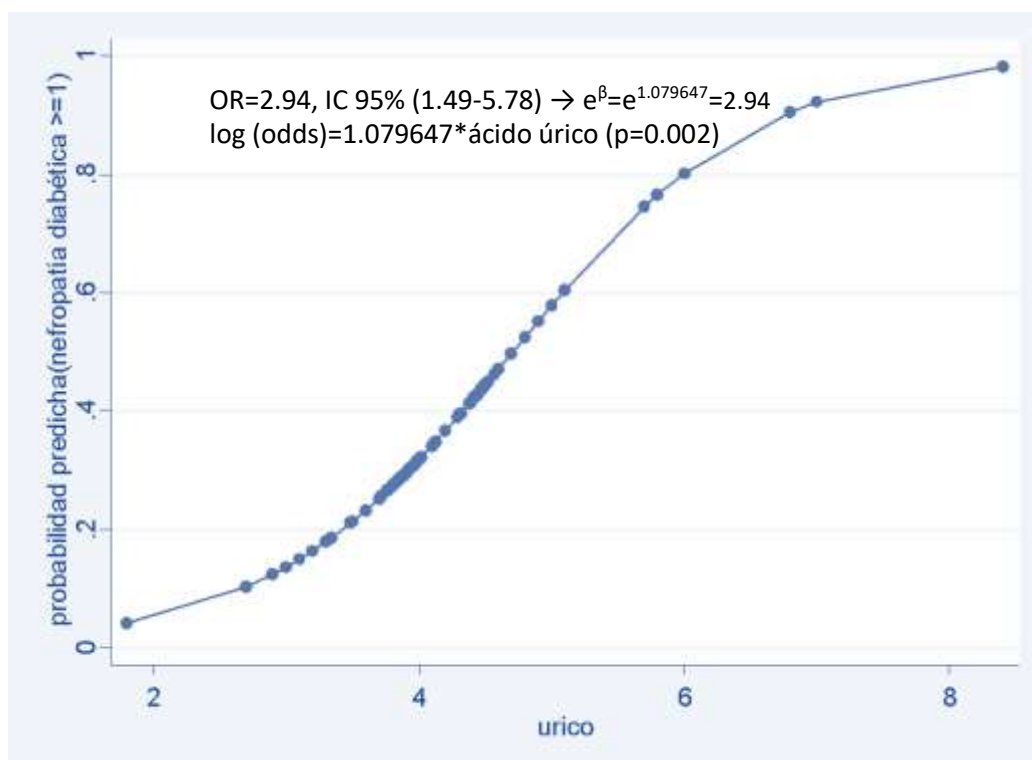
Gráfico No 4. Probabilidad predicha de nefropatía diabética según edad al diagnóstico de DM2



Interpretación de la gráfica No. 4

Por cada año de incremento en la edad al diagnóstico de la DM2 el log odds predicho de nefropatía diabética disminuye en 0.0381222. El exponencial del coeficiente β es igual al OR=0.96. Por cada año de incremento en la edad al diagnóstico de la DM2, la probabilidad de tener nefropatía diabética disminuye en 1.04 veces ($1/0.96=1.04$)

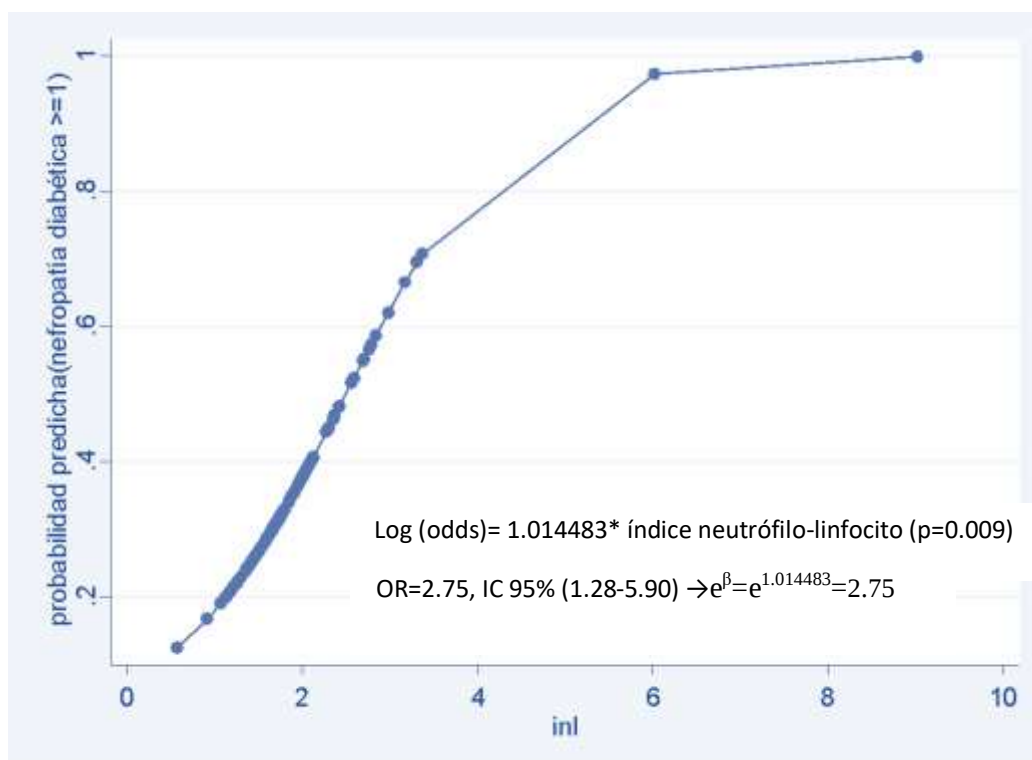
Gráfico No.5. Probabilidad predicha de nefropatía diabética según concentraciones de ácido úrico



Interpretación de la gráfica No.5

Por cada mg/dl de incremento del ácido úrico el log odds predicho de nefropatía diabética aumenta en 1.079647. El exponencial del coeficiente β es igual al OR=2.94. Por cada mg/dl de incremento en la concentración de ácido úrico, por encima de la mediana de 4.16, la probabilidad de tener nefropatía diabética aumenta en 2.94 veces.

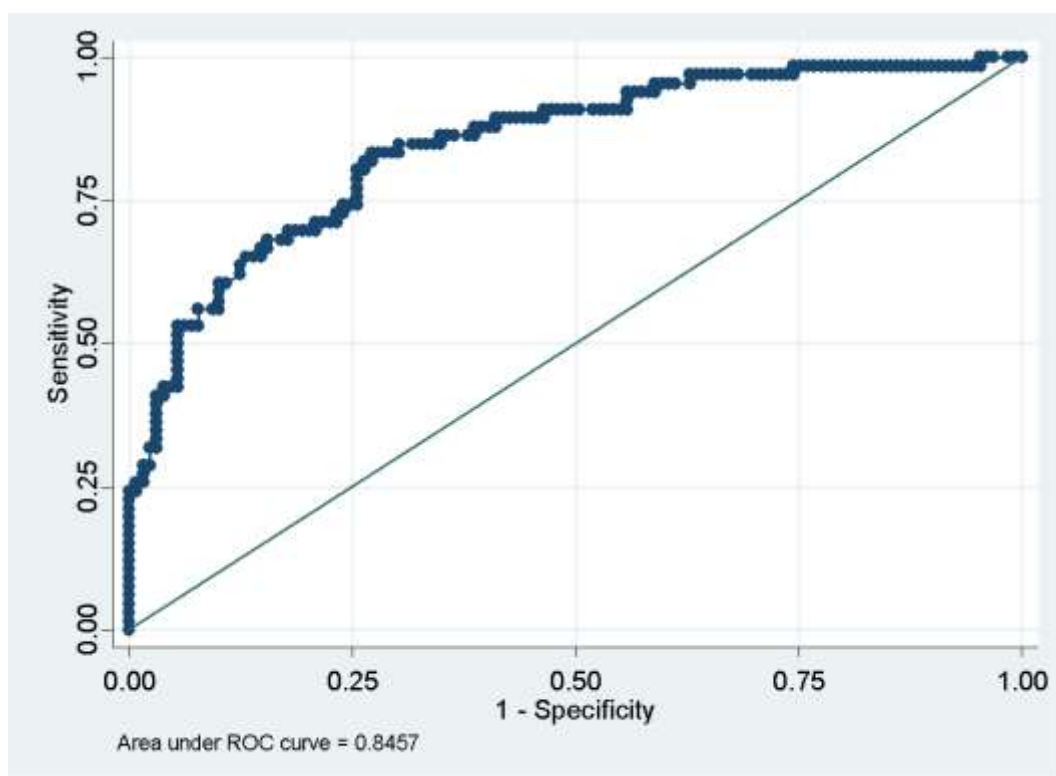
Gráfico No. 6. Probabilidad predicha de nefropatía diabética según el índice neutrófilo linfocito



Interpretación de la gráfica No. 6

Por cada unidad de incremento en el índice neutrófilo linfocito, el log odds predicho de nefropatía diabética aumenta en 1.014483. El exponencial del coeficiente β es igual al $\text{OR}=2.75$. Por cada unidad de incremento en el índice neutrófilo linfocito, por encima del promedio de 2.06, la probabilidad de tener nefropatía diabética aumenta en 2.75 veces.

Gráfico No. 7. Curva ROC luego de la regresión logística de nefropatía con las variables del modelo principal



Interpretación de la gráfica No. 7

Luego de realizar la regresión logística del modelo principal, se graficó la curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) para la evaluación gráfica del modelo. El área bajo la curva fue de 0.8457, considerada como un valor de excelente discriminación.⁸³

XV. ANEXOS

ANEXO 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Se utilizará el consentimiento informado según la Pauta No. 22 de las “Pautas Éticas Internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos de la OMS-CIOMS, 2017” relacionada con el uso de datos obtenidos en entorno en línea y de herramientas digitales en la investigación relacionada con la salud.

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN “FACTORES ASOCIADOS A NEFROPATÍA DIABÉTICA EN PACIENTES PORTADORES DE DIABETES MELLITUS TIPO 2 QUE SE ATIENDEN EN LA UNIDAD FUNCIONAL DE TELESALUD Y TELEMEDICINA DEL HOSPITAL CAYETANO HEREDIA 2021”

INVESTIGADOR: ARTURO EDUARDO VILLENA PACHECO

INSTITUCIONES: HOSPITAL CAYETANO HEREDIA Y UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA

PROPÓSITO DEL ESTUDIO:

Estimado Sr(a) tengo el agrado de invitarle a participar en un estudio para conocer los factores asociados a Nefropatía Diabética en pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo 2 que son atendidos en la Unidad de Funcional de Telesalud y Telemedicina del Hospital Cayetano Heredia. Se trata de un estudio desarrollado por el suscrito, médico endocrinólogo del Hospital Cayetano Heredia.

En los últimos años se ha observado que los casos de Nefropatía Diabética en el Hospital Cayetano Heredia se han incrementado. Si la Nefropatía Diabética no se identifica y trata oportunamente puede producir insuficiencia renal crónica terminal que requiere hemodiálisis o trasplante renal. Mediante la presente investigación, se espera contribuir al conocimiento de los factores asociados a Nefropatía Diabética en los pacientes del Hospital Cayetano Heredia. Los resultados de la presente investigación servirán para implementar programas de despistaje, de educación y prevención de dicha complicación para mejorar la calidad de vida de los pacientes y de sus familias, así como reducir los costos que demandan los servicios de hemodiálisis y trasplante renal en la economía de las familias, del Seguro Integral de Salud y del Estado.

PROCEDIMIENTOS:

Sólo si usted decide participar y ha firmado el presente consentimiento se realizarán los siguientes procedimientos:

1. Se le formulará las siguientes preguntas: tiempo de la enfermedad diabética, antecedentes familiares de Nefropatía Diabética y medicamentos que toma actualmente. Dicho cuestionario tomará un tiempo aproximado de 3 minutos y no será grabado. Durante la encuesta no podrá nombrar a personas, instituciones que pudieran dañar su honra.

2. Se consignará en una ficha de datos, los resultados bioquímicos recientes de su historia clínica electrónica que figuran en la plataforma “Anydesk”

PROBABILIDADES:

No existe probabilidad alguna para su persona por su participación en este trabajo de investigación. Sin embargo, si hubiera alguna pregunta que le pudiera causar incomodidad, usted es libre de responder o no responder.

BENEFICIOS:

Usted será informado en forma confidencial acerca de los resultados que se obtengan del presente estudio. Se le brindará educación diabetológica para prevenir daño renal.

COSTOS Y COMPENSACIÓN:

Usted no deberá pagar ninguna cantidad de dinero por participar en el presente estudio. Por la misma razón, tampoco recibirá ningún incentivo económico ni de otra índole.

CONFIDENCIALIDAD:

Le garantizo que la información que usted brinde y los datos de su historia clínica electrónica serán absolutamente confidenciales. Ninguna persona, excepto el suscrito, en calidad de investigador, manejará la información obtenida en una base de datos. Su identidad personal se mantendrá en el anonimato y sólo será identificado por un número de código. Se tendrá una lista separada con el registro de su código y el número de su historia clínica electrónica. Dicha lista será resguardada por el investigador.

Usted puede hacer todas las preguntas que desee antes de decidir si desea participar o no, las cuales le responderé con agrado. Si, una vez que usted ha aceptado participar y luego se desanima o ya no desea continuar, puede hacerlo sin ninguna preocupación. No se realizarán comentarios ni habrá ningún tipo de acción en su contra.

DERECHOS DEL PARTICIPANTE:

Si decide participar en el estudio, puede retirarse de éste en cualquier momento o no participar en una parte del estudio sin daño alguno. Si tiene alguna duda adicional, por favor puede llamarme en mi calidad de investigador principal (Arturo Villena Pacheco, teléfono celular [REDACTED])

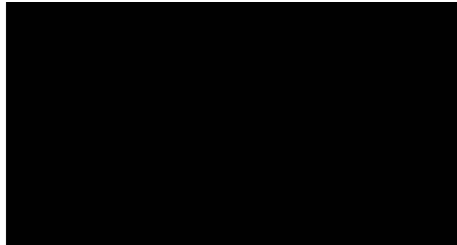
Si tiene preguntas sobre los aspectos éticos del estudio o considera que ha sido tratado de manera injusta puede contactar con la Dr. Jorge Hung presidente del Comité Institucional de Ética en Investigación del Hospital Cayetano Heredia al



Una copia del presente consentimiento informado le entregaremos a usted y le haremos llegar a su correo electrónico.

DECLARACIÓN DEL INVESTIGADOR:

Yo, Arturo Eduardo Villena Pacheco, identificado con DNI  CMP 11205 y RNE 5104 declaro que el participante ha escuchado la descripción del proyecto, he aclarado sus dudas sobre el estudio y ha decidido participar voluntariamente en él. Se le ha informado que los datos que provea se mantendrán en el anonimato y que los resultados del estudio serán utilizados solamente para fines de investigación científica.



Arturo Eduardo Villena Pacheco

DNI 

CMP 11205

RNE 5104

Fecha y Hora

DECLARACIÓN DEL PARTICIPANTE:

Yo, declaro que he sido informado sobre el propósito del proyecto de investigación, me han aclarado y absuelto las dudas sobre el estudio y he decidido participar en dicho proyecto consintiendo voluntariamente el uso confidencial y anónimo de los datos clínicos y bioquímicos que figuran en mi historia clínica electrónica por parte del M.C. Arturo Eduardo Villena Pacheco con fines exclusivos de investigación científica.

Nombres y Apellidos

DNI:

Fecha y hora:

ANEXO 2. CONSTANCIA DE APROBACIÓN DEL PROTOCOLO Y DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO POR EL CIEI-UPCH



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Dirección Universitaria de
INVESTIGACIÓN, CIENCIA Y
TECNOLOGÍA (DUICT)

CONSTANCIA 203 - 01 - 21

El presidente del Comité Institucional de Ética en Investigación (CIEI) de la Universidad Peruana Cayetano Heredia hace constar que el proyecto de investigación señalado a continuación fue APROBADO por el Comité Institucional de Ética en Investigación, bajo la categoría de revisión EXPEDITA.

Título del Proyecto : “Factores asociados a nefropatía diabética en pacientes portadores de diabetes mellitus Tipo 2 que se atienden en la unidad funcional de Tele salud y Telemedicina del Hospital Cayetano Heredia 2021”.

Código de inscripción 205446

Investigador principal : Villena Pacheco, Arturo Eduardo.

La aprobación incluyó los documentos finales descritos a continuación:

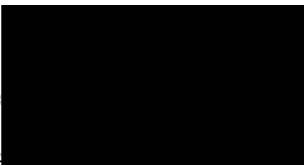
1. Protocolo de investigación, versión recibida en fecha 27 de junio del 2021.
2. Consentimiento informado, versión recibida en fecha 27 de junio del 2021.

La APROBACIÓN considera el cumplimiento de los estándares de la Universidad, los lineamientos Científicos y éticos, el balance probabilidad/beneficio, la calificación del equipo investigador y la confidencialidad de los datos, entre otros.

Cualquier enmienda, desviaciones, eventualidad deberá ser reportada de acuerdo a los plazos y normas establecidas. El investigador reportará cada seis meses el progreso del estudio y alcanzará un informe al término de éste. La aprobación tiene vigencia desde la emisión del presente documento hasta el 27 de junio del 2022.

Si aplica, los trámites para su renovación deberán iniciarse por lo menos 30 días previos a su vencimiento.

Lima, 28 de junio del 2021.


Dra. Frine Samalvides Cuba Presidenta

Comité Institucional de Ética en Investigación

/cht



PERÚ

Ministerio de Salud

Hospital
Cayetano Heredia

ANEXO 3. CONSTANCIA DE APROBACIÓN DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN POR EL CIEI-HCH

CONSTANCIA

EL PRESIDENTE DEL COMITÉ INSTITUCIONAL DE ÉTICA EN LA INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL NACIONAL CAYETANO HEREDIA,

CERTIFICA:

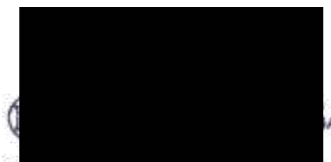
Que el Proyecto de Investigación de la REF: "Factores de riesgo asociados a nefropatía diabética en pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2 que se atienden en la Unidad Funcional de Telesalud y Telemedicina del Hospital Cayetano Heredia 2021". Inscrito con Código 035-021. Presentado por el Dr. Arturo Eduardo Villena Pacheco Investigador Principal ha sido revisado y APROBADO por este Comité, en sesión de fecha 24 de junio del 2021.

Esta aprobación tendrá vigencia hasta el 23 de junio de 2022. Los trámites para su renovación deberán iniciarse por lo menos 30 días antes de su vencimiento.

Participaron en la sesión los siguientes miembros:

- Dr. Jorge Luis Hung Yep
- Dr. Juan Carlos Ismodes Aguilar
- Q.F. Mercedes Jacqueline Portocarrero Reátegui
- Dra. Eufemia De Los Angeles Fajardo Larrea
- Ing. Ruth Damariz Benito Matias
- Sr. José Leónidas Orcón Bernal

Lima, 24 de junio del 2021



Dr. JORGE LUIS HUNG YEP
PRESIDENTE
CIP 10883
COMITE INSTITUCIONAL DE ETICA EN INVESTIGACION

JLHY/2021

ANEXO 4. MATRIZ DE CONSISTENCIA

TÍTULO: “FACTORES ASOCIADOS A NEFROPATÍA DIABÉTICA EN PACIENTES PORTADORES DE DIABETES MELLITUS TIPO 2 QUE SE ATIENDEN EN LA UNIDAD FUNCIONAL DE TELESALUD Y TELEMEDICINA DEL HOSPITAL CAYETANO HEREDIA 2021

PROBLEMAS	OBJETIVOS	HIPÓTESIS	VARIABLES DE ESTUDIO
PROBLEMA GENERAL ¿Cuáles son los factores asociados a ND en pacientes diabéticos tipo 2 que se atienden en la Unidad Funcional de Telesalud y Telemedicina del HCH-2021?	OBJETIVO GENERAL Determinar la asociación entre los factores de probabilidad y la ND en pacientes diabéticos tipo 2 que se atienden en la Unidad Funcional de Telesalud y Telemedicina del HCH-2021	HIPÓTESIS GENERAL Existe asociación entre los factores de probabilidad y la ND en pacientes diabéticos tipo 2 que se atienden en la Unidad Funcional de Telesalud y Telemedicina del HCH-2021	VARIABLE DEPENDIENTE Nefropatía diabética como variable binaria
PROBLEMA ESPECÍFICO ¿Están asociados con la ND los siguientes factores: edad, tiempo de enfermedad diabética, antecedente familiar de ND, sexo, obesidad, tabaquismo, HbA1c, ¿dislipidemia, hipertensión arterial, retinopatía y ácido úrico en sangre en pacientes diabéticos tipo 2 que se atienden en la Unidad Funcional de Telesalud y Telemedicina del HCH-2021?	OBJETIVOS ESPECÍFICOS Determinar la asociación de la ND con los siguientes factores: edad, tiempo de enfermedad diabética, antecedente familiar de ND, sexo, obesidad, tabaquismo, HbA1c, dislipidemia, hipertensión arterial, retinopatía y ácido úrico en sangre en pacientes diabéticos tipo 2 que se atienden en la Unidad Funcional de Telesalud y Telemedicina del HCH-2021	HIPÓTESIS ESPECÍFICA Existe asociación de la ND con los siguientes factores: edad, tiempo de enfermedad diabética, antecedente familiar de ND, sexo, obesidad, tabaquismo, HbA1c, dislipidemia, hipertensión arterial, retinopatía y ácido úrico en sangre en pacientes diabéticos tipo 2 que se atienden en la Unidad Funcional de Telesalud y Telemedicina del HCH-2021	VARIABLES INDEPENDIENTES a. Edad cronológica b. Tiempo de enfermedad diabética c. Antecedente familiar de ND d. Sexo e. Obesidad f. Tabaquismo g. HbA1c h. Dislipidemia i. Hipertensión arterial j. Retinopatía diabética k. Ácido úrico en sangre
DISEÑO DE ESTUDIO E INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN	POBLACIÓN Y MUESTRA	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
Estudio transversal y ficha de recolección de datos	POBLACIÓN: Constituida por 500 pacientes con DM2 que se atienden en la Unidad Funcional de Telesalud y Telemedicina del HCH entre marzo y julio del 2021 MUESTRA n=165 pacientes seleccionados mediante muestreo sistemático	Edad cronológica mayor o igual a 18 años; tiempo de enfermedad diabética mayor de 5 años; examen reciente (3 meses) de la retina; medición de la albúmina urinaria al menos 2 veces en los últimos 3 meses, medición de la TFG-e al menos 2 veces en los últimos 3 meses; sedimento urinario normal; ausencia de enfermedades sistémicas; consentimiento informado del paciente	Edad cronológica menor de 18 años; tiempo de enfermedad diabética menor o igual a 5 años; ausencia de examen de la retina en los últimos 3 meses, aumento significativo de la albuminuria en los últimos 3 meses; albúmina urinaria en rango nefrótico (>2500 mg/g de creatinina); disminución significativa de la TFG-e en los últimos 3 meses; sedimento urinario patológico; hipertensión arterial refractaria o maligna; presencia de enfermedades sistémicas; tener DM1; tener infección urinaria, fiebre, haber hecho ejercicio intenso, glucemia mayores de 250 mg/dl al momento de la determinación de la albúmina urinaria;

ANEXO 5. FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Título: FACTORES ASOCIADOS A NEFROPATÍA DIABÉTICA EN PACIENTES PORTADORES DE DIABETES MELLITUS TIPO 2 QUE SE ATIENDEN EN LA UNIDAD FUNCIONAL DE TELESALUD Y TELEMEDICINA DEL HOSPITAL CAYETANO HEREDIA 2021

CÓDIGO				
FECHA				
EDAD (AÑOS)				
EDAD AL DX DE DM2				
TIEMPO DE ENFERMEDAD				
SEXO	FEMENINO		MASCULINO	
LUGAR DE NACIMIENTO				
LUGAR DE PROCEDENCIA				
NIVEL EDUCATIVO	ANALFABETO	PRIMARIA	SECUNDARIA	SUPERIOR
ANTECEDENTE DE FAMILIAR DIRECTO CON ND	SI		NO	
TABACO	SI		NO	
TRATAMIENTO DE LA DM	METFORMINA		NPH	
	GLIBENCLAMIDA		NPH + REGULAR	
	METFORMINA +GLIBENCLAMIDA		NPH + METFORMINA	
	OTRO		OTRO	
HIPERTENSIÓN ARTERIAL	SÍ		NO	
TRATAMIENTO DE HTA	LOSARTAN		HCTZ	
	AMLODIPINO		FUROSEMIDA	
	CAPTOPRIL		METILDOPA	
	ENALAPRIL		OTRO	
RETINOPATÍA DIABÉTICA	NO EVIDENCIA		R. PROLIFERATIVA	
	NO PROLIFERATIVA		AMAUROSIS	
	CATARATA		GLAUCOMA	
TRATAMIENTO DE LA NEFROPATÍA DIABÉTICA				
TRATAMIENTO DE LA DISLIPIDEMIA				
TRATAMIENTO DE LA HIPERURICEMIA				
COMORBILIDAD				
PESO				
TALLA				
IMC				

PERÍMETRO ABDOMINAL	
PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA	
PRESIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA	
GLUCEMIA	
HEMOGLOBINA GLUCOSILADA A1C	
COLESTEROL	
LDL COLESTEROL	
HDL COLESTEROL	
TRIGLICÉRIDOS	
CREATININA	
HEMOGLOBINA	
PRIMERA DETERMINACIÓN DE LA TFG-e	
SEGUNDA DETERMINACIÓN DE LA TFG-e	
PRIMERA DETERMINACIÓN DE LA ALBUMINURIA	
SEGUNDA DETERMINACIÓN DE LA ALBUMINURIA	
FIEBRE/EJERCICIO INTENSO O GLUCEMIA >250 mg/dl AL MOMENTO DE MEDIR LA ALBUMINURIA	
ÁCIDO ÚRICO EN SANGRE	
# DE NEUTRÓFILOS	
# DE LINFOCITOS	
RELACIÓN NEUTRÓFILO/LINFOCITO	

ANEXO 6. CUADRO DE OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	NIVEL DE MEDICIÓN	UNIDADES
NEFROPATÍA DIABÉTICA	Binaria	Sí: albúmina ≥ 300 mg/dl y/0 TFG-e < 60 ml/min/1.73 m ² No: albúmina < 300 mg/dl y/0 TFG-e ≥ 60 ml/min/1.73 m ²
EDAD CRONOLÓGICA	Continua	Años
NIVEL EDUCATIVO	Categórica	• Analfabeto • Primaria • Secundaria • Superior
TIEMPO DE ENFERMEDAD DIABÉTICA ²	Continua	Años
ANTECEDENTE FAMILIAR DE ND	Binaria	Sí/No
SEXO	Binario	Masculino/femenino
OBESIDAD	Binario	IMC > 30 kg/m ²
TABAQUISMO	Binario	Sí/No
ANTECEDENTE DE HTA	Binario	Sí/No
Hb A _{1c}	Continua	%
COLESTEROL TOTAL	Continua	mg/dl
HDL-COLESTEROL	Continua	mg/dl
LDL-COLESTEROL	Continua	mg/dl
VLDL-COLESTEROL	Continua	mg/dl
TRIGLICÉRIDOS	Continua	mg/dl
ÁCIDO ÚRICO EN SUERO	Continua	mg/dl
HEMOGLOBINA	Continua	g%
RELACIÓN NEUTRÓFILOS/LINFOCITOS (RNL)	Categórica	Inflamación baja: RNL < 1.5 Inflamación intermedia: RNL entre 1.5 y 3 Inflamación alta: RNL > 3

ANEXO 7. ABREVIATURAS

- ND= Nefropatía diabética
- DM1= diabetes mellitus tipo 1
- DM2=diabetes mellitus tipo 2
- ADA= American Diabetes Association
- AGEs= Advanced glycation end products
- RAGE= Receptor for Advanced Glycation Endproducts=
- AOPP= advanced oxidation protein products
- ALE= advanced lipoxidation end producto
- TFG-e= Tasa de Filtración Glomerular estimada
- ERC= Enfermedad Renal Crónica
- ACR= urine albumin-to-creatinine ratio
- RAAS (SRAA)= Renin-Angiotensin-Aldosterone System
- FSGS= focal segmental glomerulosclerosis
- PICGN=Pauci-innmune glomerulonefritis
- IDMS=Espectrometría de masas con dilución de isótopos rastreable
- MDRD= Modification of Diet in Renal Disease Study Equation
- CKD-EPI= Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
- NIDDK=National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney diseases
- KIM-1= Kidney injury molecule-1
- NGAL= Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin
- MCP-1= Monocyte Chemoattractant Protein 1 (MCP-1)
- KDIGO= Kidney Disease: Improving Global Outcomes
- HIF-1= Hypoxia-inducible factor
- NF- κ B= Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
- TNF = tumor necrosis factor
- ROS= Reactive oxygen species
- CAMs= cell adhesion molecules (CAMs)
- DAMPs=Danger associated molecular patterns

- GPR91= G kidney specific protein-coupled metabolic receptor= Receptor metabólico acoplado a proteína G específica del riñón 91
- TGF β 1= Transforming Growth Factor-Beta1= Factor de crecimiento transformante-Beta1
- PAI-1= Plasminogen activator inhibitor-1= Inhibidor del activador del plasminógeno-1
- UIgGCR= cociente IgG/creatinina urinaria
- EURODIAB= The European Diabetes Prospective Complications Study Group) = El Grupo Europeo de Estudio de Complicaciones Prospectivas de la Diabetes
- ACE= angiotensin-converting enzyme= enzima convertidora de angiotensina
- DCCT/EDIC= Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications= Ensayo de Control y Complicaciones de la Diabetes/Epidemiología de las Intervenciones y Complicaciones de la Diabetes
- GWAS= genome-wide association studies= estudios de asociación del genoma completo
- HbA1c= glycosylated hemoglobin
- hsCRP= high-sensitivity C-reactive protein= proteína C reactiva de alta sensibilidad
- NAG= N-acetyl- β -D-glucosaminidase= N-acetil- β -D-glucosaminidasa
- KDOQI =The National Kidney Foundation Kidney Disease: Outcomes Quality Initiative
- (KDOQI) working group for diabetes and CKD= Fundación Nacional del Riñón para la diabetes y la ERC
- Estudio RIACE= Renal Insufficiency and Cardiovascular Events Italian Study Group= Grupo de Estudio Italiano de Insuficiencia Renal y Eventos Cardiovasculares
- Estudio DEMAND=Developing Education on Microalbuminuria for Awareness of Renal and Cardiovascular Risk in Diabetes = Desarrollo de la educación sobre la microalbuminuria para la concientización del probabilidad renal y cardiovascular en la diabetes
- NIDDK:National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney diseases= Instituto Nacional de Diabetes y Enfermedades Digestivas y Renales
- EGF=Epidermal Growth Factor=factor de crecimiento epidérmico
- PKC=protein kinase C
- ET-1= Endothelin-1

- ORG=Obesity related glomerulopathy
- AMPK= AMP-activated protein kinase
- VEGF= Vascular Endothelial Growth Factor
- Fc= fragment crystallizable (Fc) region is the tail portion of antibody molecules called IgG1
- Janus kinases (JAKs)= signal transducer and activator of transcription proteins
- TNF- α =alfa tumoral necrosis factor
- IL-6= Interleukin-6
- UKPDS= United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) El estudio prospectivo inglés sobre diabetes
- apoB100= apolipoproteína B100
- VIF= variance inflation factor
- ADVANCE STUDY= The Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation trial
- REENAL= Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan
- APOL-1=apolipoproteína-1
- ELMO-1 gen= Engulfment and Cell Motility 1 gen
- ARAI= Angiotensin II receptor antagonists
- MAPK= Mitogen-Activated Protein Kinase
- CD8= cluster of differentiation 8
- NLRP3=NOD-like receptor protein 3
- Epo=Erythropoietin
- PCR= Polymerase Chain Reaction
- IGF-1= insulin-like growth factor
- TNF-R1=Tumor necrosis factor receptor 1
- TNF-R2= Tumor necrosis factor receptor 2
- CC2=Chemokine (C-C motif) ligand 2 (ligando de quimioquina2)
- CCR2= receptor de MCP-1
- CCX140= Inhibitor of the Chemokine Receptor CCR

ANEXO 8. FÓRMULAS

CÁLCULO DE LA TFG

Para tasas de filtración glomerular menores de 60 ml/min/1.72 m² se utiliza el método MDRD mediante la siguiente ecuación:

$$\text{TFG (ml / min / 1,73 m}^2\text{)} = 175 \times (\text{Scr})^{-1,154} \times (\text{Edad})^{-0,203} \times (0,742) \text{ si es mujer} \\ \times (1,212 \text{ si es afroamericano})$$

donde Scr es la creatinina sérica en mg/dl. Dicha ecuación no requiere el peso corporal porque los resultados se informan normalizados a 1,73 m² de superficie corporal, que es una superficie media aceptada para adultos.²⁷

Para tasas de filtración glomerular mayores de 60 ml/min/1.72 m² se utiliza el método CPK-EPI mediante la siguiente ecuación:

$$\text{TFG} = 141 \times \min(\text{Scr} / \kappa, 1)^\alpha \times \max(\text{Scr} / \kappa, 1) - 1,209 \times 0,993 \text{ Edad} \times 1,018 [\text{si es mujer}] \times 1,159 [\text{si es afroamericano}]$$

donde: Scr es la creatinina sérica en mg / dl, κ es 0,7 para mujeres y 0,9 para hombres, α es -0,329 para mujeres y -0,411 para hombres, min indica el mínimo de Scr / κ o 1, y max indica el máximo de Scr / κ o 1. Al igual que el método MDRD, la ecuación no requiere contar con el peso corporal porque los resultados se informan normalizados a 1,73 m² de superficie corporal, que es una superficie media aceptada para adultos. Ambas ecuaciones suelen ser menos precisas a medida que aumenta la TFG, como en personas con función renal normal.²⁷

ANEXO 9. CÁLCULO DEL TAMAÑO DE MUESTRA

Para el presente estudio se utilizará la siguiente fórmula de tamaño de muestra para la estimación de una proporción correspondiente a una población finita

$$n = \frac{N * Z_{\alpha} * p * q}{d^2 * (N - 1) + Z_{\alpha} * p * q}$$

Dónde:

n = Tamaño de la muestra

N = Tamaño de la población bajo estudio=500

Z_{α} = Nivel de confianza al 95%= 1.96

d = precisión= 5%

p = proporción estimada de ND esperada =0.20

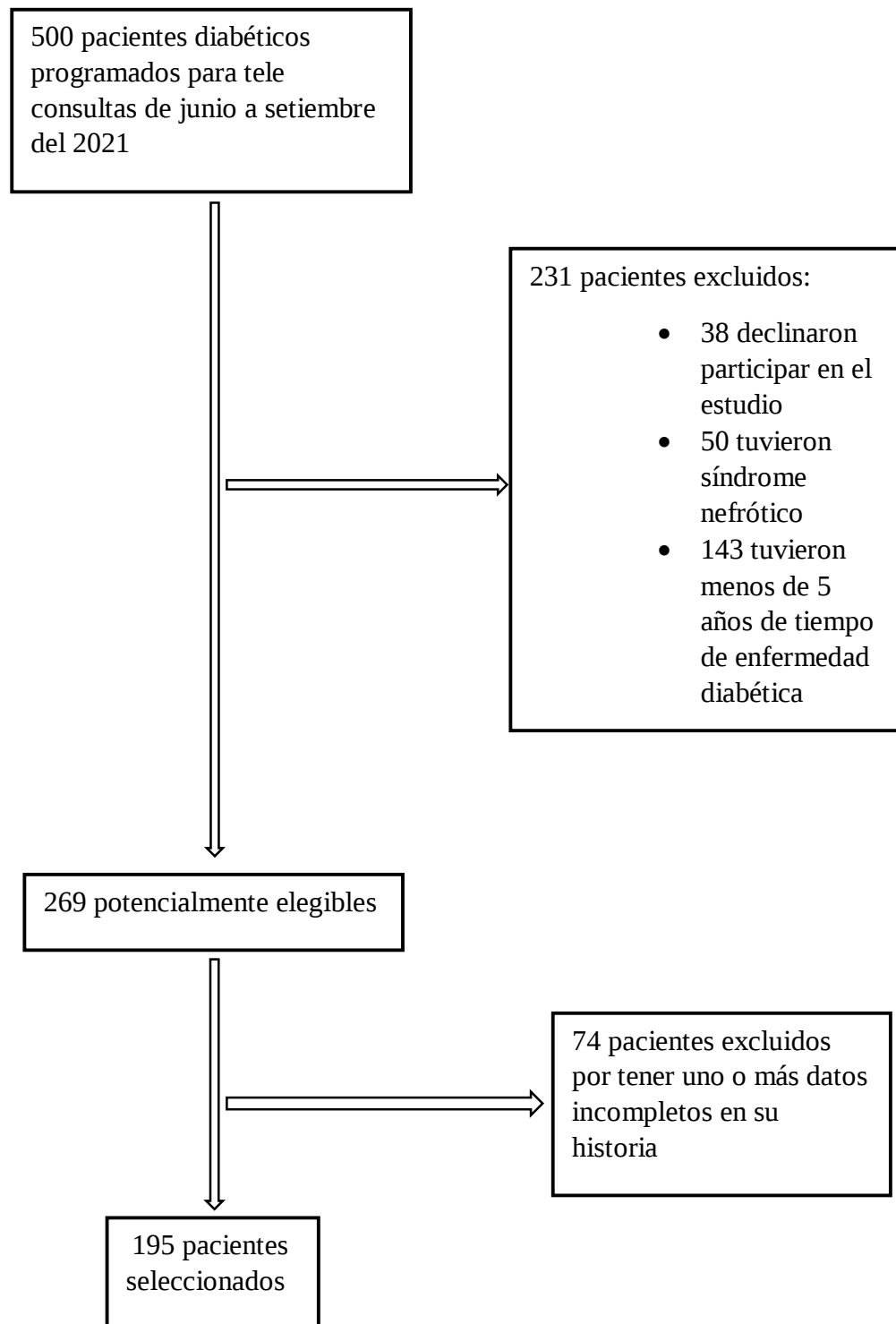
q= 1-p (1-0.20=0.80)

Cálculo: $\frac{500^2 * 1.96^2 * 0.20 * 0.80}{0.05^2 * (500 - 1) + 1.96^2 * 0.20 * 0.80} = 165$

Cálculo del tamaño muestral ajustado a las pérdidas. Se asumió una proporción de 15% de pérdidas (R=0.15). Por tanto:

$n_{\text{final}} = n * (1/1-R)$ donde $R=0.15=165 * (1/0.85) = \mathbf{194}$, cuyo poder estadístico es de 90%

ANEXO 10. DIAGRAMA DE FLUJO DE LOS PACIENTES

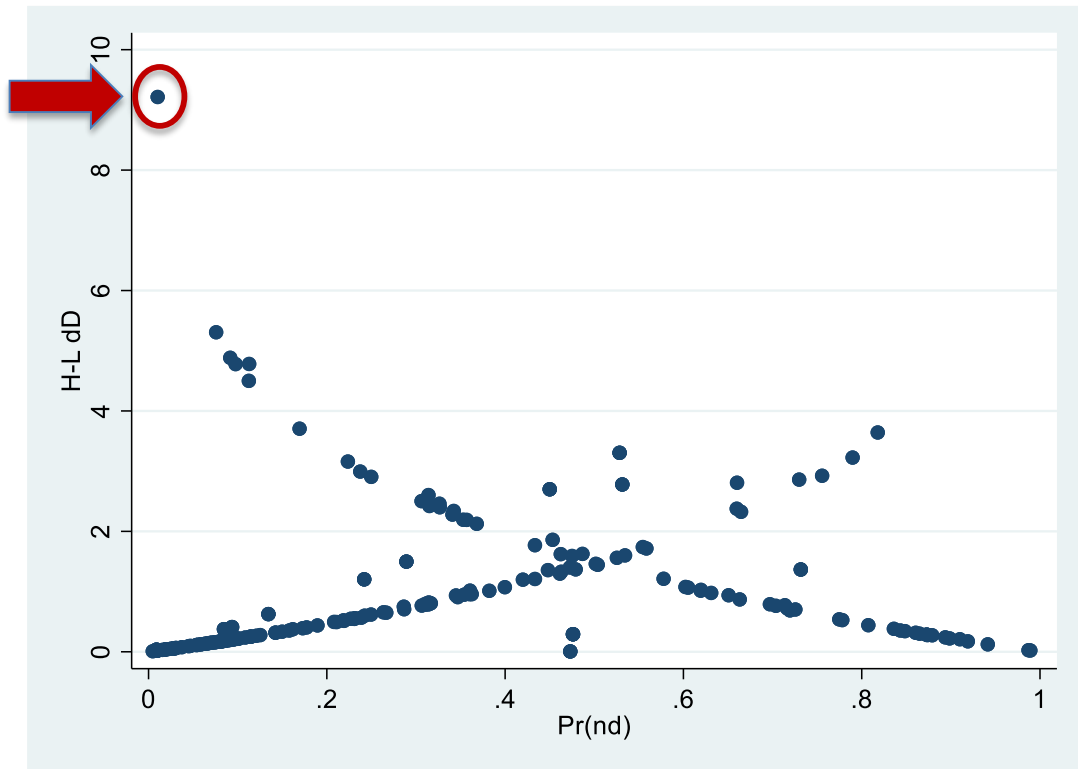


ANEXO 11. Análisis de multicolinealidad mediante el Factor de Inflación de la varianza (VIF)* y la tolerancia (1/VIF)

Variable	VIF	1/VIF (TOLERANCIA)
Colesterol	9.07	0.11
LDL-colesterol	7.29	0.14
Edad cronológica	3.69	0.27
Edad al diagnóstico de DM2	3.38	0.30
Hemoglobina glucosilada A1c	2.83	0.35
Glucemia	2.77	0.36
Triglicéridos	2.25	0.44
HDL-colesterol	1.79	0.56
Sexo	1.4	0.71
Tratamiento con gabapentina	1.33	0.75
Tratamiento de la DM2	1.32	0.75
Conteo de neutrófilos	1.32	0.76
Hemoglobina	1.32	0.76
Índice de Masa Muscular	1.27	0.79
Antecedente de tabaquismo	1.26	0.79
Tratamiento con atorvastatina	1.25	0.80
Tratamiento de hipertensión arterial	1.24	0.81
Nivel de escolaridad	1.23	0.82
Antecedente familiar de nefropatía diabética	1.21	0.83
Ácido úrico	1.19	0.84
Retinopatía	1.17	0.85
Conteo de linfocitos	1.15	0.88

*VIF >10 ó 1/VIF <0.10: significa colinealidad

ANEXO 12. Gráfica del residual *deviance* vs la probabilidad predicha de ND para ilustrar la presencia de valores extremos



Gráfica del residual *deviance* vs la probabilidad predicha de ND después de realizar la regresión logística multivariada que demuestra sólo una observación extrema (en rojo y con flecha).