

**CARACTERIZACIÓN DE PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 CON  
ENFERMEDAD RENAL DE FENOTIPO NO PROTEINÚRICO NO  
ALBUMINÚRICO, ATENDIDOS EN UNA IPS DE CARTAGENA EN  
EL PERIODO 2021- 2022.**

INVESTIGADOR

Yerina Hortensia Salas Carmona

UNIVERSIDAD DEL SINU SECCIONAL CARTAGENA

ESCUELA DE ENFERMERÍA

MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGIA

CARTAGENA DE INDIAS D. T. H. Y C.

AÑO 2024

**CARACTERIZACIÓN DE PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 CON  
ENFERMEDAD RENAL DE FENOTIPO NO PROTEINÚRICO NO  
ALBUMINÚRICO, ATENDIDOS EN UNA IPS DE CARTAGENA EN  
EL PERIODO 2021- 2022.**

Yerina Hortensia Salas Carmona

Trabajo de investigación para optar el título de  
Magister en epidemiología

TUTOR

Dagoberto Serpa Diaz MD. Esp. En Medicina Interna

COTUTOR

Jorge Rico Fontalvo MD. Esp. En Nefrología

UNIVERSIDAD DEL SINU SECCIONAL CARTAGENA

ESCUELA DE ENFERMERÍA

MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGIA

CARTAGENA DE INDIAS D. T. H. Y C.

AÑO 2024

**NOTA DE ACEPTACIÓN**

**FIRMA DEL PRESIDENTE DEL JURADO**

**FIRMA DEL JURADO**

**FIRMA DEL JURADO**

Cartagena de Indias, Julio de 2024.

**CONFLICTO DE INTERESES.**

Como autora, declaro que no existe conflicto de intereses.



## AGRADECIMIENTOS

Expreso mi más sincero agradecimiento a las personas que contribuyeron a la realización de este proyecto. En primer lugar, quiero agradecer al Dr. Rodrigo Daza Arnedo, quien generosamente me brindó su orientación para la selección de este valioso tema de estudio, a mis tutores de tesis Jorge Rico Fontalvo y Dagoberto Serpa Díaz por la orientación, paciencia y apoyo constante a lo largo de este proceso. Sus consejos y apreciaciones fueron fundamentales para el desarrollo de este trabajo.

También quiero agradecer a mis profesores Enrique Ramos Clason, Andrés Felipe Tirado Otálvaro y Roberto Trespacios Alies por sus valiosas sugerencias y asesoramiento durante el desarrollo de mi investigación.

Agradezco profundamente a mis padres, hermanos, esposo e hijos por su amor incondicional, su apoyo emocional y sus palabras de aliento en los momentos más difíciles. Su confianza en mí ha sido mi mayor motivación, de la misma manera doy gracias a mis compañeras de clase que me ayudaron a mantener el equilibrio durante esta etapa.

Por último, pero no menos importante agradezco a la coordinación de Caminos IPS por brindarme el espacio para poder ejercer mis estudios y el acceso a la información necesaria para llevar a cabo esta investigación. Sin su contribución, este trabajo no habría sido posible.

¡Gracias a todos!

## **DEDICATORIA**

Dedico este logro primeramente a Dios quien es quien me sostiene firme para seguir luchando por mis sueños, a mis familiares, amigos y profesores que han creído en mí.



## Tabla de contenido

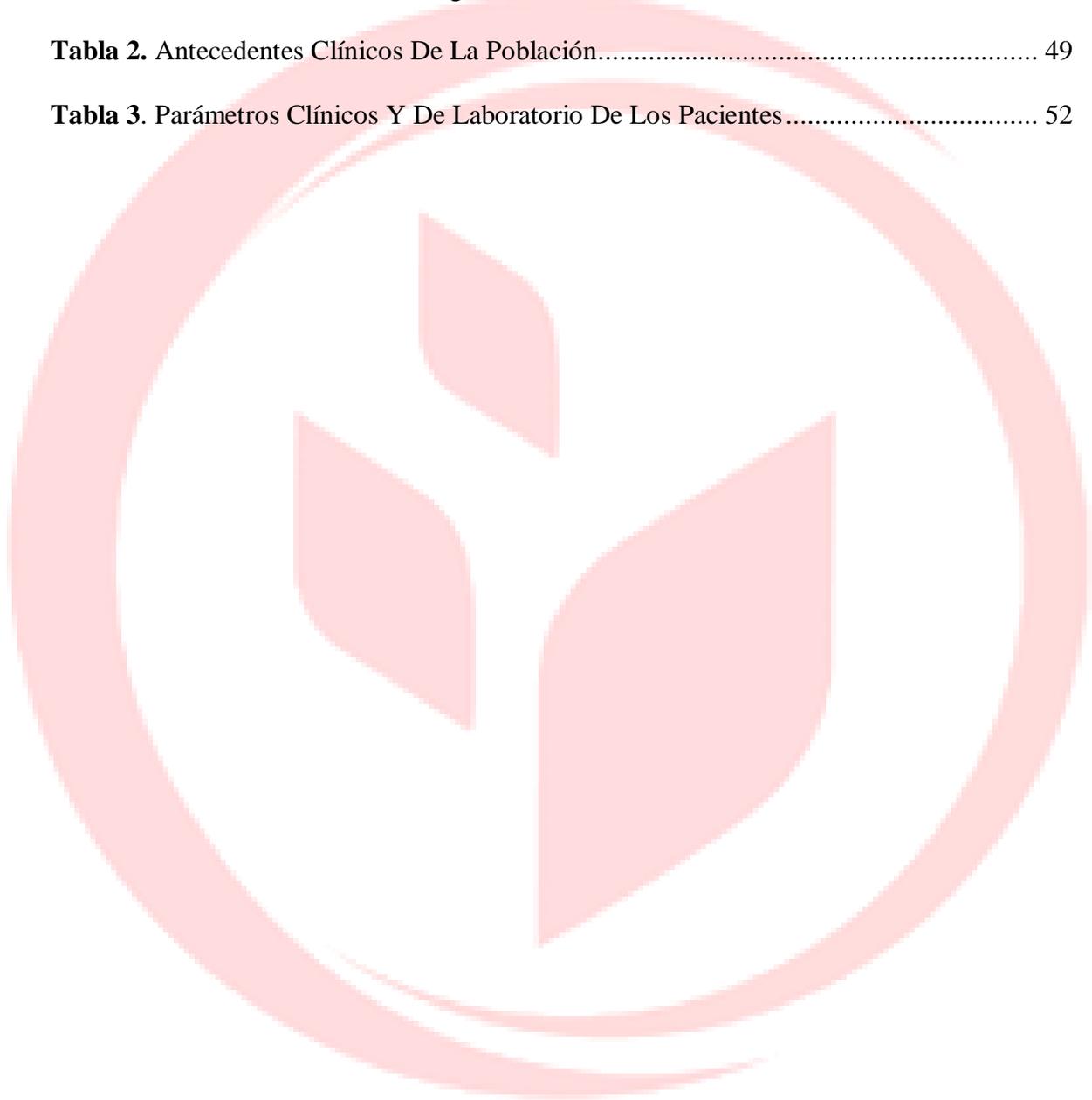
1.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	17
2.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	21
3.	JUSTIFICACIÓN.....	22
4.	OBJETIVOS.....	23
5.	MARCO TEÓRICO/REFERENCIAL.....	24
5.1.	Fisiopatología.....	29
5.2.	Factores De Riesgo (Fr):.....	29
6.2.1.	Incremento de la albuminuria.....	29
6.2.2.	Hiperglucemia.....	30
6.2.3.	Raza.....	31
6.2.4.	Hipertensión.....	31
6.2.5.	Dislipidemia:.....	31
6.2.6.	Obesidad.....	32
6.2.7.	Tabaquismo.....	32
5.3.	Diagnóstico:.....	32
5.4.	Tratamiento.....	34
6.	ANTECEDENTES/ ESTADO DEL ARTE.....	38
7.	MARCO CONCEPTUAL.....	42
8.	METODOLOGÍA.....	45
9.	RESULTADOS.....	48

10.	DISCUSIÓN .....	54
11.	CONCLUSION .....	57
	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	58
12.	LISTADO DE ANEXOS.....	66



## **Lista de tablas**

<b>Tabla 1.</b> Características Sociodemográficas De La Población .....	48
<b>Tabla 2.</b> Antecedentes Clínicos De La Población.....	49
<b>Tabla 3.</b> Parámetros Clínicos Y De Laboratorio De Los Pacientes .....	52

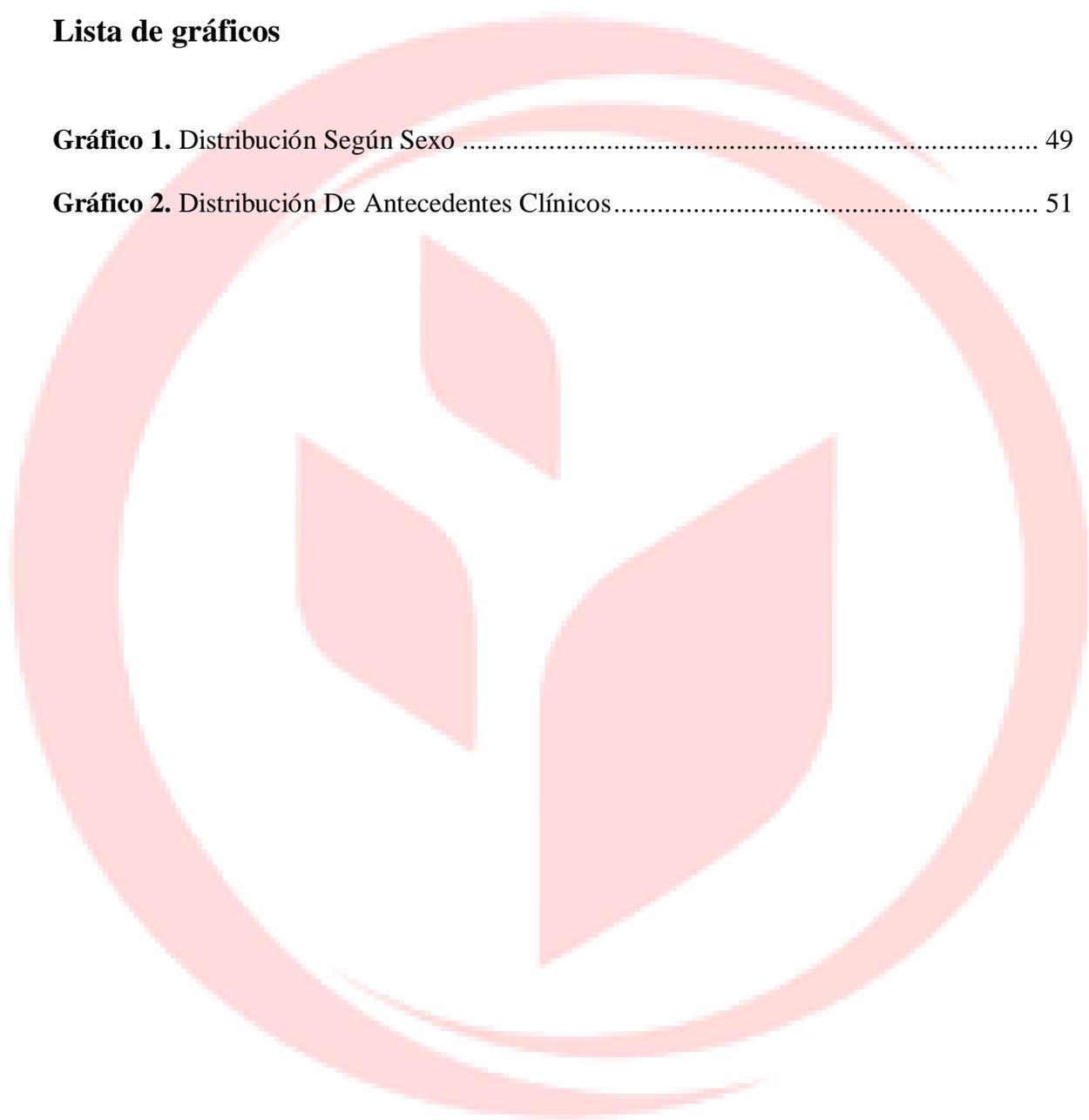


## Lista de figuras

<b>Figura 1.</b> Modelo Conceptual De La Historia Natural De La Enfermedad Renal .....	28
<b>Figura 2.</b> Estadios De La Enfermedad Renal Diabética De Acuerdo A La Tasa De Filtración Glomerular Y Niveles De Albuminuria Y Clasificación De Riesgo Para La Progresión De La Enfermedad Renal En Etapa Terminal.....	34
<b>Figura 3.</b> Flujograma de selección de participantes.....	46

## **Lista de gráficos**

<b>Gráfico 1.</b> Distribución Según Sexo .....	49
<b>Gráfico 2.</b> Distribución De Antecedentes Clínicos.....	51



## RESUMEN

**Introducción:** La enfermedad renal diabética es una de las complicaciones más comunes de la diabetes mellitus. Se ha dividido clásicamente en dos fenotipos: proteinúrico y no proteinúrico según la tasa de filtración glomerular y el coeficiente de relación albuminuria-creatinuria. El fenotipo no proteinúrico es definido por una relación albuminuria-creatinuria (RAC) menor de 300 mg/gr y suele dividirse entre albuminúrico (RAC entre 30 y 300 mg/g) y no albuminúrico (RAC <30 mg/g), este último objeto de nuestra investigación. **Objetivos:** Describir las características clínicas y epidemiológicas de pacientes diabéticos tipo 2 con enfermedad renal diabética de fenotipo no proteinúrico no albuminúrico atendidos en una IPS de Cartagena en el periodo 2021- 2022. **Métodos:** Estudio observacional de tipo descriptivo. **Resultados:** Hallamos 7.698 diabéticos tipo 2, el 39% (2987) clasificados como no proteinúricos, el 57.3% (1714) no albuminúricos, de los cuales 77% (1320) se hallaban en estadio 3a, 16.98% (291) en estadio 3b, 4.67% (80) en estadio 4 y 1.34% (23) en estadio 5; predominio del sexo femenino 75.73% (1298), mediana de edad 69 (RIC 62 - 76); 9.5% (163) con antecedente tabáquico; 22.99% (382) dislipidémicos, el 85% eran hipertensos, mediana de hemoglobina glicosilada 6.5 (RIC 6-7.3); el IMC promedio se encontró en rango de sobrepeso, coeficiente de relación albuminuria-creatinuria 20 (RIC 16-25) y poca prevalencia de retinopatía diabética. **Conclusión:** La enfermedad renal diabética con fenotipo no albuminúrico es frecuente dentro de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, con características muy similares entre sí en las diferentes poblaciones a nivel mundial, se hace necesario realizar más estudios que permitan hacer evaluación del riesgo y pronóstico cardio renal.

**Palabras clave:** (fuente DeCS-BIREME)

Enfermedad renal, Enfermedad renal diabética, diabetes mellitus, Enfermedades Cardiovasculares, albuminuria, creatinina, tasa de filtración glomerular.



## SUMMARY

**Introduction:** Diabetic kidney disease is one of the most common complications of diabetes mellitus. It has been classically divided into two phenotypes: proteinuric and non-proteinuric according to the glomerular filtration rate and the albuminuria-creatinuria ratio coefficient. The non-proteinuric phenotype is defined by an albuminuria-creatinuria ratio (RAC) less than 300 mg/g and is usually divided into albuminuric (RAC between 30 and 300 mg/g) and non-albuminuric (RAC <30 mg/g), the latter object of our investigation. **Objectives:** To describe the clinical and epidemiological characteristics of type 2 diabetic patients with diabetic kidney disease of a non-proteinuric, non-albuminuric phenotype treated at an IPS in Cartagena in the period 2021-2022. **Methods:** Descriptive observational study. **Results:** We found 7,698 type 2 diabetics, 39% (2987) classified as non-proteinuric, 57.3% (1714) non-albuminuric, of which 77% (1320) were in stage 3a, 16.98% (291) in stage 3b, 4.67% (80) in stage 4 and 1.34% (23) in stage 5; female predominance 75.73% (1298), median age 69 (IQR 62 - 76); 9.5% (163) with a smoking history; 22.99% (382) were dyslipidemic, 85% were hypertensive, median glycosylated hemoglobin 6.5 (IQR 6-7.3); The average BMI was found to be in the overweight range, albuminuria-creatinuria ratio coefficient 20 (IQR 16-25) and low prevalence of diabetic retinopathy. **Conclusion:** Diabetic kidney disease with a non-albuminuric phenotype is common among patients with type 2 diabetes mellitus, with very similar characteristics in different populations worldwide. It is necessary to carry out more studies that allow risk assessment and prognosis. renal cardio.

**Keywords:** (source DeCS-BIREME)

Kidney disease, Diabetic kidney disease, diabetes mellitus, Cardiovascular Diseases, albuminuria, creatinine, glomerular filtration rate.



## INTRODUCCIÓN

Una de las complicaciones más frecuentes de la diabetes mellitus, es la enfermedad renal diabética (ERD) el 20% - 40% de los diabéticos la padecen, su diagnóstico se realiza por la disminución de la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) y/o la presencia de aumento persistente de albuminuria (3 meses o más). El hallazgo de albuminuria definida como la pérdida de albumina en orina y catalogada como el primer y principal signo clínico de enfermedad renal crónica permite intervenciones tempranas, que ayuden a disminuir la progresión e impacto de la enfermedad; sin embargo, este paradigma ha sido últimamente cuestionado, debido a que se ha hallado que parte de los diabéticos, presentan insuficiencia renal progresiva normoalbuminúrica, denominada como riñón diabético normoalbuminúrico, investigaciones epidemiológicas han demostrado que esta patología es común, lo que hace ineludible cambiar el paradigma tradicional; su patogenia aún no es clara, pero estudios clínicos han identificado algunas características clínico-patológicas de quienes la padecen, hallazgos que siguen siendo controvertidos y motivan a realizar investigaciones que permita caracterizar nuestra población de diabéticos con enfermedad renal con fenotipo no albuminúrico y evaluar el comportamiento de las variables de interés, este estudio será observacional de tipo descriptivo, mediante el análisis de la base de datos de los pacientes atendidos en el programa de riesgo cardiovascular de la IPS (Institución Prestadora de Servicios de Salud), se analizará y dará a conocer los resultados a la misma, para que ésta pueda mejorar sus procesos de calidad enfocados a disminuir el impacto de la enfermedad renal en su población tratada.

## 1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La clásica presentación de la enfermedad renal diabética (ERD) es la presencia de albuminuria que antecede a la disminución progresiva de la tasa de filtrado glomerular(1), sin embargo en la última década han surgido dudas sobre si la albuminuria puede reflejar suficientemente la etapa inicial de la ERD, debido a que se estimó que aproximadamente el 23% -55% de los pacientes diabéticos con TFG (tasa de filtración glomerular) reducida eran normoalbuminúricos(2); designándose como enfermedad renal diabética no albuminúrica, la cual en ausencia de macroalbuminuria es denominada como enfermedad renal diabética no proteinúrica donde se toma como punto de corte la RAC < 300 mg/gr (3), y la cual se subdivide en fenotipo no albuminúrico (FNA) ( TFGe menor de 60 cc /min y RAC menor de 30 mg/gr ) y fenotipo albuminúrico (FA) ( RAC entre 30-300 mg/gr y cualquier TFGe). A pesar de que ha venido incrementando la prevalencia de la enfermedad renal diabética no albuminúrica (ERD-NA), su cuadro clínico, características patológicas, pronóstico y mortalidad no se han investigado de manera completa (4), por lo que se hace necesario realizar estudios que permitan una comprensión más profunda de este evento y poder realizar intervenciones adecuadas y oportunas en estos pacientes.

La ERD-NA, puede estar asociada a características y factores como sexo femenino, tabaquismo, hiperglicemia, hipertensión, uso de bloqueadores del sistema renina angiotensina, ausencia de retinopatía, no obstante, los cuadros clínicos de los pacientes con este fenotipo no han sido consistentes (1).

El aumento de la prevalencia de la diabetes mellitus (DM) se ha convertido en un problema importante de política de salud a nivel mundial ya que además de generar impacto en la morbilidad de la población, resulta en un gran costo para el sistema de salud, en especial una de sus complicaciones como lo es la nefropatía diabética (ND)(5), término que se debería

usar para la casos ERD confirmada histológicamente(6), capaz de generar enfermedad renal terminal la cual disminuye la calidad de vida de quien la padece y cuyo tratamiento resulta muy costoso (5).

Aproximadamente 30.3 millones de personas de todas las edades padecen diabetes mellitus, representando el 9.4% de la población estadounidense, 10.9% de la población en China y 415 millones a nivel mundial; La ERD es la causa más común de enfermedad renal en etapa terminal en el mundo y se relaciona con mayor morbilidad y mortalidad en pacientes diabéticos; A pesar de que la tasa de incidencia de la ERC en Estados Unidos (EE.UU.) ha venido disminuyendo en los últimos años, su prevalencia sigue alcanzando altos niveles, en el 2018 el sistema de datos renales de EE.UU. (USRDS), notificó que la diabetes contribuyó al 36% de los casos de ERC entre 2013 y 2016 a pesar que en años anteriores (2001-2004) tuvo una disminución del 44%, el número de diabéticos ha aumentado y por ende la ERD ha incrementado aún más, de igual manera el número de pacientes diabéticos mayores de 18 años que iniciaron terapia para enfermedad renal en etapa terminal también incrementaron de forma significativa, de más de 40 000 en el año 2000 a más de 50 000 en el 2014(7).

En Francia, el 40% de los casos nuevos de pacientes que ingresaron a diálisis fueron diagnosticados como diabéticos, pero solo en el 21.4% fue declarada como causa de la enfermedad renal terminal, lo que hace considerar la presencia de dos entidades diferentes como son la DM como comorbilidad superpuesta a otra nefropatía, lo que denominamos enfermedad renal no diabética en paciente diabético y la enfermedad renal diabética atribuida propiamente a la diabetes como su nombre indica (8).

En China, la incidencia y prevalencia de la ERD, han tenido un aumento alarmante en los últimos diez años; en el año 2015 según el informe anual de datos emitidos por la Red de Enfermedades del Riñón de China, se establece la enfermedad renal diabética como la principal causa de enfermedad renal crónica, representando el 26.96%; el número aproximado de diabéticos con ERC en este país llegó a los 24,3 millones, por consiguiente, a nivel mundial la ERD se traduce en un gran peso para la salud pública(7). Conforme al

Atlas Mundial de Salud Renal de la Sociedad Internacional de Nefrología (ISN-GKHA), en América Latina para el año 2021 se presentó un 9.9% de prevalencia media de ERC con un intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 8.75-11.1% y para nuestro país la prevalencia se estimó en 10.7% (9). Las principales causas de ERC en nuestro territorio, se encuentran enfermedades precursoras tales como la hipertensión arterial (HTA) y otras clases de enfermedad cardiovascular (ECV), la diabetes mellitus tipo 2 y la uremia; otras patologías que se asocian a ERC son las autoinmunes, la insuficiencia renal aguda, el VIH (virus de inmunodeficiencia humana), por lo que en estos pacientes se hace necesario realizar acciones para el hallazgo oportuno de la misma; el 28% de los individuos diabéticos y entre el 21 y el 36% de los hipertensos desarrollan ERC; La ERC se comporta igualmente como factor de riesgo y desencadenante de ECV y de otras complicaciones(10). Por consiguiente, según lo reportado por la Cuenta de Alto Costo, entre las fechas julio 1 de 2021 a junio 30 de 2022; se halló una cifra 790,717 casos de individuos reportados con ERC (151,522 casos correspondieron a la región caribe), con una prevalencia de 1,54 casos por 100 habitantes, traduciéndose esto en una disminución de 11.14% en cuanto a 2021; y donde el 20.18 % (159.415) estuvo relacionado a diabetes (11). Debido al sinnúmero de limitaciones de carácter económico que presentan los países subdesarrollados y las poblaciones menos favorecidas, es necesario realizar un diagnóstico temprano que nos permita detener el progreso de la enfermedad, disminuir la mortalidad y por ende los gastos en salud, es sabido que del total de recursos con los que se cuenta para las enfermedades de alto costo, la población con ERC y sus precursoras consume aproximadamente el 48%. En nuestra nación, los análisis sobre la carga en enfermedad renal crónica para el año 2015, definen que entre el 1.6 y el 2.7% del producto interno bruto (PIB), es gastado en la población renal trayendo a colación como dato importante que ese año la inversión del PIB en salud fue del 5.73% (9).

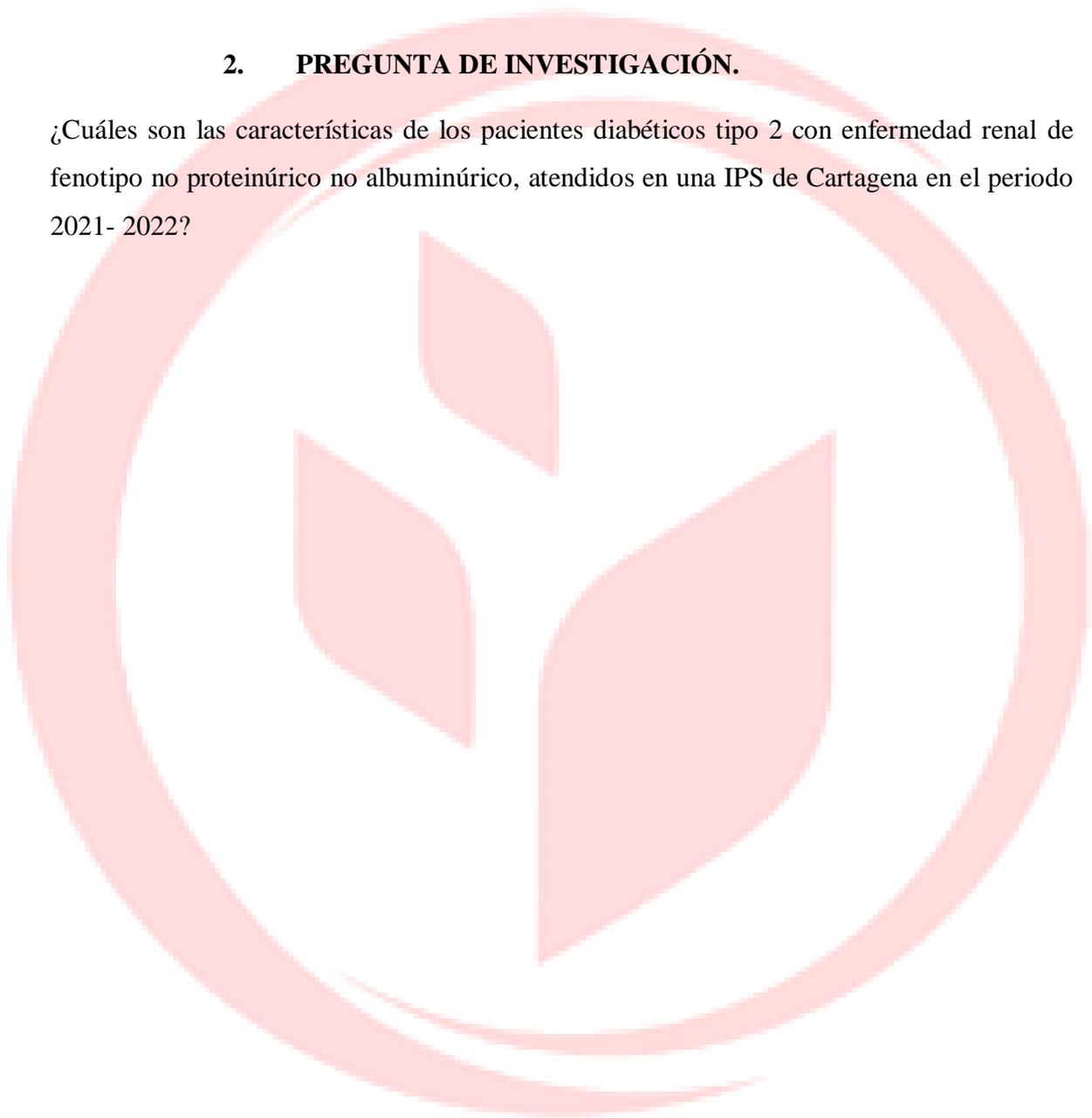
Según la cuenta de alto costo del 2020 en el Departamento de Bolívar se presentaron 975 casos de ERC con una mortalidad cruda de 45,23 y estandarizada de 49,83 por 100.000 habitantes, por otro lado, en Cartagena, fueron reportados 24.294 casos de ERC (1.070

individuos en estadio 5 con una prevalencia cruda de 105,29 y ajustada de 115,18 por cada 100.000 habitantes), calculándose una prevalencia cruda de 2,39 y ajustada de 2,72 por cada 100.000 habitantes, el número de muertes fue de 699 casos con una mortalidad cruda de 68,78 y estandarizada de 79,71 por 100.000 habitantes, (11).



## **2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.**

¿Cuáles son las características de los pacientes diabéticos tipo 2 con enfermedad renal de fenotipo no proteinúrico no albuminúrico, atendidos en una IPS de Cartagena en el periodo 2021- 2022?



### **3. JUSTIFICACIÓN.**

En las últimas décadas se han hallado pacientes que presentan ERD con tasa de filtración glomerular reducida, pero con normoalbuminúria, es decir que ese principal signo de diagnóstico e intervención temprana no se presenta, lo que se traduce en desventaja para nuestros pacientes y el sistema de salud en general, ya que si no se logra un diagnóstico de manera temprana hay más riesgo de complicaciones, por ende, el paciente pierde calidad de vida y se incrementan los costos en salud. Por medio de esta investigación, se dará a conocer las características clínicas y sociodemográficas de los pacientes que padecen el fenotipo no proteinúrico no albuminúrico, definir la prevalencia con la que se presenta, con el fin de que puedan ser identificados con mayor facilidad dentro de los procesos de atención en salud y permitan establecer acciones tempranas que disminuyan el riesgo de progresión del daño renal y por ende de posibles complicaciones, mejorando así la calidad de vida a largo plazo de nuestros pacientes y logrando obviamente disminuir los gastos en salud. En Colombia es poco lo que se conoce sobre este fenotipo y esta investigación es factible ya que se poseen conocimientos y experiencia sobre la patología a estudiar, además se tiene el acceso a la base de datos, e historias clínicas de los pacientes objeto de estudio, por lo que es posible su desarrollo; hasta ahora ni en esta institución, ni en nuestro país, se ha realizado análisis similar, por lo que resulta muy provechoso su realización.

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1. Objetivo General**

Caracterizar a los pacientes diabéticos tipo 2 con enfermedad renal de fenotipo no proteinúrico no albuminúrico, atendidos en una IPS de Cartagena en el periodo 2021- 2022.

### **4.2. Objetivos específicos**

Identificar la frecuencia con la que se presenta este fenotipo de la enfermedad renal diabética en la población estudiada.

Describir las características sociodemográficas y clínicas de la población de estudio.

Establecer cuáles son las características sociodemográficas y clínicas que se presentan con mayor prevalencia en el objetivo de estudio.

## 5. MARCO TEÓRICO/REFERENCIAL

El concepto enfermedad renal diabética (ERD) fue introducido por la Fundación Nacional del Riñón de 2007, con el fin de describir la enfermedad renal atribuible a la diabetes mellitus, en sustitución de la nefropatía diabética (ND) (12). De este modo la ERC es determinada como la pérdida de función renal, logrando una tasa de filtración glomerular disminuida (TFGe  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) y albuminuria (albúmina en orina) (13), puede ser diagnosticada por medio de la relación albúmina-creatinina urinaria (RAC) (14), cuando esta se encuentra en un valor igual o superior a 30 mg/g (4) su hallazgo permite realizar intervenciones tempranas en los pacientes, con el objetivo de disminuir la progresión e impacto de la misma. Está establecido que la diabetes mellitus (DM) origina complicaciones macro y microvasculares, siendo la nefropatía diabética la más frecuente de estas; se reporta que hasta el 40 % de los pacientes diabéticos tipo 2 que asisten a la primera consulta ya padecen nefropatía diabética (15), normalmente se ha dado el nombre de ND al compromiso renal causado por diabetes, pero cabe aclarar, que este concepto debe ser usado para ERD confirmada por medio de biopsia renal, donde podemos hallar cambios histológicos como expansión difusa de la matriz mesangial, engrosamiento de la membrana basal glomerular, los típicos nódulos de Kimmelsteil-Wilson, signos patognomónicos de esta patología, y que se expresa clínicamente con proteinuria, hipertensión arterial (HTA) y una progresiva disminución de la función renal, este término ya se halla en desuso sin embargo algunos estudios aún lo utilizan, nosotros nos referiremos a esta como enfermedad renal diabética. Por otro lado, es muy común la afirmación que no existe compromiso renal si no hay presencia de albumina o proteína en orina, sin embargo esta declaración no es del todo cierta debido a que existe un 25% de pacientes con compromiso renal sin presentar proteinuria o biopsia renal que lo sustente(15), durante la última década, diversos estudios han dado a conocer situaciones en que el curso de la función renal (cambios en la TFG y la albuminuria)

difieren del fenotipo clásico, esta discrepancia se puede presentar por variaciones en la prevalencia de comorbilidades, como hipertensión y obesidad, reducción del tabaquismo, así como el creciente uso de manejos multifactoriales específicamente utilizados para el manejo de la hipertensión o la hiperglucemia (3), Kramer et al. realizaron seguimiento durante 38 meses a un total de 89 individuos con diabetes mellitus tipo 2 con TFG  $<60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>, donde el 17% eran normoalbuminúricos, 40% microalbuminúricos y un 43% se hallaba con macroalbuminuria, dentro de la población normoalbuminúrica ningún paciente necesitó ser dializado, comparado con 36 y 38 personas dentro de los grupos de micro y macroalbuminúricos respectivamente que si la requirieron. Además de ello, fue evidenciado una estabilidad en la TFG y los niveles de creatinina en los pacientes sin proteinuria en confrontación con los otros grupos (16). Por otro lado Caramori et al. analizaron un grupo de 105 individuos con diabetes tipo 1 y 10 años de evolución de la misma, que no presentaban proteinuria, los cuales después de ser biopsiados se clasificaron y agruparon según la medida de TFG; un 22% presentó TFG  $<90$  ml/min, en estos se reportó daño a nivel glomerular más avanzados sin ser descritos nódulos de Kimmelstiel-Wilson ni lesiones escleróticas, la TFG reducida fue más común hallarla en los pacientes con antecedente de retinopatía y/o hipertensión arterial. Este reporte nos corrobora que la TFG disminuida se presenta en aquellos pacientes diabéticos tipo 1 con larga evolución de la patología, asociándose a lesiones diabéticas del sistema glomerular con mayor progresión y posiblemente con un riesgo mayor de alcanzar la ERD (17). Se ha venido entonces hablando de enfermedad renal diabética no albuminúrica (ERD-NA) la cual resulta ser un fenotipo atípico de la enfermedad renal, cada vez más reconocido, especialmente en los pacientes diabéticos tipo 2, en los cuales se ha descrito representa, aproximadamente el 40% de los casos de ERD, como se ha mencionado, posiblemente este fenotipo siga un patrón fisiopatológicamente diferente al de la enfermedad renal diabética albuminúrica (ERD-A) presentando características clínicas y pronósticos distintos, por consiguiente se ha reportado que la ERD-NA puede asociarse a características clínicas como sexo femenino, tabaquismo, obesidad, vejez, hipertensión y ausencia de retinopatía diabética(2). Esta última

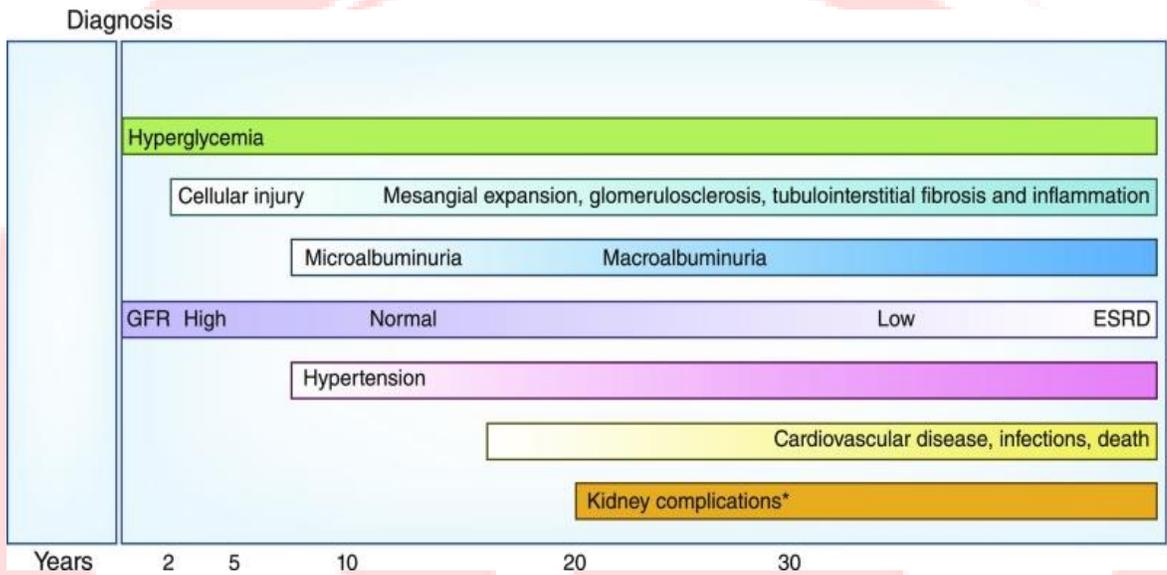
habitualmente precede a la albuminuria como una complicación microvascular en la DM y la falta de albuminuria y presencia de retinopatía apoya una ruta de progresión de ERD distinta de la clásica fenotipo ERD (3).

La clasificación de la ERD realizada por Mogensen y Colaboradores en 1980, la divide en 5 etapas, en donde las etapas 1 y 2 son fases preclínicas, cuya característica principal es el incremento de tasa de filtración glomerular (TFG), además de normoalbuminúria en la primera etapa o microalbuminuria intermitente en la etapa 2 y presión arterial normal. La etapa 3 es la fase clínica, caracterizada por microalbuminuria (MA) persistente, hipertensión leve y un descenso normal o leve de la tasa de filtrado glomerular, la etapa 4 se determina por macroalbuminuria, hipertensión y mayor descenso de la TFG, por último, la etapa 5 representa la fase final de la enfermedad renal (7). Como se indicó anteriormente en las primeras fases de la enfermedad la albuminuria no se presenta por lo que no es posible su uso como un biomarcador temprano, convirtiéndose esto en una limitante para lograr un diagnóstico oportuno. Por consiguiente resulta difícil enfrentarnos a la no linealidad en la presentación de la albuminuria hasta el desarrollo como tal de la enfermedad renal, una investigación de ensayos clínicos analizó que, a pesar de que en la mayoría de los diabéticos tipo 2, la trayectoria de la TFG sigue un patrón lineal, existe entre un 19 y 32 % de individuos que tienen una probabilidad >50 % de presentar un patrón no lineal, por otro lado se destaca la no existencia de un umbral ampliamente aceptado para que sea definida la trayectoria de la TFG como no lineal(18). Un estudio japonés realizado por Shin-ichi Araki et al. en individuos diabéticos tipo 2 con microalbuminuria, se analizó que a pesar de que el 28% avanzaron a macroalbuminuria hubo un 51% que tuvo retroceso a normoalbuminúria durante un seguimiento de 6 años a los cuales la RAC fue medida por lo menos una vez al año(19), otra dificultad radica en que la albuminuria en la enfermedad renal (ER) no siempre es en su totalidad de origen glomerular ya que gran parte de ella es absorbida a nivel tubular y todas las enfermedades que afecten el glomérulo o el sistema tubular podrán influir en su presentación, como lo plantea Nauta y Et al. En uno de sus trabajos donde se plasmó que, así como el daño glomerular, la lesión tubular también se encuentra asociada a la presentación

de albuminuria aun con una TFG sin alteración, proponiendo entonces a la albumina como marcador de daño a nivel tubular, además de glomerular (20).

Por consiguiente la historia natural de la ERD, ha ido evolucionando con el transcurrir de los tiempos, vemos como en gran cantidad de pacientes con ERD no se desarrolla el clásico patrón de aumento de la filtración glomerular con posterior aparición de albuminuria asociada a hipertensión y tasa de filtración glomerular disminuida (Figura1), evento que pudo ser observado en el Estudio Prospectivo de Diabetes del Reino Unido (UKPDS) donde participaron 3,687 individuos diabéticos, hallándose que el 60% (2,212/3,687) de los pacientes después de muchos años de seguimiento, desarrollaron enfermedad renal sin haber manifestado albuminuria con anterioridad, lo que indica que la albuminuria es un evento variable y no un proceso lineal y progresivo como se creía, mostrándonos que la presentación clínica de la enfermedad renal diabética se ha estado modificando. Por otro lado, Varias investigaciones lograron demostrar que las personas con enfermedad renal diabética no proteinúrica (ERD-NP) o no albuminúrica presentan una disminución más parsimoniosa de la TFG y menos riesgo de insuficiencia renal (IR) en contraposición con los diabéticos proteinúricos o albuminúricos tipo 1 y 2, aunque una publicación de Steno Diabetes Center dio a conocer que aproximadamente el 20% de las personas presentaron IR sin desarrollar macroalbuminuria(3), otro estudio realizado en Japón con un total de 2953 diabéticos tipo 2 no albuminúricos(21), estableció que aquellos con antecedentes de enfermedad cardiovascular presentaban un mayor riesgo de tener reducción de la tasa de filtración glomerular o enfermedad renal terminal, lo que indica que el antecedente de complicaciones macrovasculares podría intervenir en el pronóstico renal en estos fenotipos. Otros probables factores de riesgo para el descenso de la TFG abarcan la pérdida de nefronas por senectud, la nefritis intersticial y la fibrosis. Se hace necesarios una mayor investigación sobre los diferentes factores que nos permitan dilucidar el proceso de progresión de la ERD no albuminúrica (3).

**Figura 1.** Modelo Conceptual De La Historia Natural De La Enfermedad Renal Diabética.



Fuente: extraído de Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities. Y elaborado por Alicie RZ, Rooney MT, Tuttle KR (22).

En fases posteriores de la ERD, a medida que decrece la TFG, se presentan complicaciones tanto a nivel renal como otras no relacionada con los riñones, por ejemplo la anemia y trastornos del metabolismo de los huesos, la enfermedad túbulo intersticial preponderantemente se relaciona con lesión a las células intersticiales peritubulares que elaboran eritropoyetina, por consiguiente los pacientes diabéticos tiene propensión a presentar déficit de eritropoyetina y presentan aproximadamente el doble de posibilidad de padecer anemia con relación a los pacientes con enfermedad renal no diabética (ERND). Por

otra parte, es conocido el papel de la insulina como cofactor de liberación de hormona paratiroidea, por lo que la deficiencia de ésta (insulina) o la resistencia a su accionar puede llevar a que se presenten niveles más bajos de la hormona paratiroidea que en los otros patrones de ERC, lo que puede generar que los pacientes con ERC, presenten una enfermedad ósea adinámica. En otro orden de ideas las enfermedades cardiovasculares (ECV) e infecciones son muy frecuentes en los pacientes con ERD, tanto que incluso compiten con la progresión a ER en etapa terminal (22).

### **5.1. Fisiopatología.**

La fisiopatología de la ERD resulta de la interacción compleja de distintas rutas, como la hemodinámica, inflamatoria y metabólica, ésta última involucra la vía de la hexosamina, poliols, la vía de la proteína quinasa C, productos avanzados de la glicosilación (AGE's); la lesión renal inducida por la hiperglicemia actúa a través de la vía hemodinámica mejorando la formación de productos avanzados de la glicosilación (AGE's), activando la proteína quinasa C y sintetizando diacilglicerol. Se presenta además un incremento en la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS) provocada por la hiperglicemia, por medio de la activación de la cadena de transporte de electrones los cuales se consideran como introductores al desarrollo de complicaciones de la diabetes (23).

### **5.2. Factores De Riesgo (Fr):**

#### **6.2.1. Incremento de la albuminuria.**

el incremento de la eliminación de albúmina en la orina, se considera un factor de riesgo de importancia para que se desarrolle y progrese la enfermedad renal en pacientes diabéticos, se expresa como una mayor excreción de albuminuria/ creatinuria. designada como microalbuminuria (30 a 300 mg/g) o macroalbuminuria (> 300 mg/g) (Figura 2). Un

metaanálisis realizado por Kar D et al. sobre 13 estudios, presentó como factores de riesgo para la albuminuria en individuos diabéticos tipo 2, mayor tiempo de evolución de la diabetes, mayor edad, sexo masculino, así como cifras elevadas de tensión arterial, hemoglobina glicosilada (HbA1c) y triglicéridos séricos (24), se han realizado pocos estudios sobre la influencia de estos factores de riesgo en la trayectoria de la función renal sobre fenotipos no clásicos como el no albuminúrico (3).

#### 6.2.2. **Hiper glucemia.**

es uno de los FR más manifiestos e independiente de la nefropatía diabética, incrementa el deterioro de la función renal al perturbar el sistema antioxidante, lo que lleva a la creación de productos finales de glicación avanzada. Por otro lado, la ruta de los polioles también se presenta en la patogenia de la enfermedad renal diabética; la variabilidad de los valores de hemoglobina glucosilada (HbA1c) también se encuentra asociada a la presentación y progresión de la ERD, tanto en diabéticos tipo 1 como diabéticos tipo 2. El estudio EDIC halló que el control de la glucosa de manera intensiva, presentó relación con tasas más lentas de descenso de la filtración glomerular en contraposición con el control estándar de la glucosa en individuos diabéticos tipo 1(25), por otro lado el ensayo ADVANCE dio a conocer que al controlar de manera intensiva la glucosa en pacientes diabéticos tipo 2 se logra la regresión de la albumina y decrece la probabilidad de progresión a microalbuminuria o macroalbuminuria cuando se contrasta con el control estándar de la glucosa(26). No obstante falta evidencia sobre los efectos del control intensivo de glucosa en los individuos que padecen ERD avanzada, debido a que estas personas poseen alto riesgo de presentar hipoglicemias, a causa de que la insuficiencia renal interviene en el metabolismo de los medicamentos y dificulta su dosificación (3).

### 6.2.3. **Raza.**

El número de casos y la gravedad de la ERD se incrementa en los individuos negros (de 3 a 6 veces en contraposición con los caucásicos), Mexicanoamericanos y los indios Pima con antecedente de diabetes tipo 2, esta apreciación puede deberse a la variedad de factores como la dieta, obesidad, mal control de la hiperglucemia y la hipertensión, cabe anotar, que posiblemente existe asociación significativa entre la hipertensión y la progresión de la enfermedad en pacientes de raza negra con diabetes tipo 2; no se debe dejar de lado la significancia que posee la genética en la tendencia racial a la enfermedad renal diabética, por consiguiente, según se ha analizado parece que existe un incremento de hasta aproximadamente 4,8 veces en el riesgo de enfermedad renal terminal debido a la ERD en los individuos de raza negra, se cree que esto solo sucede en diabéticos tipo 2, ya que debido a que lo que hasta ahora se ha estudiado no aumenta el riesgo en diabéticos tipo 1. Por otra parte, refiriéndonos a un rasgo genético los indios Pima, poseen glomérulos de mayor tamaño que los caucásicos, característica que puede llevar a una mayor susceptibilidad al daño glomerular provocado por la diabetes (27).

### 6.2.4. **Hipertensión.**

su presencia se asocia significativamente con la presentación de la ERD, los pacientes hipertensos tienen mayor riesgo de desarrollar la patología (23), como lo confirmó Reynolds K Et al. en un estudio realizado en china en el que se afirma que la disminución de los niveles de tensión arterial puede disminuir la incidencia de insuficiencia renal terminal en un 23 % (28).

### 6.2.5. **Dislipidemia:**

La dislipidemia posee un rol importante en la progresión de la ERD ya que ocasiona apoptosis de podocitos, incremento de macrófagos y elaboración en exceso de matriz extracelular, caracterizándose por un descenso de las lipoproteínas de alta densidad y un aumento de los

triglicéridos (23).

#### **6.2.6. Obesidad.**

No se tiene claro el papel de la obesidad en el desarrollo de la enfermedad renal diabética, pero se piensa que ésta conlleva a hipertrofia y daño del glomérulo además de proteinuria, un estudio en el país de china, realizado con 264 paciente con nefropatía diabética confirmada por medio de biopsia renal halló, que la obesidad resulta ser factor de riesgo para la ERD (29).

#### **6.2.7. Tabaquismo.**

Es considerado un factor de riesgo independiente para que la ERD se desarrolle y progrese, su rol abarca múltiples factores como, hiperlipidemia, estrés oxidativo, almacenamiento de productos de glicación terminal avanzados y la esclerosis glomerular(23), según un estudio finlandés desarrollado con 3613 pacientes con diabetes tipo 1, encontraron mayor riesgo de albuminuria y enfermedad renal terminal en fumadores comparados con no fumadores(30), igualmente Debasish Kar y Et al. concluyeron en un metaanálisis, que el tabaquismo es un fuerte predictor de la presencia de albuminuria en individuos diabéticos tipo 2(24).

### **5.3. Diagnóstico:**

Se ha recomendado, que la primera búsqueda de ERD, debe realizarse al momento de realizado el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 (DM T2) y luego de los 5 años del diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 (DM T1), en menores desde los 11 años de edad, esto se soporta en evidencias tales como un análisis realizado con 957 individuos diabéticos tipo 1, de 5 años o más de diagnosticados, donde se halló una prevalencia del 22% con microalbuminuria y 19% con macroalbuminuria; se determinó una prevalencia de 37% en edades comprendidas entre los 15 y 18 años, no se hallaron casos en menores de 15 años. Por otro lado, en lo que concierne al cribado de ERD en diabéticos tipo 2, debe realizarse según la evidencia en el momento del diagnóstico, ya que en este espacio de tiempo el 7%

de los individuos ya presentan microalbuminuria. Es recomendado realizar el tamizaje de ERD con la medición de albumina o cociente albuminuria /creatinuria(mg/g) asociado a la estimación de la tasa de filtrado glomerular con la ecuación CKD-EPI utilizando la creatinina en sangre o en orina de 24 horas para el hallazgo, diagnóstico y el seguimiento de la ERD(31), además de ello se debe dar importancia a características clínicas tales como la presencia de retinopatía y duración de la diabetes; para identificar clínicamente la ERD, el cociente albúmina/creatinina en una muestra de orina debe ser persistentemente alto (3 meses o más), es decir igual o superior a 30 mg/g, o una tasa de filtración glomerular (TFG) disminuida (< 60 ml/min por 1,73 m<sup>2</sup>)(22) los cuales requieren confirmarse con dos estimaciones anormales con al menos 3 meses de diferencia ; En un metaanálisis donde fueron analizados 14 estudios, se da a conocer una sensibilidad en promedio de 85 % para la concentración de albúmina y de 87 % para la relación albuminuria/creatinuria, la especificidad para detección de microalbuminuria fue de 88% para ambos; teniendo en cuenta el rendimiento diagnóstico de la albumina sérica y el cociente albuminuria/creatinuria, ambos pueden ser utilizados, además se ha argumentado que este último corrige la posible dilución/concentración de la orina, tanto de la enfermedad y el riesgo de mortalidad, por ello ambos deben ser utilizados en el tamizaje de la ERD; la reciente caracterización de fenotipos no proteinúricos de ERD da gran importancia de realizar el estimado de la TFG sumado a la estimación de la albumina urinaria(31).

**Figura 2.** Estadios De La Enfermedad Renal Diabética De Acuerdo A La Tasa De Filtración Glomerular Y Niveles De Albuminuria Y Clasificación De Riesgo Para La Progresión De La Enfermedad Renal En Etapa Terminal.

				Albuminuria Categories		
				A1	A2	A3
				Normal < 30 mg/g	Moderately increased (microalbuminuria) 30 mg/g – 299 mg/g	Severely increased (macroalbuminuria) ≥ 300 mg/g
GFR Categories (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	G1	Normal or high	≥ 90	Low risk	Intermediate risk	High Risk
	G2	Mildly decreased	60-90	Low risk	Intermediate risk	High Risk
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59	Intermediate risk	High Risk	Very High Risk
	G3b	Moderately decreased	30-44	High Risk	Very High Risk	Very High Risk
	G4	Severely decreased	15-29	Very High Risk	Very High Risk	Very High Risk
	G5	Kidney Failure	< 15	Very High Risk	Very High Risk	Very High Risk

**Fig. 1** Stages of chronic kidney disease according to glomerular filtration rate (GFR) and albuminuria levels and risk rating for progression to end-stage kidney disease. Source: Adapted from KDIGO [11]

Fuente: “The 2021–2022 position of Brazilian Diabetes Society on diabetic kidney disease (DKD) management: an evidence-based guideline to clinical practice. Screening and treatment of hyperglycemia, arterial hypertension, and dyslipidemia in the patient with DKD” (31).

#### 5.4. Tratamiento

Comprender la fisiopatología e historia natural de la ERD ha hecho posible la reestructuración de su manejo hacia pilares de gran importancia como son el control metabólico, reducción o enlentecimiento de la progresión de la enfermedad renal y reducir los eventos cardiovasculares; Se ha dejado atrás un enfoque glucocéntrico, para realizar intervenciones terapéuticas que apuntan a buscar y controlar los diferentes factores de riesgo como son la hiperglicemia, presión arterial, lípidos, sobrepeso, tabaquismo entre otros, se

cuenta ahora no solo con medicamentos hipoglicemiantes sino los llamados “modificadores” que han hecho posible impactar no solo en el nivel de la glicemia sino en los factores de riesgo tales como el peso, y la disminución de la incidencia de cuadros de hipoglicemia, además de los temidos desenlaces cardiovasculares y microvasculares renales (32). Para la reducción del riesgo cardiovascular contamos con fármacos innovadores como los Inhibidores de la SGLT-2 dentro de los que se encuentra la empaglifozina, dapagliflozina, canagliflozina y agonistas de GLP-1 (A GLP-1) como liraglutida, los cuales pueden sumar un importante beneficio para pacientes con DM tipo 2(32). El estudio LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Results), demostró que al adicionar liraglutida al manejo tradicional de la diabetes se logró reducir de manera importante la presentación de muerte cardiovascular en un 22%, eventos cardiovasculares adversos mayores a un 13% y muertes por otras causas en un 15% (33). Los inhibidores de SGLT2 (I SGLT2) además de su acción antihiper glucemiante poseen efecto renoprotector y cardioprotector en individuos diabéticos tipo 2(34), aunándose además la reducción del descenso de la TFGe, de los niveles albumina en orina y su progresión en estos pacientes, en comparación con el placebo (35), Los A GLP-1 igualmente disminuyen el riesgo de progresión a macroalbuminuria y probablemente un lento descenso en la TFGe en pacientes con diabetes tipo 2(36). Por otro lado los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (I DPP4) son también medicamentos de incretina que se desarrollaron para el control de la hiperglucemia y poseen igualmente los beneficios antes mencionados(3) estos son un grupo de medicamentos que son seguros y efectivos en la población general , por lo que pueden ser prescritos en ERC, incluso en individuos dializados se han demostrado eficaces y con buena tolerancia, tienen bajo riesgo de generar hipoglicemia y su efecto en el peso es neutro ,además de presentar un perfil de seguridad cardiovascular por lo que la familia de estos medicamentos deben ser tenidos en cuenta en el manejo de estos pacientes, uno de los más seguros es la linagliptina es por ello que su dosis no necesita ser ajustada en ninguno de los estadios de la enfermedad renal(37).

Para el control glucémico, debemos tener en cuenta que estos pacientes debido a su condición

renal, no poseen tan amplias opciones de tratamiento, en lo que concierne al uso de metformina, este fármaco continúa siendo el medicamento de elección, no obstante debido a que su principal vía de eliminación es la renal, su utilización se encuentra limitada especialmente cuando hay deterioro significativo de la TFG ante las diversas publicaciones de su capacidad de ocasionar acidosis láctica, la cual genera una mortalidad del 50%, por lo que no debe ser usada o su utilización se debe discontinuar en individuos con TFGe menor a 30 ml/minuto, o pacientes que se hallen hospitalizados en situación de deshidratación, hipotensión o que vayan a ser sometidos a estudios que requieran uso de medio de contraste (38), su prescripción se contraindica cuando la TFG del paciente se halle menor de 30 cc /min, debido a que la mortalidad por todas las causas se ha incrementado en este grupo de pacientes, de igual manera si la TFG se halla entre 30-45 cc /min su dosis debe ser ajustada, se debe tener además en cuenta el monitoreo frecuente de niveles de vitamina B12 en aquellos individuos que vengán siendo tratados con la misma por más de 3 años. (39); Por consiguiente el tratamiento con insulinas o secretagogos de insulina deben ser usados con precaución en pacientes con TFG disminuida debido a que igualmente presentan mayor riesgo de hipoglicemia, sin embargo su uso es seguro en estos pacientes, aunque se puede necesitar reducir dosis en individuos con ER avanzada fundamentalmente para las insulinas humanas, las cuales se metabolizan tanto en hígado como riñón(40), en un ensayo clínico realizado por Hertz C. Gerstein y Et al. donde se comparó el manejo con insulina Glargina versus terapia convencional como cambios en el estilo de vida y/o metformina y/sulfonilurea, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en lo concerniente a resultados cardiovasculares(41), otro estudio que comparó los efectos cardiovasculares de dos importantes insulinas fue el DEVOT, en el cual se interviene con insulina degludec y glargina más la terapia convencional, un grupo de 7,644 pacientes diabéticos tipo 2 con TFG por debajo de 60 cc/min, se obtuvo que no hubo diferencias significativas en los eventos cardiovasculares, sin embargo se halló que los individuos que recibieron Degludec presentaron tasas de hipoglicemia más bajas en comparación con el grupo de la insulina glargina U100 ( $p < 0,001$ )(42). Por otra parte, a diferencia de las

insulinas, el uso de los secretagogos de insulina, meglitinas y sulfonilureas, debe ser limitado en pacientes con función renal alterada, debido a que estos fármacos estimulan en las células B la liberación de insulina independiente de la glucosa, se debe evitar el uso de glibenclamida en individuos con cualquier grado de insuficiencia renal, debido a que la duración de su acción es prolongada y la excreción renal de metabolitos activos como resultado de su metabolismo hepático. Por otro lado, no se contraindica el uso de la gliclazida y la glipizida debido ya que se metabolizan en el hígado y se excretan por vía renal como metabolitos inactivos; la repaglinida es usada en gran medida en todas las categorías de TFGe, se debe evitar el uso de glimepirida o hacer su inicio de manera conservadora a razón de 1 mg/día en pacientes con TFG disminuida de igual forma la glipizida debe ser iniciada con carácter conservador a 2,5 mg/ día; Por último también se cuenta con la repaglinida, secretagogo de acción corta que también se lleva a cabo su metabolismo en el hígado y sus metabolitos inactivos se excretan por medio de la bilis en las heces(40). En cuanto a los pacientes diabéticos que padecen de hipertensión, el uso de IECAS (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los ARA II (antagonistas de los receptores AT1 de la angiotensina II) han demostrado su capacidad para la prevención o retraso de la progresión de la nefropatía inicial a una nefropatía ya manifiesta, de igual forma retrasa el detrimento de la función renal (32). Un estudio que se llevó a cabo en individuos con ERD temprana, en el que se compara el Ibesartan con un placebo, se logró demostrar que en 2 años aproximadamente el primero logró reducir en un 30% la aparición de macroalbuminuria o el aumento de microalbuminuria resultados estadísticamente significativos y dependiente de la dosis; otra investigación realizada en individuos con ERD avanzada, el losartán versus placebo, presentó una reducción en un 25% el riesgo de presentación de enfermedad renal terminal, un 28% la duplicación de los niveles séricos de creatinina, y disminuyendo un 16% el riesgo en los efectos de muerte, éste fármaco logra reducir la tasa media de disminución de la TFG en 0,8 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> por año. (43).

## 6. ANTECEDENTES/ ESTADO DEL ARTE.

La prevalencia de pacientes diabéticos tipo 2 presenta una variación del 25 % al 50 % en diferentes estudios y estados, la prevalencia de enfermedad renal diabética no albuminúrica (ERD-NA) es significativa.

Durante 15 años de análisis y seguimiento (1977-1991) a un total de 3,687 individuos diabéticos, el Estudio Prospectivo de Diabetes del Reino Unido (UKPDS) halló que el 28% de los pacientes con DM tipo 2 tenían ERD-NA, entretanto solo el 38% desarrollaron proteinuria (44). En España se halló una prevalencia de 22.9% de pacientes diabéticos con TFG <60 mL/min 1,73 m<sup>2</sup> y la prevalencia de ERD-NA fue de 14.7% en una muestra de 2642 pacientes diabéticos tipo 2; en el Estudio de Insuficiencia y Eventos Cardiovasculares (RIACE) llevado a cabo en Italia con 15,773 pacientes diabéticos tipo 2, se encontró que entre los individuos con una TFG menor de 60 ml/min 1,73 m<sup>2</sup>, el 56,6% de presentó excreción urinaria de albumina normal, un 30,8% manifestó microalbuminuria y el 12,6% macroalbuminuria(45).

Otra investigación llevada a cabo en Italia con 1,395 pacientes (654 varones y 741 mujeres) mayores de 18 años con diabetes mellitus tipo 1, halló que 676 (48,5%) eran proteinúricos y los 719 (51,5%) restantes, presentaban insuficiencia renal con normoalbuminúria, en los que presentaban el fenotipo proteinúrico se encontró un perfil de riesgo cardiovascular más desfavorable en comparación con los de fenotipo normoalbuminúrico, encontrándose en los primeros, niveles más elevados de lipoproteína de baja densidad (ldl) , además bajos niveles de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (hdl-c) y por otro lado tensión arterial sistólica, ácido úrico sérico más elevados(46). Se determinó también en EE. UU, en 957 pacientes con 5 años o más del diagnóstico diabetes mellitus tipo 1 (DM1), una prevalencia de microalbuminuria del 22 % y macroalbuminuria del 19 %. Hallándose en adolescentes con edad entre 15 y 18 años una prevalencia de microalbuminuria del 37% sin detectarse casos

en adolescentes menores de 15 años. Un estudio transversal descriptivo realizado en el estado de México, con un total de 263 diabéticos tipo 2 con 5 o más años de evolución, halló dentro de los individuos diagnosticados con enfermedad renal a 26 (60,5 %) con proteinuria, 31 (14,1 %) sin proteinuria (48).

A pesar que el patrón proteinúrico se mantiene siendo el fenotipo más frecuente de ERC en la comunidad en general, vemos como la variante no albuminúrica se presenta en una gran proporción pacientes diabéticos tipo 2 con enfermedad renal(31), una investigación llevada a cabo en la india sobre 3,534 individuos diabéticos, se encontró que el fenotipo no albuminúrico se presentaba con menor proporción en los pacientes de estadios renales más avanzados, hallándose una proporción de 45,1% en estadio renal 3a, 31,3% en estadio 3b y un 10,0% entre los estadios 4y 5, por consiguiente en éste grupo de pacientes no albuminúricos, predominó el género masculino, con una proporción de 70,6 %; además de ello los miembros de este grupo tenían una edad significativamente mayor, así como menor tiempo de evolución de la diabetes, además del peso corporal, niveles de tensión arterial sistólica y diastólica ,glucosa plasmática (ayunas como prandial) y hba1c (Hemoglobina glicosilada), con valores más bajos en comparación con los pacientes albuminúricos, no obstante la presencia de complicaciones macrovasculares en ambos fenotipos tanto albuminúrico como no albuminúrico se comportó de manera similar , por otro lado la retinopatía fue más común en los albuminúricos, dentro de sus análisis plantean que se necesitan estudios de tipo longitudinal que permitan trazar la progresión de la enfermedad renal diabética no albuminúrica, y poder analizar su efecto a largo plazo en lo que concierne a riesgo cardiovascular y mortalidad en individuos diabéticos tipo 2(47).

En china un estudio transversal retrospectivo realizado con el fin de determinar las características clínicas y factores de riesgo de enfermedad renal diabética normoalbuminúrica analizó un total de 1,620 diabéticos hospitalizados en el periodo de agosto del 2012 y enero del 2020 de los cuales una proporción de 30,9% (500 individuos) tenían ERD, y de estos un 9% (45 pacientes) presentaban el fenotipo no albuminúrico, se encontró una asociación

significativa entre la ERD-NA, con el sexo femenino, edad más avanzada, mayor tiempo de evolución de la hipertensión, presión de pulso y nivel de ácido úrico sérico mayor, anemia, uso de insulina, antihipertensivos e hipolipemiantes más prevalente, así como niveles mucho menores de hba1c, por otro lado, los pacientes con ERD-NA presentaron una más alta prevalencia de complicaciones de tipo macrovasculares que el grupo control (pacientes sin diagnóstico de enfermedad renal), por otra parte no se halló diferencia significativa entre la prevalencia de la neuropatía diabética periférica y la retinopatía diabética en comparación con el grupo control(14). Por otro lado, en estados Unidos análisis transversales de los datos de la NHANES (Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición) del periodo 1988 - 2014, dieron a conocer que entre los adultos diabéticos la prevalencia de la ERD presentó una estabilidad durante ese periodo, sin embargo, estudios de tipo transversal, llevados a cabo en Japón, en una población diabética, demostró que ésta incrementó su prevalencia en 1.996 de un 18.5% a un 25.6% en el año 2014; En cambio se ha dado a conocer variaciones divergentes y asombrosas en lo que concierne a la prevalencia de la albuminuria y la TFG reducida, los datos según NHANES demostraron que de 1988 a 2014 se ha presentado una disminución de un 24 % (tasa ajustada de prevalencia de 2009-2014 vs 1988-1994 de 0.76 [95% intervalo de confianza 0.65-0.89],  $P < 0.001$ ), con una estabilidad significativa de la macroalbuminuria 0.82 [0.59-1.14],  $P = 0.22$ , por consiguiente la prevalencia de la TFG reducida, ha incrementado de manera drástica 1.61 [1.33-1.95],  $P < 0.001$  para la TFG  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y 2.86 [1.38-5.9]  $P < 0.004$  para TFG  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, los individuos diabéticos de Japón han mostrado una tendencia similar desde 1996 hasta 2014. Todas estas propensiones temporales opuestas en relación a la prevalencia de albumina en orina y TFG reducida, demuestran que la situación de regresión de microalbuminuria e inclusive macroalbuminuria, es cada vez es más frecuente y que esta característica cada vez más habitual sobrepasa ampliamente la progresión a proteinuria tanto en los individuos con diabetes tipo 1 como tipo 2, por consiguiente el aumento de la discrepancia entre albuminuria y la disminución de la TFG, resulta un desafío ante la clásica perspectiva de que la albuminuria siempre precede la pérdida de la TFG, lo que plantea que el descenso de la TFG

puede suceder de manera independiente de la presentación de albuminuria, concepto que tiene el respaldo de dos fenotipos nuevos como son , la insuficiencia renal no albuminúrica y deterioro renal progresivo (40).



## 7. MARCO CONCEPTUAL

Albuminuria: Pérdida de albumina en orina. Hallazgo usual en muchas patologías renales, su nivel de excreción presenta mucha variabilidad, tradicionalmente calificado como patológico una relación albuminuria/ creatinuria (RAC)  $>30\text{mg/g}$ . La albuminuria puede variar desde una pérdida de escasos miligramos a pérdida marcada de gramos de albumina en orina de 24 horas. Una excreción baja se encuentra entre  $30\text{-}300\text{ mg/g}$  por RAC o entre  $30\text{-}300\text{ mg}$  en orina de 24 horas, ésta era comúnmente conocida como microalbuminuria, pero este término ya no es usado, ya que puede incitar a creer que la albumina excretada es de un tamaño menor, no siendo esto así. Por consiguiente, una mayor pérdida de albumina urinaria, por encima de  $300\text{ mg/g}$  era considerada macroalbuminuria. Actualmente se ha recomendado abandonar esta terminología y emplear la propuesta por las guías KDIGO, para la enfermedad renal crónica, donde se clasifica la albuminuria en: albuminuria 1(A1) ( $300\text{ mg/g}$ ) (13).

Creatinina: Producto metabólico de la creatina y la fosfocreatina, que en situaciones normales se produce en una tasa constante desde el tejido muscular esquelético (aproximadamente un 2% diario de la reserva total de creatina). Es una molécula de pequeño, no circula adherida a proteínas plasmáticas, es por ello que a nivel de glomérulo se filtra de manera libre (54).

Diabetes mellitus: Enfermedad crónica, síndrome heterogéneo causado por la interacción entre factores genéticos y ambientales, cuya característica es la hiperglicemia crónica, debido a que existe una deficiencia en la secreción de insulina o acción de la misma, lo que ocasiona complicaciones microvasculares como retinopatías, neuropatías, y macrovasculares como cardiopatía coronaria, enfermedades cerebrovasculares (50).

Enfermedad renal: Definida como la presencia de transformaciones de la estructura o la función renal por un periodo de 3 meses o más las cuales son progresivas e irreversibles, con efectos sobre la salud. Su nivel de afectación se establece por medio de la estimación de la tasa de filtrado glomerular (TFG) menor de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o lesión renal manifestada directa o indirectamente, a través de marcadores como la albumina en orina (49).

Enfermedad renal diabética: Enfermedad renal crónica (ERC) ocasionada por la misma diabetes. De esta manera, en la diabetes la ERC es definida como la pérdida de función renal logrando un filtrado glomerular estimado (FGe) de 30 mg/g o albuminuria >30mg/24h) o la unión de ambos, su diagnóstico es frecuentemente clínico y en muy pocas ocasiones se realiza biopsia renal confirmatoria (13).

Enfermedades Cardiovasculares: conjunto de alteraciones que abarcan el corazón y los vasos sanguíneos, las que presentan mayor prevalencia son la cardiopatía coronaria ligada a aterosclerosis y la enfermedad cerebrovascular (51).

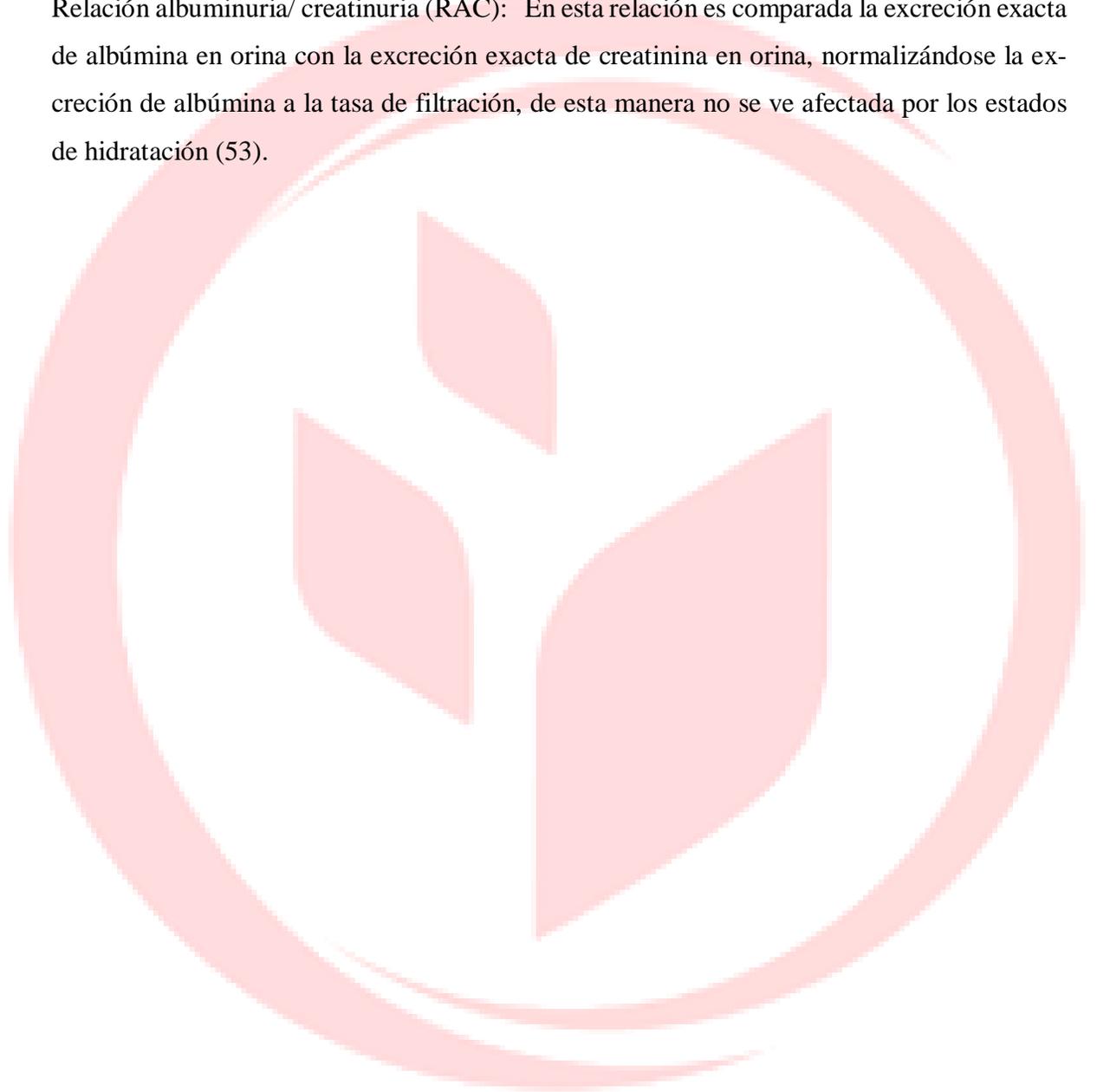
Microalbuminuria: Este término hace referencia a la presencia de una cantidad relativamente pequeña de albuminuria y es definida como una excreción urinaria entre 30 y 300 ug/min o 30 a 300 mg/24 horas, tomada en orina de 24 horas, o 30 y 300 mg/g (Relación albuminuria-creatinuria) (53).

Macroalbuminuria: Incremento en la excreción de albumina/creatinina en orina > 300 mg/g (23).

Nefropatía diabética: Este término ha sido reservado a la enfermedad renal diabética que ha sido confirmada mediante biopsia es usada únicamente para hacer referencia al daño renal ocasionado por lesión de los pequeños vasos (38).

Normoalbuminuria: se define como la excreción de albúmina en orina menor de 20  $\mu\text{g}/\text{min}$ . < 30 $\mu\text{g}/24\text{h}$  (en orina de 24 horas) ; < 30mg/g (según relación albuminuria/ creatinuria ) (52).

Relación albuminuria/ creatinuria (RAC): En esta relación es comparada la excreción exacta de albúmina en orina con la excreción exacta de creatinina en orina, normalizándose la excreción de albúmina a la tasa de filtración, de esta manera no se ve afectada por los estados de hidratación (53).

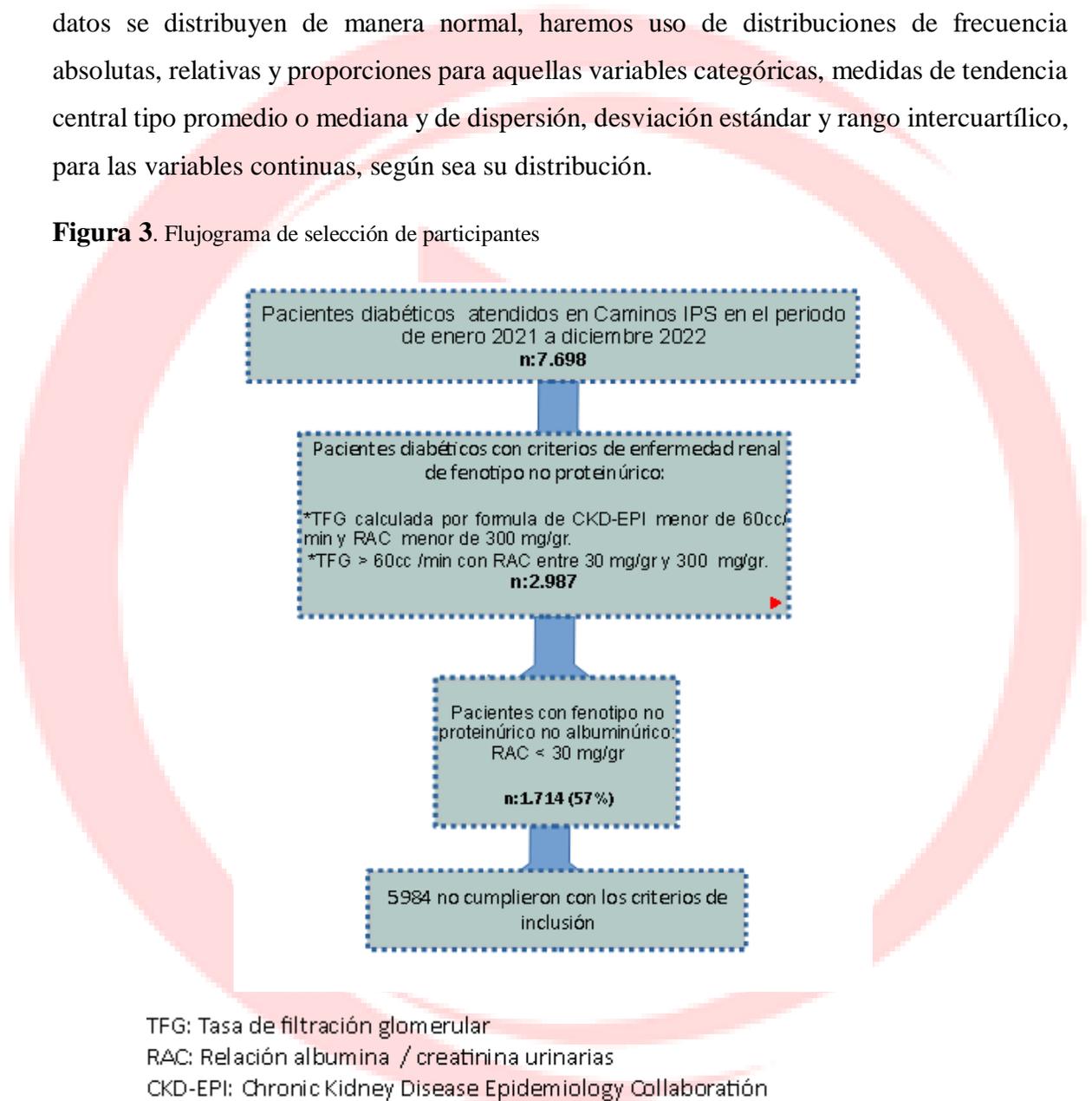


## 8. METODOLOGÍA

Realizaremos un estudio observacional de tipo descriptivo, con pacientes diabéticos atendidos en el periodo de estudio de enero 2021 a diciembre 2022 para lo cual utilizaremos una fuente terciaria como lo es la base de datos de las atenciones médicas de los mismos, respetando la integralidad y confidencialidad de los datos, como objeto de estudio tomaremos a los pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de enfermedad renal diabética, como criterios de exclusión se establecerá pacientes en terapia de remplazo renal (hemodiálisis o diálisis peritoneal, pacientes con antecedente de trasplante renal, en estado de gestación o en periodo de lactancia, de la población selecta tomaremos a los individuos con ER de fenotipo no proteinúrico no albuminúrico (FNPna), entendiéndose como FNP aquel en el que la TFGe (tasa de filtración glomerular estimada) calculada por formula de CKD-EPI menor de 60cc/ min y RAC menor de 300 mg/gr o TFG mayores de 60cc /min con RAC entre 30 mg/gr y 300 mg/g, aclaramos igualmente que lo pacientes con fenotipo no albuminúrico (FNA),son aquellos con RAC menor de 30 mg/gr (Gráfico1). Calcularemos desde Rstudio, la TFG por formula de CKD-EPI, la RAC por medio de la formula albuminuria /creatinuria; Realizaremos un muestreo por conveniencia, ya que llevaremos a cabo el estudio con todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión. Por consiguiente, estudiaremos en esta población tres tipos de variables, dentro de las sociodemográficas encontramos la edad y el sexo, en la variable correspondiente a antecedentes clínicos se incluirán hipertensión arterial crónica, años de evolución de diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia, retinopatía diabética, infarto agudo de miocardio previo, falla cardiaca, revascularización miocárdica, enfermedad cerebrovascular y habito de tabaquismo. Respecto a la macro variable correspondiente a características clínicas incluimos los resultados de creatinina, creatinuria, microalbuminuria, albumina sérica, tasa de filtración glomerular, relación albúmina-creatinina urinaria, hemoglobina glicosilada, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos, valor de tensión arterial sistólica, valor de tensión arterial

diastólica, índice de masa corporal. Por otro lado, definiremos la prevalencia con la que se presenta el fenotipo, utilizaremos la prueba de Kolmogorov Smirnov para comprobar si los datos se distribuyen de manera normal, haremos uso de distribuciones de frecuencia absolutas, relativas y proporciones para aquellas variables categóricas, medidas de tendencia central tipo promedio o mediana y de dispersión, desviación estándar y rango intercuartílico, para las variables continuas, según sea su distribución.

**Figura 3.** Flujograma de selección de participantes



Fuente: Elaboración Propia.

El desarrollo de esta investigación, tiene en cuenta las normas administrativas, técnicas y científicas para llevar a cabo investigación en salud, dictadas por el Código de Nuremberg (1947)(57) , el Informe Belmont (1979)(58), la Declaración de Helsinki (1964) (59) y Según lo establecido en la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud - Gobierno de Colombia(57), por medio de la cual fueron establecidas las normas científicas, técnicas y administrativas para llevar a cabo investigación en salud en nuestro país, este estudio es clasificado sin riesgo, debido a que no habrá intervención en las personas, por lo tanto, se consultaran fuentes como base de datos e historias clínicas. Desde un enfoque de justicia sanitaria este estudio podrá aportar información importante para guiar la toma de decisiones que mejoren la calidad de los procesos en atención en salud de los pacientes con enfermedad renal diabética.

## 9. RESULTADOS

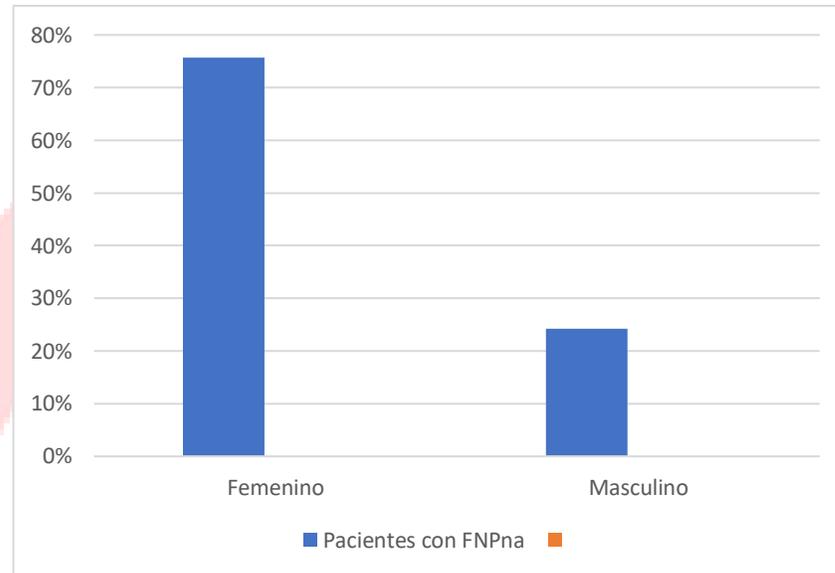
En Desde el 1 enero de 2021 hasta el 31 diciembre de 2022 atendimos un total de 7698 pacientes con DM2 de los cuales excluimos un total de 4711 pacientes por datos incompletos en la base de datos y 1273 pacientes por ser pacientes con FNPa; finalmente incluimos un total de 1714 pacientes con FNPna en el análisis final de nuestro estudio. La mediana de la edad de los pacientes fue 69 años (RIC 62-76), en su mayoría de sexo femenino con un 75,73% (Figura 3) En la tabla 1 se encuentran las características basales de la población incluida en el estudio.

**Tabla 1.** Características Sociodemográficas De La Población

Características	Muestra n (1714)	Porcentaje (%)
Edad, años (Me, RIC)	69 (62 - 76)	
Sexo		
Femenino	1298	75,73
Masculino	416	24,27

Fuente: Elaboración Propia

**Gráfico 1.** Distribución Según Sexo



Fuente: Elaboración Propia

**Tabla 2.** Antecedentes Clínicos De La Población

Antecedentes Clínicos		
Años de evolución de DM (Me, RIC)	5 (3 – 8)	
Hipertensión arterial		
SI	1461	85,24
NO	253	14,76
Dislipidemia		
SI	382	22,29
NO	1332	77,71

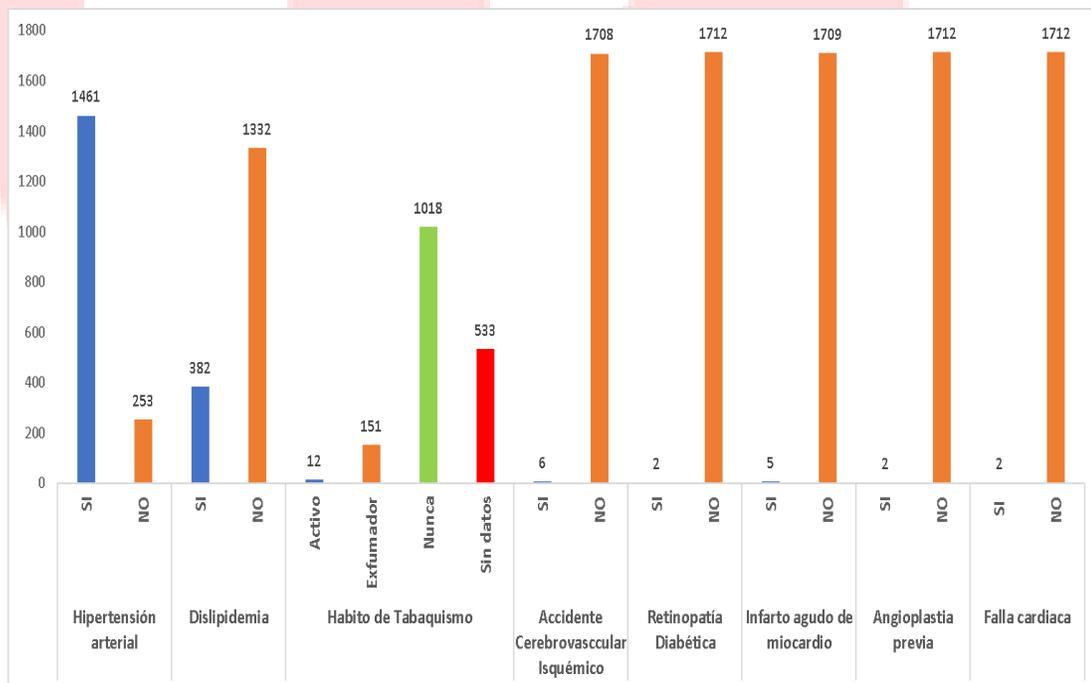
Habito de tabaquismo		
Activo	12	0,70
Exfumador	151	8,81
Nunca	1018	59,39
Sin datos	533	31,10
Accidente cerebrovascular isquémico		
SI	6	0,35
NO	1708	99,65
Retinopatía diabética		
SI	2	0,12
NO	1712	99,88
Infarto agudo de miocardio		
SI	5	0,29
NO	1709	99,71
Angioplastia previa		
SI	2	0,12
NO	1712	99,88
Falla cardiaca		
SI	2	0,12
NO	1712	99,88

Fuente: Elaboración Propia

En cuanto a los antecedentes clínicos de los pacientes encontramos que la comorbilidad más frecuente de nuestra población es la hipertensión arterial en un 85,24% (1461 pacientes) (grafico 2), seguida de dislipidemia en un 22% (382 pacientes); la mediana de los años de evolución de DM fue de 5 (RIC 3-8). Ver tabla 1.

Con relación a las variables clínicas de los pacientes encontramos que el 77% de los pacientes se encontraban en ERC estadio 3b con una mediana de TFG de 52 ml/min/m<sup>2</sup> (RIC 45-56), la mediana del índice de masa corporal (IMC) fue de 27 (RIC 24-30), un 38% (675) de pacientes en sobrepeso y un 27,3% (468) de pacientes en obesidad. Referente a los parámetros de laboratorio el valor de la mediana de hemoglobina glucosilada fue de 6,5% (RIC 6-7,3%), para la creatinina fue de 1,21 mg/dL (RIC 1,11-1,40) y la relación albuminuria/creatinuria fue de 20 mg/g (RIC 16-25). En la tabla 2 se describen las variables clínicas y parámetros de laboratorio de los pacientes incluidos en el estudio.

**Gráfico 2.** Distribución De Antecedentes Clínicos



Fuente: Elaboración Propia.

**Tabla 3.** Parámetros Clínicos Y De Laboratorio De Los Pacientes

Características	Muestra n (1714)	Porcentaje (%)
Variables Clínicas		
Clasificación estadio de ERC		
Estadio 3a	1320	77,01
Estadio 3b	291	16,98
Estadio 4	80	4,67
Estadio 5	23	1,34
IMC (kg/m <sup>2</sup> ), (Me, RIC)	27 (24 – 30)	
Perímetro abdominal (cts.), (Me, RIC)	94,5 (90 – 102)	
TAS (mm/Hg), (Me, RIC)	120 (120 – 140)	
TAD (mm/Hg), (Me, RIC)	80 (80-80)	
Clasificación de estado nutricional		
Infrapeso	24	1,40
Normopeso	547	31,91
Sobrepeso	675	38
Obesidad	468	27,30
Variables de laboratorio		
TFG (ml/min/m <sup>2</sup> ), (Me, RIC)	52 (45 – 56)	
Creatinina (mg/dL), (Me, RIC)	1,21 (1,11 – 1,40)	
Hb (mg/dL), (Me, RIC)	12,6 (11,7 – 13,6)	
Albumina (mg/dL), (Me, RIC)	4,2 (3,98 – 4,48)	
Colesterol total (mg/dL), (Me, RIC)	185 (172 – 200)	

Colesterol HDL (mg/dL), (Me, RIC)	48 (47,1 – 48,9)	
Colesterol LDL (mg/dL), (Me, RIC)	107 (94,7 – 118,9)	
Triglicéridos (mg/dL), (Me, RIC)	147 (124 – 175)	
Hemoglobina glicosilada (%), (Me, RIC)	6,5 (6 – 7,3)	
Microalbuminuria (mg/L), (Me, RIC)	12 (10 – 15)	
Creatinuria (mg/dL), (Me, RIC)	55 (50 – 71)	
RelMicroalbCreatinur (mg/g) Me, RIC)	20 (16 – 25)	

Fuente: elaboración Propia.



## 10. DISCUSIÓN

Nuestro estudio caracteriza a los pacientes con DM2 que padecen de ERC FNPna en una IPS de Cartagena en el periodo de enero 2021 a diciembre 2022. Encontramos que un total de 1714 pacientes en el periodo de seguimiento presentaban FNPna. En estudios realizados a nivel mundial podemos evidenciar prevalencia similar a nuestra población; en primer lugar, en el Estudio Prospectivo de Diabetes del Reino Unido (UKPDS) que contó con la participación 3687 individuos diabéticos se documentó que el 60% de los pacientes después de muchos años de seguimiento desarrollaron enfermedad renal sin haber manifestado albuminuria con anterioridad (44).

En una investigación realizada en china con un total de 1620 pacientes con DM2 hospitalizados identificaron una asociación significativa entre la ERD FNPna con el sexo femenino, la edad más avanzada y nivel de ácido úrico sérico mayor, así como una prevalencia mayor de anemia y un uso mayor de insulina y fármacos antihipertensivos e hipolipemiantes (14).

En nuestra investigación encontramos características parecidas, como, por ejemplo: pacientes adultos mayores, predominantemente de género femenino, además se documentó también una elevada prevalencia de HTA y poca asociación con retinopatía. Sin embargo, en nuestro estudio no logramos evidenciar una alta prevalencia de anemia ni de dislipidemia, como si lo describe el estudio citado (14).

En cuanto a las variables paraclínicos encontramos que los niveles de HbA1% son similares a los descritos en la literatura, nuestra población con una mediana de 6.5% (RIC 6-7,3), valores similares a otros estudios donde el valor promedio de la HbA1% es alrededor de 6.5% (14).

En cuanto al estadio de la ERC, logramos encontrar similitudes con lo descrito en la

literatura; en una investigación llevada a cabo en la india en 3534 individuos con DM2, 75 pacientes (2,1%) tenían FNPna y 121 pacientes (3,4%) tenían FNPa encontrándose que en el primer grupo de pacientes se presentaba con menor proporción los pacientes de estadios renales más avanzados, hallándose una proporción de 45,1% en estadio renal 3a, 31,3% en estadio 3b y un 10,0% entre los estadios 4y 5 %; además de ello los miembros de este grupo eran significativamente mayores, presentaron menor tiempo de evolución de la diabetes, además del peso corporal más bajo, niveles de tensión arterial sistólica y diastólica ,glucosa plasmática (ayunas como prandial) y hba1c (Hemoglobina glicosilada), en valores menores en comparación con los pacientes albuminúricos. En nuestro análisis obtuvimos un comportamiento muy similar donde el 77% (1320/1714) eran estadio renal 3a, 17% (291/1714) estadio 3b, en estadio 4 un 5% (80/23) y estadio 5 solo el 1%, por otro lado, la mayoría de nuestros pacientes se encontraban con un IMC en rango de sobrepeso u obesidad, hecho que contrasta con lo hallado en la literatura citada. (47).

Debasish Kar y Et al. concluyeron en un metaanálisis, que el tabaquismo es un fuerte predictor de la presencia de albuminuria en pacientes con DM2 (24). En nuestro análisis hallamos que un total de 9.5% de los pacientes con FNPna (163/1714) tenían algún antecedente de tabaquismo, considerándose una baja prevalencia, sin embargo, hay un importante porcentaje de datos reportados como faltantes en esta variable, lo que podría explicar este hallazgo.

En cuanto a un estudio realizado en Japón con un total de 2953 pacientes con DM y FNPna lograron establecer que aquellos con antecedentes de enfermedad cardiovascular presentaban un mayor riesgo de tener reducción de la tasa de filtración glomerular o enfermedad renal terminal, lo que podría sugerir que el antecedente de complicaciones macrovasculares podría intervenir en el pronóstico renal en este fenotipo (21) En nuestra investigación encontramos pocos datos sobre antecedente de enfermedad cardiovascular por lo que no es posible hacer

tal análisis, sin embargo, en cuanto a factores de riesgo cardiovascular como se mencionó, la mayoría de nuestros pacientes se encontraban como con un IMC en rango de sobrepeso u obesidad.(60)

Nuestro estudio tiene varias fortalezas, donde resaltamos en primer lugar la cantidad de población incluida en la investigación pese a ser en un solo centro. En segundo lugar, es el primer estudio de caracterización que se realiza en la región sobre esta población específica de pacientes con ERD, lo que podría abrir las líneas de investigación en tiempo futuro.

Por otra parte, nuestra investigación tiene varias limitaciones. En primer lugar, es un estudio descriptivo que no permite establecer asociación entre las variables estudiadas ni una relación causal. En segundo lugar, es un estudio realizado en un solo centro de atención en salud por lo que podría no reflejar la realidad de toda la población de pacientes diabéticos. En tercer lugar, analizamos pocas variables clínicas y de laboratorio sin incluir el uso de fármacos para DM2 que podría influir en el comportamiento y progresión de la ERD fenotipo no albuminúrico. Se hace necesario realizar nuevos estudios clínicos analíticos o de intervención que permitan establecer asociación y definir un mejor comportamiento de los pacientes con ERD fenotipo no albuminúrico.

## 11. CONCLUSION

La ERD puede tener varias trayectorias en su presentación y evolución, por lo que es importante saber que existen ya descritos varios fenotipos. El fenotipo no albuminúrico de la enfermedad renal diabética no es tan infrecuente en nuestra población. En este trabajo hacemos una descripción de las características sociodemográfica, clínicas y de laboratorio de este grupo de pacientes en nuestra población, conservando ciertas similitudes con lo reportado en la literatura mundial como mayor prevalencia de sexo femenino, hipertensión arterial como uno de los factores de riesgo con mayor prevalencia, niveles más bajos de hemoglobina glicosilada y poca prevalencia en estadios renales avanzados, sin embargo como dato relevante, la mayoría de nuestros pacientes se hallan con un índice de masa corporal en rango de sobrepeso u obesidad, hecho que contrasta con otros estudios donde la población con fenotipo no albuminúrico tienen reportadas menores prevalencias de esta condición, lo que resulta ser una alarma para que se tomen acciones necesarias sobre ello. Se hace necesario la realización de estudios que evalúen el riesgo y pronóstico cardio renal en este fenotipo y de esta manera poder tener más claro el panorama, lo mismo que las intervenciones que puedan modificar su impacto.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Yamanouchi M, Furuichi K, Hoshino J, Ubara Y, Wada T. Nonproteinuric diabetic kidney disease. *Clin Exp Nephrol.* 2020;24(7):573-81.
2. Shi S, Ni L, Gao L, Wu X. Comparison of Nonalbuminuric and Albuminuric Diabetic Kidney Disease Among Patients With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol.* 3 de junio de 2022; 13:871272.
3. Oshima M, Shimizu M, Yamanouchi M, Toyama T, Hara A, Furuichi K, et al. Trajectories of kidney function in diabetes: a clinicopathological update. *Nat Rev Nephrol.* noviembre de 2021;17(11):740-50.
4. Bae J, Won YJ, Lee BW. NonAlbumin Proteinuria (NAP) as a Complementary Marker for Diabetic Kidney Disease (DKD). *Life.* 10 de marzo de 2021;11(3):224.
5. Watanabe H, Anezaki H, Kazawa K, Tamaki Y, Hashimoto H, Moriyama M. Long-term effectiveness of a disease management program to prevent diabetic nephropathy: a propensity score matching analysis using administrative data in Japan. *BMC Endocr Disord.* 2022; 22:1-9.
6. Enfermedad renal crónica: MedlinePlus enciclopedia médica [Internet]. [citado 12 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000471.htm>
7. Chen Y, Lee K, Ni Z, He JC. Diabetic Kidney Disease: Challenges, Advances, and Opportunities. *Kidney Dis.* 2020;6(4):215-25.
8. Arnaud Delautre, Hannedouche T, Couchoud C, Guiserix J, Cerasuolo D, Chantrel F, et al. Diabetic kidney disease versus non-diabetic kidney disease in type 2 diabetic patients on dialysis: An observational cohort. *Endocrinol Diabetes Metab [Internet].* 2022 [citado 23

de julio de 2022];5(4). Disponible en:  
<http://www.proquest.com/docview/2685102185/abstract/D661D27A82254725PQ/1>

9. Rico-Fontalvo J, Yama-Mosquera E, Robayo-García A, Aroca-Martínez G, Arango-Álvarez JJ, Barros-Camargo L, et al. Situación de la enfermedad renal crónica en Colombia. *Nefrol Latinoam*. 20 de diciembre de 2022;19(2):9891.

10. Lopera Medina MM. La enfermedad renal crónica en Colombia: necesidades en salud y respuesta del Sistema General de Seguridad Social en Salud. *Gerenc Políticas Salud* [Internet]. 30 de junio de 2016 [citado 28 de octubre de 2021];15(30). Disponible en: <http://revistas.javeriana.edu.co/index.php/gerepolsal/article/view/17165>

11. Situación de la enfermedad renal crónica, la hipertensión arterial y la diabetes mellitus en Colombia 2022 - Cuenta de Alto Costo [Internet]. 2023 [citado 14 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://cuentadealtocosto.org/publicaciones/situacion-de-la-enfermedad-renal-cronica-la-hipertension-arterial-y-la-diabetes-mellitus-en-colombia-2022/>

12. Jun-Li T, Cheng-Hsu C, Ming-Ju W, Shang-Feng T. New Approaches to Diabetic Nephropathy from Bed to Bench. *Biomedicines* [Internet]. 2022 [citado 18 de julio de 2022];10(4): 876. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2227-9059/10/4/876>

13. Vergara A, Martínez A, Górriz J, De Álvaro F, Navarro J, Soler M. Enfermedad Renal Diabética: Albuminuria y Progresión. *Nefrología al día* [Internet]. 2022 [citado 13 de octubre de 2021]. Disponible en: <http://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-enfermedad-renal-diabetica-albuminuria-progresion-292>

14. Dai Q, Chen N, Zeng L, Lin XJ, Jiang FX, Zhuang XJ, et al. Clinical features of and risk factors for normoalbuminuric diabetic kidney disease in hospitalized patients with type

2 diabetes mellitus: a retrospective cross-sectional study. *BMC Endocr Disord.* diciembre de 2021;21(1):104.

15. Fontalvo JER. Guía de práctica clínica para la enfermedad renal diabética. *Rev Colomb Nefrol* [Internet]. 27 de mayo de 2021 [citado 22 de julio de 2022];8(2). Disponible en: <https://revistanefrologia.org/index.php/rcn/article/view/561>

16. Kramer CK, Leitão CB, Pinto LC, Silveiro SP, Gross JL, Canani LH. Clinical and Laboratory Profile of Patients With Type 2 Diabetes With Low Glomerular Filtration Rate and Normoalbuminuria. *Diabetes Care.* 1 de agosto de 2007;30(8):1998-2000.

17. Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. Low Glomerular Filtration Rate in Normoalbuminuric Type 1 Diabetic Patients. *Diabetes.* 1 de abril de 2003;52(4):1036-1040.

18. Weldegiorgis M, de Zeeuw D, Li L, Parving HH, Hou FF, Remuzzi G, et al. Longitudinal Estimated GFR Trajectories in Patients With and Without Type 2 Diabetes and Nephropathy. *Am J Kidney Dis.* enero de 2018;71(1):91-101.

19. Araki S ichi, Haneda M, Sugimoto T, Isono M, Isshiki K, Kashiwagi A, et al. Factors Associated With Frequent Remission of Microalbuminuria in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes.* 1 de octubre de 2005;54(10):2983-7.

20. Rico Fontalvo J, Aroca-Martínez G, Daza-Arnedo R, Raad-Sarabia M, Torres JL, Pajaro-Galvis N, Uparella-Gulfo I, Porto-Corbacho D, Sarabia-Cannepa S, Ramos-Clason E. Enfermedad renal diabética no proteinúrica: Estado del arte. *Rev Nefrol Dial Traspl.* [Internet]. 19 de diciembre de 2022 [citado 7 de abril de 2024];42(04):330-9. Disponible en: <https://www.revistarenal.org.ar/index.php/rndt/article/view/860>.

21. Yokoyama H, Araki S ichi, Kawai K, Yamazaki K, Shirabe S ichiro, Sugimoto H, et al. The Prognosis of Patients With Type 2 Diabetes and Nonalbuminuric Diabetic Kidney Disease Is Not Always Poor: Implication of the Effects of Coexisting Macrovascular Complications (JDDM 54). *Diabetes Care.* 1 de mayo de 2020;43(5):1102-10.

22. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol.* 7 de diciembre de 2017;12(12):2032-45.
23. Hussain S, Chand Jamali M, Habib A, Hussain MS, Akhtar M, Najmi AK. Diabetic kidney disease: An overview of prevalence, risk factors, and biomarkers. *Clin Epidemiol Glob Health.* enero de 2021;9:2-6.
24. Kar D, Gillies C, Nath M, Khunti K, Davies MJ, Seidu S. Association of smoking and cardiometabolic parameters with albuminuria in people with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Acta Diabetol.* agosto de 2019;56(8):839-50.
25. The DCCT/EDIC Research Group. Intensive Diabetes Therapy and Glomerular Filtration Rate in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med.* 22 de diciembre de 2011;365(25):2366-76.
26. Perkovic V, Lambers H, Chalmers J, Woodward M, Jun M, Li Q, et al. Intensive glucose control improves kidney outcomes in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int.* 2013; 83(3): 517-523.
27. Bakris GL., Hahr A., Khardori R, Koya D, Molitch, M, Prischl F, et al. Overview of diabetic nephropathy. *Managing Diabetic Nephropathies in Clinical Practice.* 2017; pp 1-21.
28. Reynolds K, Gu D, Muntner P, Kusek JW, Chen J, Wu X, et al. A Population-Based, Prospective Study of Blood Pressure and Risk for End-Stage Renal Disease in China. *J Am Soc Nephrol.* junio de 2007;18(6):1928-35.
29. Chen HM, Shen WW, Ge YC, Zhang YD, Xie HL, Liu ZH. The relationship between obesity and diabetic nephropathy in China. *BMC Nephrol.* diciembre de 2013;14(1):69.
30. Feodoroff M, Harjutsalo V, Forsblom C, Thorn L, Wadén J, Tolonen N, et al. Smoking and progression of diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes. *Acta Diabetol.* agosto de 2016;53(4):525-33.

31. de Sá JR, Rangel EB, Canani LH, Bauer AC, Escott GM, Zelmanovitz T, et al. The 2021–2022 position of Brazilian Diabetes Society on diabetic kidney disease (DKD) management: an evidence-based guideline to clinical practice. Screening and treatment of hyperglycemia, arterial hypertension, and dyslipidemia in the patient with DKD. *Diabetol Metab Syndr*. 2022;14:1-28.
32. Rico Fontalvo JE. Enfermedad renal diabética: de cara a la prevención, diagnóstico e intervención temprana. *Rev Colomb Nefrol* [Internet]. 6 de agosto de 2020 [citado 2 de septiembre de 2022];7(2). Disponible en: <https://revistanefrologia.org/index.php/rcn/article/view/506>
33. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 28 de julio de 2016;375(4):311-22.
34. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 8 de octubre de 2020;383(15):1436-46.
35. Oshima M, Neuen BL, Li J, Perkovic V, Charytan DM, de Zeeuw D, et al. Early Change in Albuminuria with Canagliflozin Predicts Kidney and Cardiovascular Outcomes: A Post Hoc Analysis from the CREDENCE Trial. *J Am Soc Nephrol*. diciembre de 2020;31(12):2925-36.
36. Alicic RZ, Cox EJ, Neumiller JJ, Tuttle KR. Incretin drugs in diabetic kidney disease: biological mechanisms and clinical evidence. *Nat Rev Nephrol*. abril de 2021;17(4):227-44.
37. Daza-Arnedo R, Rico-Fontalvo JE, Pájaro-Galvis N, Leal-Martínez V, Abuabara-Franco E, Raad-Sarabia M, et al. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors and Diabetic Kidney Disease: A Narrative Review. *Kidney Med*. noviembre de 2021;3(6):1065-73.

38. Rico Fontalvo J, Vázquez Jiménez LC, Rodríguez Yáñez T, Daza Arnedo R, Raad Sarabia M, Montejo Hernández JD, et al. Enfermedad renal diabética: puesta al día. Update on diabetic kidney disease. *An Fac Cienc Médicas Asunción*. 30 de diciembre de 2022;55(3):86-98.
39. Aristizabal Gómez LY, Restrepo CA, Aguirre Arango JV. Características clínicas de una población de diabéticos tipo 2 con alteración en la función renal no macroalbuminúricos. *Rev Colomb Nefrol*. 27 de julio de 2017;4(2):149.
40. Pugliese G, Penno G, Natali A, Barutta F, Di Paolo S, Reboldi G, et al. Diabetic kidney disease: New clinical and therapeutic issues. Joint position statement of the Italian Diabetes Society and the Italian Society of Nephrology on “The natural history of diabetic kidney disease and treatment of hyperglycemia in patients with type 2 diabetes and impaired renal function”. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. noviembre de 2019;29(11):1127-50.
41. Gerstein HC, Jung H, Rydén L, Diaz R, Gilbert RE, Yusuf S. Effect of Basal Insulin Glargine on First and Recurrent Episodes of Heart Failure Hospitalization: The ORIGIN Trial (Outcome Reduction With Initial Glargine Intervention). *Circulation*. 2 de enero de 2018;137(1):88-90.
42. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, et al. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 24 de agosto de 2017;377(8):723-32.
43. Doshi SM, Friedman AN. Diagnosis and Management of Type 2 Diabetic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. agosto de 2017;12(8):1366-73.
44. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int*. 2003;63(1).
45. Klimontov VV, Korbut AI. Albuminuric and non-albuminuric patterns of chronic kidney disease in type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. enero de

2019;13(1):474-9.

46. Lamacchia O, Viazzi F, Fioretto P, Mirijello A, Giorda C, Ceriello A, et al. Normoalbuminuric kidney impairment in patients with T1DM: insights from annals initiative. *Diabetol Metab Syndr* [Internet]. 2018 [citado 1 de octubre de 2021];10. Disponible en: <https://www.proquest.com/docview/2090440222/abstract/1ECEE9BA90D474CPQ/41>
47. Jayakumari C, Gomez R, Dipin S, Jayakumar R, Vijayakumar K, Sreenath R, et al. Prevalence of normoalbuminuric chronic kidney disease among individuals with type 2 diabetes mellitus from India. *Indian J Med Res*. 2022;156(4&5): 632-639.
48. Fuentes GAE, Hernández YJJ, Lievanos MÁL, Lechuga MGB. Screening de enfermedad renal crónica en pacientes diabéticos de larga evolución de la UMF (unidad de medicina familiar) 222. *Rev Colomb Nefrol*. 21 de febrero de 2022;9(1):e543-e543.
49. Cuenta de Alto Costo. Enfermedad Renal Crónica [Internet]. [citado 27 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://cuentadealtocosto.org/site/erc/>
50. Zambrano KPM, Bautista CAO. Prácticas de autocuidado que realizan pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de Cartagena-Colombia, 2021. *Rev Cuid*. 2022;13(3):1-18.
51. Veloza L, Jiménez C, Quiñones D, Polanía F, Pachón-Valero LC, Rodríguez-Triviño CY. Variabilidad de la frecuencia cardiaca como factor predictor de las enfermedades cardiovasculares. *Rev Colomb Cardiol*. julio de 2019;26(4):205-10.
52. Jara Albarrán A. Nefropatía diabética. *An Med Interna*. abril de 2001;18(4):5-6.
53. Carvajal-Carvajal C. Proteinuria y microalbuminuria. *Med Leg Costa Rica*. marzo de

2017;34(1):194-201.

54. Huidobro E. JP, Tagle R, Guzmán AM. Creatinina y su uso para la estimación de la velocidad de filtración glomerular. *Rev Médica Chile*. marzo de 2018;146(3):344-50.

55. Góngora D, Gonzalez S. Desigualdades sociales en salud y enfermedad renal crónica estadio 5. Colombia 2012-2014. *Univ St Tomás*. 2017;89.

56. RESOLUCION 3442 DE 2006 [Internet]. [citado 29 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://anterior.asmetasalud.com/filedownload/show/title/resolucion-3442-de-2006>

57. ETICES Vol1-No1 - Código de Nüremberg.pdf [Internet]. [citado 24 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://repository.ces.edu.co/bitstream/handle/10946/3037/ETICES%20Vol1-No1%20-%20C%C3%B3digo%20de%20N%C3%BCremberg.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

58. Miracle VA. The Belmont Report: The Triple Crown of Research Ethics. *Dimens Crit Care Nurs*. agosto de 2016;35(4):223-8.

59. De Abajo FJ. La Declaración de Helsinki VI: una revisión necesaria, pero ¿suficiente? *Rev Esp Salud Pública* [Internet]. octubre de 2001 [citado 24 de noviembre de 2022];75(5). Disponible en: [http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1135-57272001000500002&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272001000500002&lng=es&nrm=iso&tlng=es)

60. Yamamoto Y, Hanai K, Mori T, Yokoyama Y, Yoshida N, Murata H, et al. Kidney outcomes and all-cause mortality in people with type 2 diabetes exhibiting non-albuminuric kidney insufficiency. *Diabetologia*. 2022;65(1).

## 12. LISTADO DE ANEXOS

Anexo 1. Tabla de variables

Variables	Definición	Naturaleza	Continuidad	Escala de medición	Codificación
Sociodemográficas					
Edad	Tiempo de vida en años de cada paciente teniendo en cuenta la fecha de nacimiento	Cuantitativa	Continua	Razón	
Sexo	Presencia de genitales femeninos o masculinos	Cualitativa	No aplica	Nominal	0-Femenino 1- Masculino

Clínicas					
Clasificación estadio de ERC	Clasificación basada en el grado de disminución de la función renal valorada por la tasa de filtración glomerular	Cualitativa	No aplica	ordinal	<b>Estadio1:</b> TFG $\geq 90$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> <b>Estadio2:</b> TFG entre 60 y 89 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> <b>Estadio3:</b> TFG entre 30- 59 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> <b>Estadio4:</b> TFG entre 15 y 29 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> <b>Estadio5:</b> TFG $< 15$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup>
Índice de masa Corporal	Peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la talla en metros (kg/m <sup>2</sup> )	Cuantitativa	Continua	Razón	Kg/m <sup>2</sup>
Perímetro abdominal	Medición de la distancia alrededor del abdomen en un punto específico. La medición casi siempre se hace a nivel del ombligo	Cuantitativa	Continua	Razón	Cm
Tensión arterial Sistólica TAS	presión de la sangre en la arteria cuando se contrae el corazón.	Cuantitativa	Continua	Razón	mm/ Hg

Tension arterial Diastólica TAD	presión de la sangre en la arteria cuando el corazón se relaja entre latidos.	Cuantitativa	Continua	Razón	mm/ Hg
Clasificación de estado nutricional	Condición física que presenta una persona, como resultado del balance entre sus necesidades e ingesta de energía y nutrientes.	Cualitativa	No aplica	Ordinal	
Tasa de filtrado glomerular TFG	volumen de fluido filtrado por unidad de tiempo desde los capilares glomerulares renales hacia el interior de la cápsula de Bowman	Cuantitativa	Continua	Razón	ml/min/m2
Creatinina (mg/dL), (Me, RIC)	Producto metabólico no enzimático de la creatina y la fosfocreatina, que en condiciones normales se produce a una tasa constante desde el tejido muscular esquelético.	Cuantitativa	Continua	Razón	mg/dL
Hemoglobina (Hb)	Proteína del interior de los glóbulos rojos que transporta oxígeno desde los pulmones a los tejidos y órganos del cuerpo	Cuantitativa	Continua	Razón	g/dL
Albumina	Agente oncótico derivado del plasma que se emplea para uso a corto plazo en el mantenimiento del volumen	Cuantitativa	Continua	Razón	mg/dL

	intravascular en situaciones clínicas limitadas actuando como un expansor de volumen.				
Colesterol total	Es la suma del colesterol transportado en las partículas de LDL, HDL y otras lipoproteínas	Cuantitativa	Continua	Razón	mg/dL
Colesterol HDL	Clase de lipoproteínas que suele dividirse en HDL2 y HDL3 y en la variante menor HDL1. La HDL estimula el transporte de colesterol desde el tejido extrahepático al hígado para su excreción en la bilis.	Cuantitativa	Continua	Razón	mg/dL
Colesterol LDL	Clase de lipoproteínas responsable del transporte de colesterol a los tejidos extrahepáticos. Se forma en la circulación cuando las proteínas de muy baja densidad son degradadas inicialmente a lipoproteínas de densidad intermedia y después a LDL por la ganancia y la pérdida de apolipoproteínas específicas y la pérdida de la mayor parte de sus triglicéridos	Cuantitativa	Continua	Razón	mg/dL
Triglicéridos	clase de lípidos que se encuentran en el torrente sanguíneo y en los tejidos adiposos del organismo	Cuantitativa	Continua	Razón	mg/dL
Hemoglobina glicosilada	Productos de reacciones no enzimáticas entre la glucosa y la hemoglobina A, que se producen como una fracción menor de los componentes de la hemoglobina de los eritrocitos humanos. La hemoglobina A1c es la hemoglobina A con glucosa unida covalentemente a la valina terminal de la cadena beta.	Cuantitativa	Continua	Razón	%

Microalbuminuria (mg/L), (Me, RIC)	Presencia de una cantidad relativamente pequeña de albuminuria y es definida como una excreción urinaria entre 30 y 300 ug/min ó 30 a 300 mg/24horas, tomada en orina de 24 horas	Cuantitativa	Continua	Razón	mg/dL
Creatinuria	presencia de creatinina en la orina	Cuantitativa	Continua	Razón	mg/dL
Relación Microalbuminuria/Creatinuria.	Comparación de la excreción exacto de albúmina en orina con la excreción exacta de creatinina en orina, normalizándose la excreción de albúmina a la tasa de filtración, de esta manera no se ve afectada por los estados de hidratación	Cuantitativa	Continua	Razón	mg/g
Antecedentes Clínicos					
Hipertension	Presión sanguínea arterial sistémica persistentemente elevada. En base a múltiples lecturas.	Cualitativa	No aplica	Nominal	0:NO 1:SI
Dislipidemia	Alteraciones de las concentraciones séricas de los LÍPIDOS. Las dislipidemias son trastornos de los lípidos y LIPOPROTEÍNAS que comprenden la hiperproducción y las deficiencias	Cualitativa	No aplica	Nominal	0:NO 1:SI
Tabaquismo	Tabaco utilizado en detrimento de la salud de una persona o de su función social. Se incluye la dependencia al tabaco.	Cualitativa	No aplica	Nominal	0:NO 1:SI
Enfermedad Cerebrovascular	Comprenden un conjunto de trastornos de la vasculatura cerebral que conllevan a una disminución del flujo sanguíneo en el cerebro	Cualitativa	No aplica	Nominal	0:NO 1:SI
Infarto agudo del miocardio	Tipo de Cardiopatía Isquémica que aparece cuando el corazón no recibe suficiente sangre	Cualitativa	No aplica	Nominal	0:NO 1:SI
Revascularización miocárdica	Cirugía que crea una nueva ruta, llamada derivación (bypass), para que la sangre y el oxígeno puedan evitar un bloqueo y llegar al corazón	Cualitativa	No aplica	Nominal	0:NO 1:SI
Falla cardiaca	Infarto agudo de miocardio	Cualitativa	No aplica	Nominal	0:NO 1:SI

Enfermedad Cardiovascular establecida	Grupo de anomalías del corazón y de los vasos sanguíneos.	Cualitativa	No aplica	Nominal	0:NO 1:SI
Retinopatía diabética	Alteración en los vasos sanguíneos de la retina que originan daño en este tejido, en personas con diabetes.	Cualitativa	No aplica	Nominal	0:NO 1:SI
Hiperuricemia	Elevación del ácido úrico en la sangre.	Cualitativa	No aplica	Nominal	0:NO 1:SI



**Anexo 2.** Cronograma

Título del Proyecto	Código											
CARACTERIZACIÓN DE PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 CON ENFERMEDAD RENAL DE FENOTIPO NO PROTEINÚRICO NO ALBUMINÚRICO, ATENDIDOS EN UNA IPS DE CARTAGENA EN EL PERIODO 2021- 2022.												
investigación	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic
Selecciona del tema 2021	x											
búsqueda de información, consultas bibliográficas 2021	x	x	x									
Elaboración de propuesta de investigación 2021					x	x						
Presentación de propuesta de investigación para revisión 2021										x		
Inscripción de la propuesta y aprobación de propuesta de investigación 2022												x
Revisión de base de datos ex historias clínicas de pacientes atendidos 2023	x	x	x									
Procesamiento de la información 2023				x	x	x						
Análisis estadístico 2023							x	x	x			
Discusión de resultados 2023										x	x	
Redacción de proyecto de investigación 2024	x	x	x	x								
Presentación de Proyecto de investigación 2024					x							

sustentación del Proyecto de investigación 2024						x								
---	--	--	--	--	--	---	--	--	--	--	--	--	--	--

