



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA  
DE AGUASCALIENTES



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL GENERAL DE ZONA NO. 3  
CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**TESIS**

**ANALIZAR LA ASOCIACIÓN ENTRE EL GRADO DE PROTEINURIA INICIAL Y  
LOS CAMBIOS EN LA TASA DE FILTRACIÓN GLOMERULAR OBSERVADOS  
CON EL USO DE DAPAGLIFLOZINA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD  
RENAL DIABÉTICA ATENDIDOS EN LA CONSULTA EXTERNA DE MEDICINA  
INTERNA DEL HOSPITAL GENERAL DE ZONA N°3 EN JESÚS MARÍA,  
AGUASCALIENTES DURANTE EL AÑO 2023.**

**PRESENTADO POR:**

**DRA. KARINA MONTSERRAT TORRES MARTÍNEZ**

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN  
MEDICINA INTERNA**

**ASESOR:**

**DRA. JUDITH NE'EMAN MÁRQUEZ REYES**

**AGUASCALIENTES, MÉXICO, 31 DE JULIO 2024**

# AUTORIZACIONES



DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS  
Unidad de Educación e Investigación  
Coordinación de Investigación en Salud

## Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud No. 101  
(ZONA NOROCCIDENTAL)

Registro COFEPRIS ST CE 01 604 838

Resolución Científica CONSODITICA 01 CEI 001 2018002

PICPA Loreto, 06 de mayo de 2024

Médico (a) JUDITH HE'EMAN MARQUEZ REYES

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **ANALIZAR LA ASOCIACIÓN ENTRE EL GRADO DE PROTEINURIA INICIAL Y LOS CAMBIOS EN LA TASA DE FILTRACIÓN GLOMERULAR OBSERVADOS CON EL USO DE DAPAGLIFLOZINA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL DIABÉTICA ATENDIDOS EN LA CONSULTA EXTERNA DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL GENERAL DE ZONA N.º 3 EN JESÚS MARÍA, AGUASCALIENTES DURANTE EL AÑO 2023**, que sometí a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**.

Número de Registro Institucional  
R-2024-101-055

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Doctor (a) **CARLOS ARMANDO SÁNCHEZ NAVARRO**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 101





GOBIERNO DE MEXICO



DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS  
Unidad de Educación e Investigación  
Coordinación de Investigación en Salud

**"Dictamen de Reaprobación"**

COORDINACIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS, UNIDAD DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN  
Comité de Ética en Investigación 1018

Miércoles, 26 de junio de 2024

CÓMBIOETICA 01 CEI 001 2024002

MÉDICO (A) JUDITH NE'EMAN MARQUEZ REYES

PRESENTE

En atención a su solicitud de evaluación de documentos del protocolo de investigación con título: **ANALIZAR LA ASOCIACIÓN ENTRE EL GRADO DE PROTEINURIA INICIAL Y LOS CAMBIOS EN LA TASA DE FILTRACIÓN GLOMERULAR OBSERVADOS CON EL USO DE DAPAGLIFLOZINA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL DIABÉTICA ATENDIDOS EN LA CONSULTA EXTERNA DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL GENERAL DE ZONA N.º 3 EN JESÚS MARÍA, AGUASCALIENTES DURANTE EL AÑO 2023.**, y número de registro institucional **R-2024-101-055**, me permite informarle que el Comité de Ética en Investigación revisó y aprobó la solicitud de reaprobación del **26 de Junio de 2024 al 26 de Junio de 2025**

ATENTAMENTE

MAESTRO (A) SARAHÍ ESTRELLA MALDONADO PAREDES  
Presidente del Comité de Ética en Investigación No. 1018



2024 05/22

SIREL/018



GOBIERNO DE MÉXICO



DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS  
Unidad de Evaluación e Investigación  
Coordinación de Investigación en Salud

**Dictamen de Aprobado**

Comité de Ética en Investigación - CEI 18  
CIR (CIE, 2014, Norm 1)

Registro COEPRO-17-EJ-01-001-038

Registro CONADIC-17-CEI-001-3014082

FECHA: Jueves, 02 de mayo de 2024

Médico (a) **JUDITH NE'EMAN MARQUEZ REYES**

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **ANALIZAR LA ASOCIACIÓN ENTRE EL GRADO DE PROTEINURIA INICIAL Y LOS CAMBIOS EN LA TASA DE FILTRACIÓN GLOMERULAR OBSERVADOS CON EL USO DE DAPAGLIFLOZINA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL DIABÉTICA ATENDIDOS EN LA CONSULTA EXTERNA DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL GENERAL DE ZONA N.º 3 EN JESÚS MARÍA, AGUASCALIENTES DURANTE EL AÑO 2023**, que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A.P.R.O.B.A.D.O.**

Número de Registro Institucional  
Sin número de registro

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

**ATENTAMENTE**

**Maestro (a) Sarahí Estrella Maldonado Paredes**  
Presidente del Comité de Ética en Investigación No. 1818





**CARTA DE APROBACIÓN DE TRABAJO DE TESIS**

AGUASCALIENTES, AGS. A 11 DE JULIO DE 2024

**COMITÉ DE INVESTIGACIÓN Y ÉTICA EN INVESTIGACIÓN EN SALUD 101  
HOSPITAL GENERAL DE ZONA No.1, AGUASCALIENTES**

**DR. CARLOS ALBERTO PRADO AGUILAR  
COORDINADOR AUXILIAR MÉDICO DE INVESTIGACIÓN EN SALUD  
P R E S E N T E**

Por medio de la presente le informo que la Residente de la Especialidad de **MEDICINA INTERNA** del Hospital General de Zona No. 3 del Instituto Mexicano del Seguro Social de la Delegación Aguascalientes.

**DRA. KARINA MONTSERRAT TORRES MARTINEZ**

Ha concluido satisfactoriamente con el trabajo de titulación denominado:

**"\_ANALIZAR LA ASOCIACIÓN ENTRE EL GRADO DE PROTEINURIA INICIAL Y LOS CAMBIOS EN LA TASA DE FILTRACIÓN GLOMERULAR OBSERVADOS CON EL USO DE DAPAGLIFLOZINA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL DIABÉTICA ATENDIDOS EN LA CONSULTA EXTERNA DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL GENERAL DE ZONA N°3 EN JESÚS MARÍA, AGUASCALIENTES DURANTE EL AÑO 2023."**

Número de Registro: **F-2024-101-055** del Comité Local de Ética en Investigación No. 1018 y el comité de Investigación en Salud No. 101.

Elaborado de acuerdo con la opción de titulación: **TESIS**.

La Dra. **Karina Montserrat Torres Martinez** asistió a las asesorías correspondientes y realizó las actividades apegadas al plan de trabajo, por lo que no tengo inconvenientes para que se proceda a la impresión definitiva ante el comité que usted preside, para que sean realizados los tramites correspondientes a su especialidad. Sin otro particular, agradezco la atención que sirva a la presente, quedando a sus órdenes para cualquiera aclaración.

**ATENTAMENTE:  
DRA. JUDITH NEEMAN MARQUEZ REYES  
DIRECTORA DE TESIS**



Dictamen de aprobación CLIES 101



AGUASCALIENTES, AGS, A 11 DE JULIO DE 2024

**DR. SERGIO RAMIREZ GONZALEZ**  
**DECANO DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**PRESENTE**

Por medio de la presente le informo que la Residente de la Especialidad de **MEDICINA INTERNA** del Hospital General de Zona No. 3 del Instituto Mexicano del Seguro Social de la Delegación Aguascalientes.

**DRA. KARINA MONTSERRAT TORRES MARTINEZ**

Ha concluido satisfactoriamente con el trabajo de titulación denominado:

**"ANALIZAR LA ASOCIACIÓN ENTRE EL GRADO DE PROTEINURIA INICIAL Y LOS CAMBIOS EN LA TASA DE FILTRACIÓN GLOMERULAR OBSERVADOS CON EL USO DE DAPAGLIFLOZINA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL DIABÉTICA ATENDIDOS EN LA CONSULTA EXTERNA DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL GENERAL DE ZONA N°3 EN JESÚS MARÍA, AGUASCALIENTES DURANTE EL AÑO 2023."**

Número de Registro: **F-2024-101-055** del Comité Local de Ética en Investigación No. 1018 y el comité de Investigación en Salud No. 101.

Elaborado de acuerdo con la opción de titulación: **TESIS**.

La Dra. **KARINA MONTSERRAT TORRES MARTINEZ**, asistió a las asesorías correspondientes y realizó las actividades apegadas al plan de trabajo, cumpliendo con la normatividad de investigación vigente en el Instituto Mexicano del Seguro Social.

Sin otro particular, agradezco a usted su atención, enviándole un cordial saludo.

**ATENTAMENTE:**

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Carlos Alberto Prado'.

**DR. CARLOS ALBERTO PRADO AGUILAR**

**COORDINADOR AUXILIAR MEDICO DE INVESTIGACION EN SALUD**

The screenshot shows the 'Lux Médica' author dashboard. The browser address bar displays 'revistas.uaa.mx/index.php/luxmedica/authorDashboard/submission/6514#workflow'. The page title is 'Lux Médica' with a 'Volver a Envíos' link. The main content area is divided into 'Flujo de trabajo' and 'Publicación' tabs. Under 'Publicación', there are sub-tabs for 'Envío', 'Revisión', 'Editorial', and 'Producción'. The 'Archivos de envío' section shows a document named '18408 ARTICULO REVISTA .docx' with a date of 'agosto 1, 2024' and a 'Descargar todos los archivos' button. The 'Discusiones previas a la revisión' section contains a table with one entry: 'Comentarios para el editor/a' from 'montserratortes' on '2024-08-01 10:19 PM', with 0 responses and a closed status.

Nombre	De	Última respuesta	Respuestas	Cerrado
<a href="#">Comentarios para el editor/a</a>	montserratortes	-	0	<input type="checkbox"/>
	2024-08-01 10:19 PM			

**ENVIO A REVISTA LUX MEDICA**



DICTAMEN DE LIBERACIÓN ACADÉMICA PARA INICIAR LOS TRÁMITES DEL EXAMEN DE GRADO - ESPECIALIDADES MÉDICAS



Fecha de dictaminación dd/mm/aa: 13/08/24

**NOMBRE:** TORRES MARTINEZ KARINA MONTSERRAT **ID** 288623  
**ESPECIALIDAD** MEDICINA INTERNA **LGAC (del** ENFERMEDADES CRÓNICAS DEGENERATIVAS  
**poseerado):**  
**TIPO DE TRABAJO:** (  ) Tesis ( ) Trabajo práctico  
**TÍTULO:** ANALIZAR LA ASOCIACIÓN ENTRE EL GRADO DE PROTEINURIA INICIAL Y LOS CAMBIOS EN LA TASA DE FILTRACIÓN GLOMERULAR OBSERVADOS CON EL USO DE DAPAGLIFLOZINA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL DIABÉTICA ATENDIDOS EN LA CONSULTA EXTERNA DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL GENERAL DE ZONA MIS EN JESÚS MARÍA, AGUASCALIENTES DURANTE EL AÑO 2023  
**IMPACTO SOCIAL (señalar el impacto logrado):** IDENTIFICACIÓN DE FACTORES INVOLUCRADOS EN LA PROGRESIÓN DE ENFERMEDAD RENAL Y POR ENDE MEJORA EN LA TOMA DE DECISIONES TERAPÉUTICAS

**INDICAR SI/NO SEGÚN CORRESPONDA:**

Señalando para la revisión académica del trabajo de tesis o trabajo práctico:

SI	El trabajo es congruente con las LGAC de la especialidad médica
SI	La problemática fue abordada desde un enfoque multidisciplinario
SI	Esta coherencia, continuidad y orden lógico del tema central con cada apartado
SI	Los resultados del trabajo dan respuesta a las preguntas de investigación o a la problemática que aborda
SI	Los resultados presentados en el trabajo son de gran relevancia científica, tecnológica o profesional según el área
SI	El trabajo demuestra más de una aportación original al conocimiento de su área
SI	Las aportaciones responden a los problemas prioritarios del país
NO	Generó transferencia del conocimiento o tecnológica
SI	Cumple con la ética para la investigación (reporte de la herramienta antiplagio)
<u>El egresado cumple con lo siguiente:</u>	
SI	Cumple con lo señalado por el Reglamento General de Docencia
SI	Cumple con los requisitos señalados en el plan de estudios (créditos curriculares, optativos, actividades complementarias, estancia, etc)
SI	Cuenta con los votos aprobatorios del comité tutorial, en caso de los posgrados profesionales si tiene solo tutor podrá liberar solo el tutor
SI	Cuenta con la aprobación del (la) Jefe de Enseñanza y/o Hospital
SI	Coincide con el título y objetivo registrado
SI	Tiene el CVU del Conahcyt actualizado
NA	Tiene el artículo aceptado o publicado y cumple con los requisitos institucionales

Con base a estos criterios, se autoriza se continúen con los trámites de titulación y programación del examen de grado

SI   
 No

**FIRMAS**

**Revisó:**  
 NOMBRE Y FIRMA DEL SECRETARIO DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO:



MCB.E SILVIA PATRICIA GONZÁLEZ FLORES

**Autorizó:**  
 NOMBRE Y FIRMA DEL DECANO:



DR. SERGIO RAMÍREZ GONZÁLEZ

**Nota: procede el trámite para el Depto. de Apoyo al Posgrado**

En cumplimiento con el Art. 305C del Reglamento General de Docencia que a la letra señala entre las funciones del Consejo Académico: ... Cuidar la eficiencia terminal del programa de posgrado y el Art. 305F las funciones del Secretario Técnico, llevar el seguimiento de los alumnos.



## IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES

### INVESTIGADOR PRINCIPAL

**Nombre:** Dra. Judith Ne'eman Márquez Reyes.

**Categoría:** Médico adscrito del servicio de Endocrinología.

**Lugar de trabajo:** Hospital General de Zona No. 3, Jesús María, Aguascalientes.

**Lugar de adscripción:** Hospital General de Zona No. 3, Jesús María, Aguascalientes.

**Dirección:** Avenida Prolongación Zaragoza 905, Jesús María, Aguascalientes. C.P. 20908

**Correo electrónico:** dra.judith.marquez@gmail.com

**Teléfono celular:** 449-438-0774

### INVESTIGADOR ASOCIADO: TESISTA

**Nombre:** Karina Montserrat Torres Martínez.

**Categoría:** Residente de cuarto año de Medicina Interna.

**Lugar de trabajo:** Hospital General de Zona No. 3, Jesús María, Aguascalientes.

**Lugar de adscripción:** Hospital General de Zona No. 1, Jesús María, Aguascalientes.

**Dirección:** Avenida Prolongación Zaragoza 905, Jesús María, Aguascalientes. C.P. 20908

**Correo electrónico:** montserrat.torres.mm@gmail.com

**Teléfono celular:** 333-57-76-765

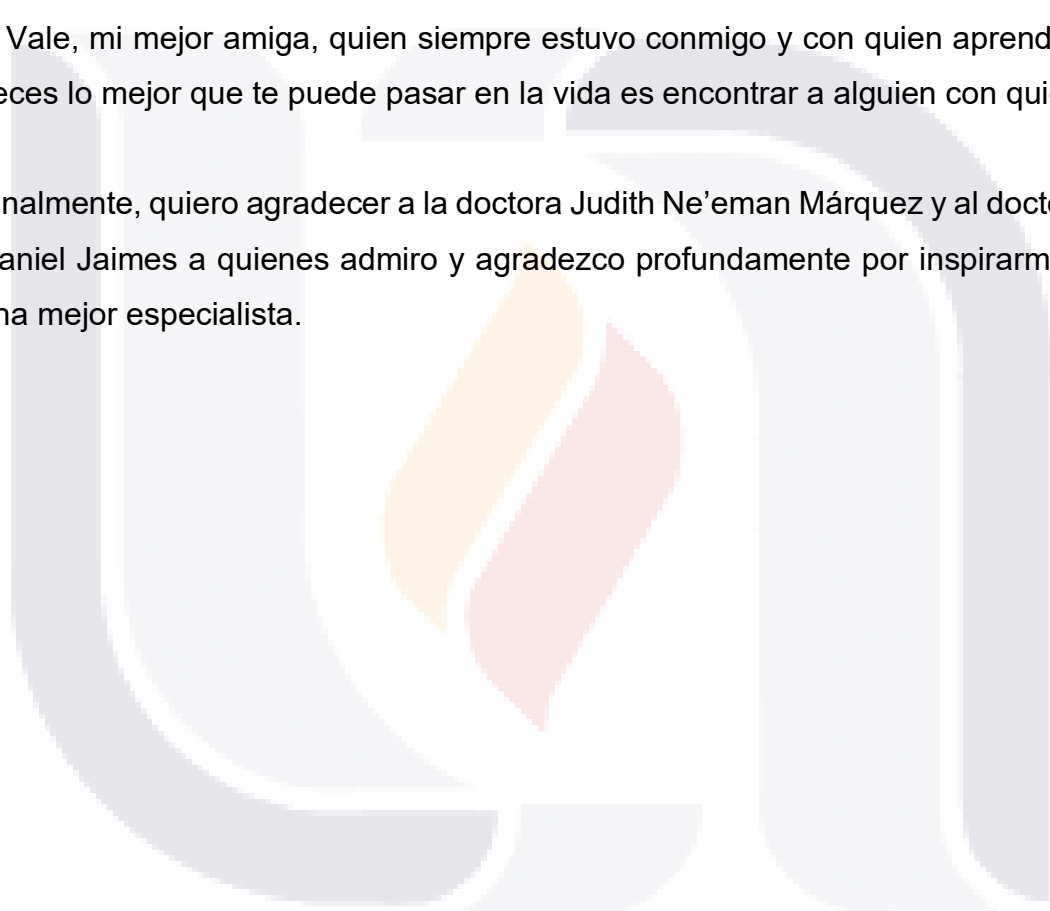
## **AGRADECIMIENTOS**

A mis padres, quienes gracias a su esfuerzo y amor me han permitido cumplir mis sueños.

A mis amigos Leo, Mike y Vale por haber sido mi familia en estos 4 años.

A Vale, mi mejor amiga, quien siempre estuvo conmigo y con quien aprendí que a veces lo mejor que te puede pasar en la vida es encontrar a alguien con quien reír.

Finalmente, quiero agradecer a la doctora Judith Ne'eman Márquez y al doctor Juan Daniel Jaimes a quienes admiro y agradezco profundamente por inspirarme a ser una mejor especialista.



## DEDICATORIAS

A mi mamá, quien me ha dado amor infinito y ha sido mi calma y mi lugar seguro.

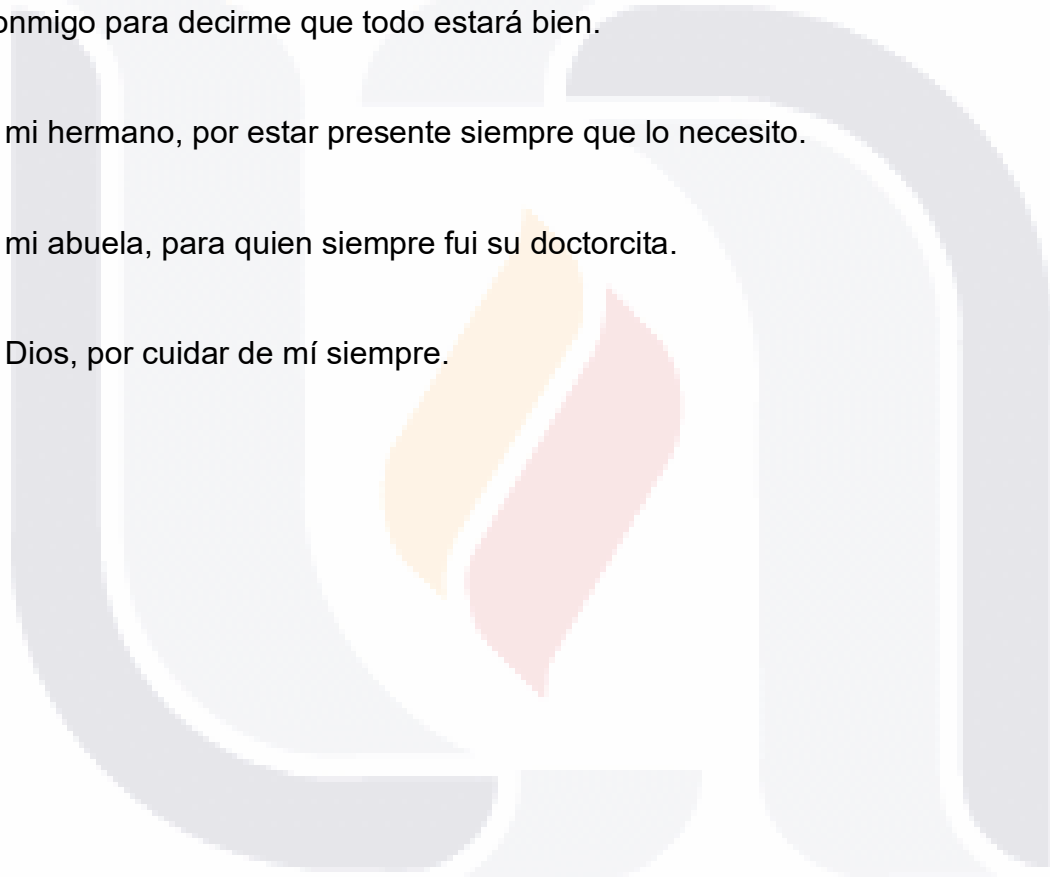
A mi papá, quien me ha enseñado a trabajar por mis sueños y a nunca rendirme.

A mi hermana, que es mi mayor ejemplo de resiliencia y que siempre ha estado conmigo para decirme que todo estará bien.

A mi hermano, por estar presente siempre que lo necesito.

A mi abuela, para quien siempre fui su doctorcita.

A Dios, por cuidar de mí siempre.



## ÍNDICE GENERAL

índice de tablas .....	3
Índice de gráficas .....	4
Acrónimos.....	5
Resumen en español .....	7
Resumen en inglés .....	8
Introducción.....	9
Marco Teórico.....	11
Justificación .....	32
Planteamiento del problema.....	34
Hipótesis .....	36
Objetivos .....	37
Material y métodos.....	39
Resultados .....	52
Discusión .....	62
Conclusiones.....	66
Glosario .....	68
Referencias bibliográficas .....	70
Anexos.....	80
A. Hoja de recolección de datos .....	80
B. Carta de no inconveniente.....	81
C. Carta de excepción del consentimiento informado .....	82

D. Cronograma .....83



## ÍNDICE DE TABLAS

**Tabla 1. Características demográficas iniciales. ....53**

**Tabla 2. Tasa de filtración glomerular basal y de seguimiento .....59**



## ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfico 1. Prevalencia de comorbilidades.....	52
Gráfico 2. Distribución por categoría de TFG inicial.....	54
Gráfico 3. Distribución por categoría de proteinuria inicial.....	55
Gráfico 4. Distribución por categoría de TFG en el seguimiento.....	56
Gráfico 5. Distribución de la tasa de filtración glomerular basal y de seguimiento.....	57
Gráfico 6. Distribución de la respuesta renal.....	58
Gráfico 7. Distribución de la respuesta renal de acuerdo al nivel de proteinuria inicial.....	60
Gráfico 8. Diagrama de dispersión que representa la relación entre la proteinuria inicial y los cambios en la tasa de filtración glomerular.....	61

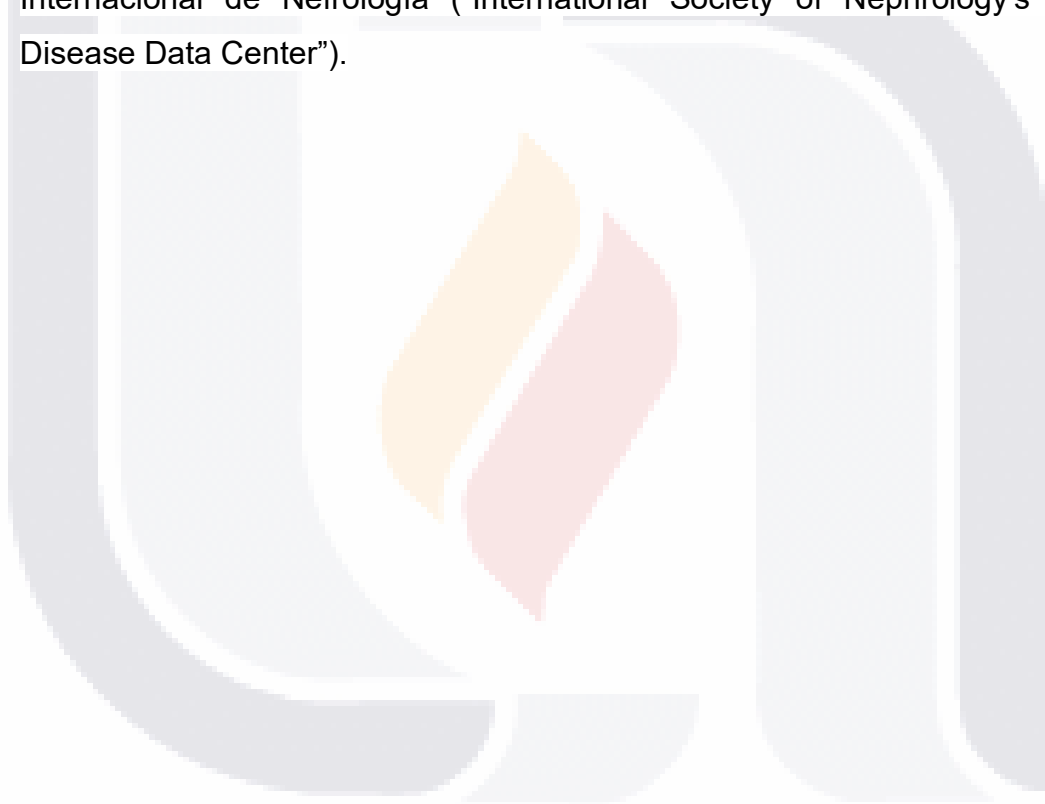
## ACRÓNIMOS

- **ERC:** Enfermedad renal crónica.
- **TFG:** Tasa de filtración glomerular.
- **TFGe:** Tasa de filtración glomerular estimada.
- **AER:** Tasa de excreción de albúmina (“Albumin excretion rate”).
- **PER:** Tasa de excreción de proteínas (“Protein excretion rate”).
- **ACR:** Relación albúmina /creatinina (“Albumin to creatinine ratio”).
- **PCR:** Relación proteína/creatinina (“Protein to creatinine ratio”).
- **IECA:** Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.
- **BRA:** Bloqueador de los receptores de angiotensina.
- **iSGLT2:** Inhibidores del cotransportador de sodio- glucosa 2.
- **SRAA:** Sistema renina angiotensina aldosterona.
- **CKD-EPI:** Colaboración en epidemiología de la enfermedad renal crónica (“Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration”).
- **KDIGO:** Enfermedad renal: Mejorando los resultados globales (Kidney Disease Improving Global Outcomes).
- **HbA1c:** Hemoglobina glicosilada.
- **PAS:** Presión arterial sistólica.
- **PAD:** Presión arterial diastólica.
- **DM2:** Diabetes mellitus tipo 2.
- **IMC:** Índice de masa corporal.
- **DAPA-CKD:** Dapagliflozina y prevención de resultados adversos en la enfermedad renal crónica. (“Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease”).
- **CREDESCENCE:** Canagliflozina y eventos renales en diabetes con evaluación clínica de nefropatía establecida (“Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation”).
- **EMPA-KIDNEY:** Empagliflozina en pacientes con enfermedad renal crónica (“Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease”). ÇEMPA-REG:



Empagliflozina, ensayo de eventos de resultados cardiovasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (“Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients”).

- **CANVAS:** Estudio de evaluación cardiovascular de canagliflozina (“Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study”).
- **DECLARE- TIMI 58:** Efecto de la dapagliflozina sobre los eventos cardiovasculares (“Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events”).
- **ISN-KDDC:** Centro de Datos de Enfermedades Renales de la Sociedad Internacional de Nefrología (“International Society of Nephrology's Kidney Disease Data Center”).



## RESUMEN

**Introducción:** En México, aproximadamente 10 millones de personas experimentan algún tipo de daño renal, además, en la actualidad, Aguascalientes se encuentra como una de las cinco regiones a nivel mundial con mayor incidencia colectiva de enfermedad renal terminal que, en su mayoría, se atribuye a la diabetes mellitus.

**Objetivo:** Analizar si en pacientes con enfermedad renal diabética existe una asociación entre el nivel de proteinuria inicial y la respuesta renal obtenida con el uso de dapagliflozina, mediante la evaluación de criterios de progresión.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio descriptivo observacional retrospectivo en 115 pacientes con enfermedad renal diabética con proteinuria, en los cuales se examinaron variables que incluían edad, sexo, creatina sérica, TFGe por CKD EPI 2021 y nivel de proteinuria en orina de 24 horas.

**Resultados:** Se obtuvo una edad media de  $60,2 \pm 11,7$  años, con una prevalencia de hombres y mujeres del 52,2% y 47,8 respectivamente. En el momento de la selección, el 80,4% de los individuos ya experimentaban niveles de proteinuria moderada y un 18,3% severa; en el análisis de seguimiento posterior al inicio de la dapagliflozina se encontró que el 90,4% no experimentó progresión de la enfermedad renal, sin embargo, el 9,6% sí cumplió criterios de progresión.

**Discusión:** De acuerdo con los hallazgos obtenidos, se observó que todos los participantes involucrados en esta investigación experimentaron remisión o, al menos, un descenso del nivel de proteinuria inicial. Asimismo, se identificó el nivel de proteína previo al inicio de la dapagliflozina como un factor determinante de la respuesta renal. Por consiguiente, aquellos individuos con niveles de proteinuria inicial más altos fueron aquellos que, en el análisis de seguimiento, cumplieron con criterios de progresión de la enfermedad renal.

**Conclusiones:** La dapagliflozina demostró ser una alternativa farmacológica altamente eficaz para el control de la proteinuria y, por tanto, una opción terapéutica para el manejo de pacientes con enfermedad renal diabética en nuestra población.

**Palabras claves:** Enfermedad renal diabética, proteinuria, tasa de filtración glomerular, progresión, iSGLT2 y dapagliflozina.

## ABSTRACT

**Introduction:** In Mexico, approximately 10 million people experience some type of kidney damage. In addition, Aguascalientes is currently one of the five regions worldwide with the highest collective incidence of end-stage renal disease, which is mostly attributed to diabetes mellitus.

**Objective:** To analyze whether in patients with diabetic kidney disease there is an association between the initial level of proteinuria and the renal response obtained with the use of dapagliflozin, by evaluating progression criteria.

**Material and methods:** Retrospective observational descriptive study of 115 patients with diabetic kidney disease with proteinuria, in which variables such as age, sex, serum creatinine, eGFR by CKD EPI 2021 and urine proteinuria level of 24 were examined. **Results:** The mean age was  $60.2 \pm 11.7$  years, with a prevalence of men and women of 52.2% and 47.8%, respectively. At the time of selection, 80.4% of the individuals experienced moderate levels of proteinuria and 18.3% severe levels; in the follow-up analysis after the start of dapagliflozin, it was found that 90.4% did not experience progression of renal disease, however, 9.6% had progression criteria.

**Discussion:** According to the findings obtained, it was observed that all participants involved in this investigation, experienced remission or at least a decrease in the initial proteinuria level. Likewise, the proteinuria level prior to the start of dapagliflozin was identified as a determining factor of the renal response. Therefore, those individuals with higher initial proteinuria levels were those who, in the follow-up analysis, had progression of renal disease.

**Conclusions:** Dapagliflozin proved to be a highly effective pharmacological alternative for the control of proteinuria and, a therapeutic option for the management of patients with diabetic kidney disease in our population.

**Keywords:** Diabetic kidney disease, proteinuria, glomerular filtration rate, progression, SGLT2i and dapagliflozin.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica es un síndrome que involucra una amplia y heterogénea gama de alteraciones estructurales y/o funcionales persistentes que implican un deterioro progresivo de la función renal. Su definición engloba una TFG sostenida menor de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, una albuminuria de 30 mg o más por día, o ambas, durante más de 3 meses.<sup>1,2</sup>

Hoy en día, la ERC es considerada un problema de salud mundial que afecta a más de 850 millones de personas en todo el mundo, la cual, debido a la creciente prevalencia de DM2 hipertensión y obesidad, así como al envejecimiento de la población, se espera que continúe en aumento. Si bien, independientemente de la etiología subyacente, la ineludible pérdida irreversible de nefronas, aunado a la reducida capacidad regenerativa del riñón, son características que hace de esta enfermedad, una condición devastadora con alto impacto en aspectos de morbilidad, mortalidad y costos de atención médica.<sup>2</sup>

La proteinuria se ha identificado como un factor de riesgo independiente de progresión de la enfermedad renal, por lo cual, actualmente se ha establecido su reducción como una diana terapéutica potencial para el tratamiento de la ERC. Por décadas, los fármacos que bloquean el SRAA han sido el pilar de tratamiento de la ERC, sin embargo, la capacidad de estos agentes para preservar la función renal parece estar relacionado con el grado de proteinuria, por lo que su uso confiere un beneficio reducido en ciertas poblaciones en las cuales todavía existe un riesgo residual de progresión de la enfermedad a estadios terminales. Situación que refleja una necesidad no satisfecha que subraya, de forma imperativa, la búsqueda de enfoques adicionales que permitan preservar la función renal.<sup>3</sup>

Los iSGLT2 son una clase relativamente nueva de agentes antidiabéticos que reducen los niveles de glucosa en plasma al inhibir la reabsorción de glucosa. La evidencia acumulada en los últimos años indica que esta nueva clase de fármacos

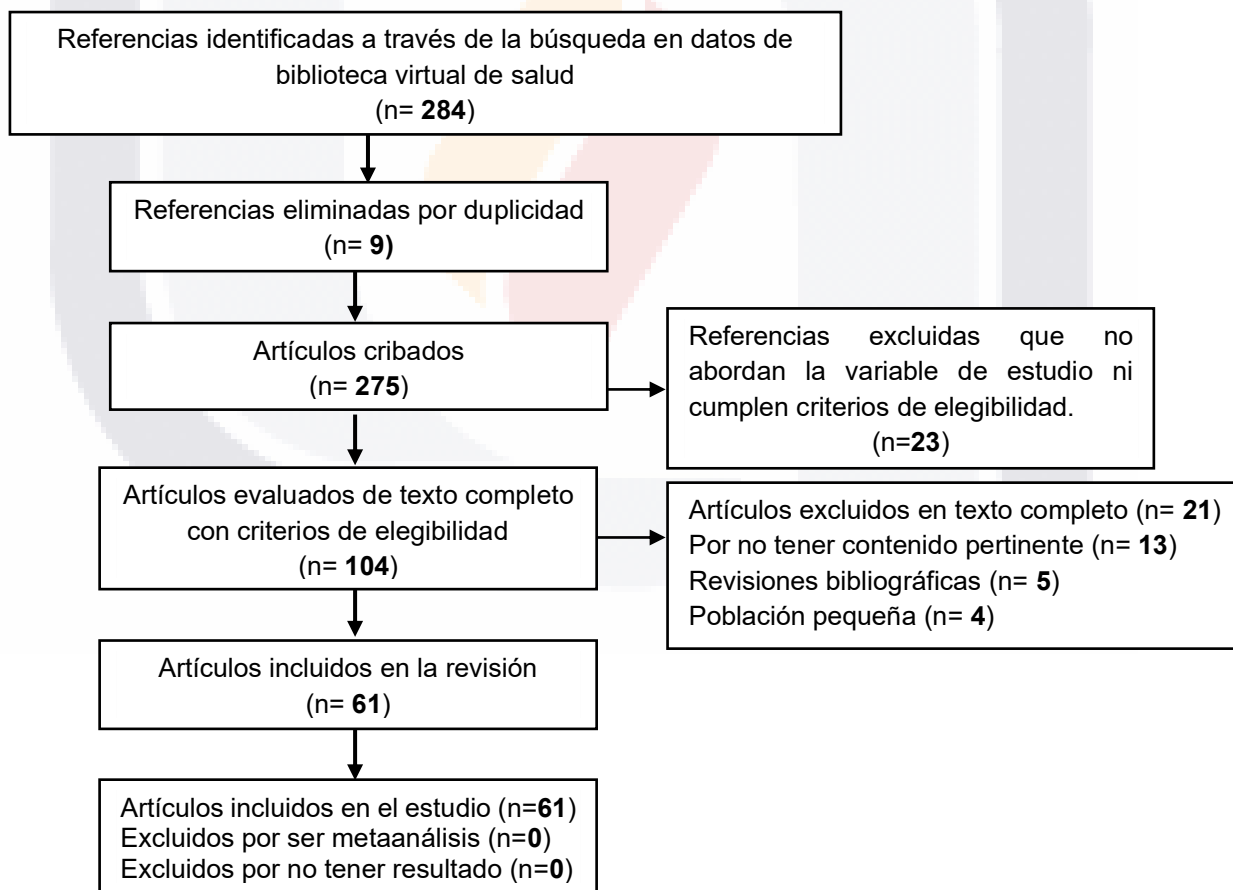
tienen potentes propiedades nefroprotectoras que interfieren con los principales mecanismos de progresión de la ERC con proteinuria persistente. Por tanto, su uso podría representar una alternativa terapéutica en cierto tipo de pacientes en los que todavía existe un riesgo residual de progresión de la ERC, a pesar del adecuado control de comorbilidades, la implementación de medidas no farmacológicas y del uso de otra clase de fármacos.<sup>4,5</sup>



## I. MARCO TEÓRICO

Una vez definida la pregunta de investigación y los criterios de inclusión y exclusión, se procedió a realizar una búsqueda sistemática en bases de datos electrónicas (PubMed, EBSCO, DynaMed, Medline, OXFORD, SpringerLink y bases de datos epidemiológicos de la OMS y de salud pública mexicanas) a través de una estrategia de búsqueda que incluía el uso de palabras claves como: enfermedad renal diabética, proteinuria, dapagliflozina, excreción urinaria de proteínas, progresión, etc. La búsqueda arrojó un total de 284 resultados, de los cuales, 61 artículos fueron incluidos en la revisión de este protocolo.

### Diagrama de cochrane



**Figura 1.** Diagrama Cochrane. Adaptado de manual Cochrane de revisión sistemáticas de intervenciones. 2011; p.349.

## 1.1 Definición de enfermedad renal crónica:

La enfermedad renal crónica se define por la presencia de daño estructural o disminución de la función renal que persiste durante al menos tres meses, independientemente de la causa. La tasa de filtración glomerular generalmente se considera el mejor índice de la función renal general, mientras que el daño renal puede establecerse mediante marcadores clínicos que permitan identificar un compromiso orgánico, ya sea por medio de una biopsia renal, estudios de imagen, o bien, a través del uso de marcadores que demuestren anomalías funcionales como son el sedimento urinario o aumento de las tasas de excreción urinaria de albúmina. De acuerdo con la guía de práctica clínica KDIGO 2012, las pautas establecidas para definir enfermedad renal crónica se basan en el cumplimiento de los siguientes criterios: <sup>6</sup>

**Tasa de filtración glomerular < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>:** La TFG disminuida puede detectarse mediante ecuaciones de estimación basadas en niveles de creatinina sérica o cistatina C. <sup>6</sup>

**Daño renal definido por anomalías estructurales o anomalías funcionales distintas de la disminución de la TFG:** Albuminuria definida como una proporción de albúmina a creatinina en orina >30 mg/g, anomalías en el sedimento urinario, electrolitos y otras anomalías debidas a trastornos tubulares, anomalías detectadas por histología, anomalías estructurales detectadas por estudios imágenes, historia de trasplante de riñón etc. <sup>6</sup>

**Duración mayor de 3 meses:** En personas con TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o marcadores de daño renal establecidos, se deberá revisar antecedentes y mediciones previas para determinar si cumple con el criterio de cronicidad correspondiente a una duración mayor de 3 meses. En caso de no poder definirse, el paciente deberá someterse a evaluaciones posteriores que permitan esclarecer el criterio de duración. <sup>6</sup>

### 1.2 Definición de enfermedad renal diabética:

La enfermedad renal diabética puede ser un diagnóstico clínico basado en la presencia de albuminuria  $\geq 30$  mg/g persistente, disminución de la tasa de filtración glomerular estimada  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, o ambas, durante más de 3 meses, en pacientes con diabetes en los que se haya hecho exclusión de otras causas.<sup>7</sup>

### 1.3 Estadificación

Con el objetivo de unificar el lenguaje a la hora de referirnos a la definición de ERC y, por lo tanto, evitar que los médicos incurran en el error de minimizar la magnitud del problema, las pautas internacionales actuales establecen que una vez realizado el diagnóstico de ERC es necesario realizar su estadificación basada en la categoría de TFG y la el nivel de albuminuria con la finalidad de identificar oportunamente aquellos pacientes en estadios más avanzados que corren un mayor riesgo de progresión de la enfermedad.<sup>6</sup> (Figura 2)

Prognosis of CKD by GFR and Albuminuria Categories: KDIGO 2012				Persistent albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ) Description and range	G1	Normal or high	$\geq 90$			
	G2	Mildly decreased	60-89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44			
	G4	Severely decreased	15-29			
	G5	Kidney failure	<15			

**Figura 2.** Clasificación de KDIGO de la nefropatía crónica. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int Suppl 2013; 3:136.



## 1.4 Epidemiología

Al igual que muchos otros países, México, actualmente atraviesa un proceso de transición epidemiológica resultado de un incremento constante en la incidencia global de enfermedades como diabetes, hipertensión y obesidad. En México, la Encuesta Nacional de Salud del 201 reportó una prevalencia de diabetes e hipertensión, de 10.3% y 18.4% respectivamente, equivalente a más de 8.5 millones de mexicanos afectados. Mismas que corresponden a los registros más altos reportados hasta el momento.<sup>8,9</sup>

En cuanto a la ERC, las estimaciones mundiales estiman que afecta a más del 10% de la población general en todo el mundo, lo que asciende a más de 800 millones de personas. Si bien, en México no existe un registro nacional de pacientes con enfermedad renal crónica que nos permita conocer con precisión la magnitud del problema, de acuerdo al Instituto Nacional de Salud Pública en México se estima una incidencia de ERC de 1,142 casos por millón de habitantes, correspondiente a una prevalencia del 11%. Situación que permite inferir que, en nuestro país, más de 10 millones de personas presentan algún grado de daño renal.<sup>10,11</sup>

Lamentablemente, a pesar de su alta prevalencia y la carga clínica y económica de sus complicaciones asociadas, la conciencia de la enfermedad sigue siendo baja. De acuerdo a la base de datos de ISN-KDDC, se estima que solo un 6% de la población general y el 10 % de la población de alto riesgo tienen conocimiento de su estado de enfermedad renal. Si bien, la conciencia de la ERC sigue siendo baja en parte porque suele ser silenciosa hasta sus últimas etapas, el resultado de un diagnóstico genera una menor oportunidad de prevenir resultados adversos. Según la ENSANUT del 2018, se estimó que de todos los adultos con diagnóstico de diabetes mellitus, solo al 13.3% se le había realizado al menos una determinación de microalbuminuria en los 12 meses previos. Mientras que los adultos con hipertensión arterial, un total de 13.2% no habían sido evaluados con toma de presión arterial en los últimos 12 meses. Dichas estadísticas sugieren un limitado

enfoque preventivo en nuestro país. Mismo que obliga a nuestro sistema de salud a mejorar sus programas de detección temprana, a fin de llevar a cabo la implementación oportuna de terapias basadas en la evidencia que pueden retrasar la progresión de la disfunción renal, prevenir las complicaciones metabólicas y reducir los resultados cardiovasculares.<sup>11,12</sup>

### **1.5 Etiología**

Las causas de la enfermedad renal varían a nivel mundial, sin embargo, las enfermedades subyacentes más comúnmente asociadas incluyen: 1. Diabetes mellitus tipo 2 (30% al 50%), 2. Diabetes mellitus tipo 1 (3,9%), 3. Hipertensión arterial (27,2%), 4. Glomerulonefritis primaria (8,2%), 5. Nefritis tubulointersticial crónica (3,6%), 6. Enfermedades hereditarias o quísticas (3,1%), 7. Glomerulonefritis o vasculitis secundaria (2,1%), 8. Discrasias o neoplasias de células plasmáticas (2.1%).<sup>13</sup>

Otras causas incluyen: Mieloma múltiple, pielonefritis, causas genéticas como podocitopatías, enfermedad de Fabry, síndrome de Alport, uso prolongado de medicamentos nefrotóxicos y/o exposición a otras nefrotoxinas como hierbas, productos químicos agrícolas, metales pesados o radiación, infecciones como VIH, hepatitis, malaria o infecciones bacterianas, múltiples episodios de lesión renal aguda entre otras.<sup>13</sup>

### **1.6 Fisiopatología**

Al contrario de la lesión renal aguda, en la que el proceso de curación se completa con la recuperación total del riñón; en la enfermedad renal crónica, las agresiones de carácter repetitivo involucran un proceso de reparación autolimitado conocido como fibrosis renal, el cual, tiene como objetivo limitar la lesión. Mismo que al ser estimulado de forma continua, termina siendo un evento patológico y destructivo que implica a largo plazo una pérdida progresiva de la funcionalidad renal. Dicho

proceso de cicatrización es un fenómeno que involucra múltiples etapas que van desde infiltración con células inflamatorias extrínsecas, pérdida de células renales intrínsecas, activación y proliferación de células productoras de matriz extracelular entre otros mecanismos, los cuales, resultan en un daño en todos los compartimentos del riñón, incluidos los glomérulos, túbulos, el intersticio y los vasos.<sup>14,15</sup>

A manera general, la fisiopatología de las ERC se compone de dos grupos de mecanismos lesivos, que incluyen: mecanismos desencadenantes y mecanismos de adaptación. Los primeros son un conjunto de agresiones continuas de causa primaria, que conducen al desarrollo de fibrosis, los cuales incluyen, anomalías en el desarrollo, depósito de complejos inmunitarios, glomerulonefritis, contacto con toxinas en ciertas enfermedades de los túbulos y del intersticio renal, entre otras causas. El segundo mecanismo involucrado, es dado por mecanismos adaptativos que involucran hiperfiltración e hipertrofia de las nefronas restantes en respuesta a una creciente reducción de la masa renal funcional. Si bien, las nefronas pueden lidiar con aumentos transitorios en la carga de filtración al aumentar transitoriamente su capacidad de depurar, sin producir cambios estructurales. Los aumentos prolongados o persistentes pueden ser potencialmente dañinos cuando van más allá de un cierto umbral, debido a que el aumento de la tensión de cizallamiento promueve el desprendimiento de podocitos, glomeruloesclerosis y posterior atrofia de nefronas, de modo que se genera un círculo vicioso que reduce aún más el número de nefronas y aumenta la tasa de filtración glomerular de las nefronas remanentes promoviendo aún más la progresión de la enfermedad renal.<sup>16,17</sup>

### **1.7 Manifestaciones clínicas**

Aunque los pacientes con enfermedad renal pueden presentar síntomas y signos que derivan directamente de la disminución de la función renal, como edema o hipertensión, a menudo, en las primeras etapas de la ERC, los pacientes cursan de manera asintomática, por lo que, con frecuencia el diagnóstico de enfermedad renal es llevado a cabo de manera incidental mediante el hallazgo de una creatinina sérica

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

elevada, una TFG reducida o un análisis de orina anormal encontrados como parte de una evaluación de rutina o por un trastorno no relacionado. <sup>13</sup>

Dependiendo de la duración y la gravedad de la ERC, los pacientes pueden presentar síntomas y/o signos de insuficiencia renal prolongada, que incluyen debilidad, anorexia, vómitos, prurito y, en etapas muy avanzadas, encefalopatía o convulsiones, ya que a medida que la ERC progresa y la función renal se vuelve menos efectiva, se acumulan en el cuerpo varias sustancias de retención urémica que ejercen efectos biológicos, bioquímicos y fisiológicos adversos que contribuyen a la inflamación, la disfunción inmunitaria, la enfermedad vascular, la disfunción plaquetaria, aumento del riesgo de hemorragia, la disbiosis en el intestino, incluido el aumento de la translocación de bacterias, la alteración del metabolismo de los fármacos y la progresión de la ERC. Los productos de retención urémica afectan a casi todos los sistemas y órganos del cuerpo, pero no siempre se acumulan de manera predecible, y sus concentraciones pueden no correlacionarse con las medidas de la función renal. <sup>13</sup>

### **1.8 Diagnóstico: Evaluación inicial**

La evaluación del paciente con enfermedad renal crónica debe comenzar por verificar la duración del daño renal e identificar las causas potencialmente reversibles. Existen diferentes pruebas para confirmar el diagnóstico e identificar su causa, sin embargo, lo más importante es establecer con precisión una persistencia  $\geq 3$  meses. Situación que en muchas ocasiones requiere que se obtengan datos más antiguos para comparar, ya que un único valor de TFG o resultado de albuminuria anormal es insuficiente para establecer el diagnóstico, esto debido a que al igual que cualquier otra prueba diagnóstica, los hallazgos deben interpretarse teniendo en cuenta la probabilidad de la enfermedad según el contexto clínico del paciente y en el margen del cumplimiento de una definición estándar para la ERC. Ahora bien, una vez que se ha establecido el diagnóstico, el siguiente paso es

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

determinar la estadificación con base a la tasa de filtración glomerular estimada, la albuminuria y la causa de la ERC. <sup>18</sup>

### **1.8.1 Evaluación de la tasa de filtración glomerular**

La tasa de filtración glomerular es un componente de la función excretora, ampliamente aceptada como el mejor índice general de la función renal porque generalmente se reduce después de un daño estructural generalizado y la mayoría de las otras funciones renales disminuyen en paralelo con la TFG. Se puede evaluar de forma indirecta como el aclaramiento renal de marcadores de filtración endógenos como son la creatinina y la cistatina C, de los cuales, la principal limitación de su uso es debido a que sus concentraciones pueden variar por diversas razones. <sup>18</sup>

La creatinina es un subproducto del metabolismo muscular, que normalmente es producido a un ritmo bastante constante y filtrado libremente por el glomérulo. Sus concentraciones aumentan con la disminución de la TFG, sin embargo, también pueden variar por diversas razones como son el aumento de la masa muscular, la ingesta de proteína, el uso de suplementos proteicos, la actividad física, etc. Debido a esto, en un intento por capturar la variabilidad en la creatinina, actualmente las ecuaciones de estimación de la TFG incluyen variables como la edad, el sexo, el origen étnico y el tamaño corporal como medidas sustitutas imperfectas de la variación de la masa muscular entre poblaciones. No obstante, estos efectos a menudo son difíciles de predecir a partir de variables demográficas o clínicas, por lo que pueden llegar a comprometer la detección precisa de los verdaderos cambios en la TFG entre las personas a lo largo del tiempo. <sup>18,19</sup>

La cistatina C es un marcador de filtración endógena alternativo que puede tener ventajas de precisión sobre la creatinina sérica para la estimación de la TFG, puesto que sus determinantes se ven menos afectados por los cambios asociados a la masa muscular. Desafortunadamente, su uso está limitado a circunstancias

específicas en las cuales la TFG estimada basada en la creatinina sérica sea menos precisa.<sup>18,19</sup>

Puesto que en la mayoría de los entornos clínicos la medición de la creatinina sérica, está ampliamente disponible, hasta el momento, las directrices de las guías KDIGO 2012 continúan recomendando que la creatinina sérica sea utilizada como el marcador endógeno para la estimación inicial de la TFG. Por otro lado, el grupo de trabajo de la Sociedad Estadounidense de Nefrología de 2021 recomiendan el uso de ecuaciones que omiten el factor de corrección para raza negra con el fin de reducir las disparidades en la precisión entre pacientes negros y otras razas generados por otras ecuaciones por lo que la nueva propuesta es la estimación de la tasa de filtración glomerular mediante la ecuación de CKD-EPI 2021 que elimina el coeficiente de raza negra al realizar la estimación por lo que ofrece una mayor de homogeneidad en cuanto al uso de otras ecuaciones.<sup>19,20</sup>

Finalmente, en cuanto al cálculo del aclaramiento de creatinina medido en función de la creatinina sérica y la recolección de orina de 24 horas, actualmente se considera un método impreciso que podría sobrestimar la TFG en comparación con otros métodos basados solo en la creatinina sérica debido a los cambios en el volumen de distribución del marcador de filtración dependiente de la integridad de la recolección de orina.<sup>20</sup>

### **1.8.2 Evaluación de la proteinuria**

La proteinuria es un término, utilizado para describir la presencia de proteínas en la orina, como la albúmina, la globulina, la proteína de Bence-Jones y las mucoproteínas. Los adultos sanos pierden menos de 150 mg de proteína y menos de 30 mg de albúmina en la orina todos los días sin tener relevancia clínica. Sin embargo, la presencia de pérdidas persistentes por encima de estos valores, podrían implicar un compromiso de la función renal secundaria a un aumento de la permeabilidad glomerular, que permita la filtración de macromoléculas que

normalmente no se filtran. En la historia natural de la enfermedad renal crónica se ha logrado identificar que los cambios en los niveles de proteína excretada generalmente anteceden a los cambios demostrables en la tasa de filtración glomerular o en los niveles de creatinina. Debido a esto, hoy en día la proteinuria no solo es considerada como un marcador temprano de daño renal, sino que también es ampliamente aceptado para escrutinio, diagnóstico y seguimiento, el cual, incluso, nos permite evaluar de forma objetiva la efectividad de la terapia y el riesgo de progresión de la enfermedad. Su evaluación se basa en métodos cualitativos con análisis con tira reactiva, así como pruebas cuantitativas en muestras de orina cronometradas y no cronometradas, cada una de las cuales tiene sus propias ventajas y desventajas.<sup>21,22</sup>

Partiendo del conocimiento que se tiene sobre el grado de variación en la concentración de proteína urinaria durante el transcurso del día, actualmente la estimación de la proteinuria en una muestra 24 horas continúa siendo el método de referencia o estándar de oro. No obstante, es importante reconocer como un enfoque diagnóstico poco práctico que predispone a errores de estimación, debido a las dificultades que conlleva la obtención de una muestra completa. En consecuencia, a dichas limitaciones, han surgido enfoques alternativos, los cuales parten del principio fisiológico, que tanto la tasa de excreción de proteína como la de creatinina son bastante constantes durante el día, siempre que la tasa de filtración glomerular permanezca constante. Por lo tanto, la medición de la proporción de albúmina a creatinina y proteína a creatinina en una sola muestra de orina debería reflejar la excreción de proteína, anulando el factor tiempo, lo cual nos permitiría justificar el uso de períodos de recolección más corto o incluso, el uso de muestras de orina al azar, con resultados equiparables a la recolección de orina de 24 horas. Finalmente, el análisis de orina con tira reactiva corresponde a un método semicuantitativo considerado no ser lo suficientemente sensible para la detección confiable de proteinuria debido a su falta de ajuste en relación con las concentraciones urinarias, además de la poca estandarización que existe entre sus

fabricantes. En la actualidad se sugiere el uso de las siguientes pruebas de evaluación en orden descendente de preferencia: <sup>1, 23</sup>

- 1) Proporción de albúmina a creatinina en orina (ACR)
- 2) Proporción de proteína a creatinina en orina (PCR)
- 3) Análisis de orina con tira reactiva para proteína total con lectura automatizada
- 4) Análisis de orina con tira reactiva para proteína total con lectura manual.

Si bien, la elección de un determinado método diagnóstico se basa en gran parte en el rendimiento diagnóstico de cada prueba con base en su sensibilidad y especificidad, también es importante tener en cuenta que algunos sistemas de salud pueden tener dificultades para justificar y poner en práctica algunas recomendaciones debido a problemas de disponibilidad y costos. Por esta razón, actualmente se consideran adecuadas las muestras de orina no cronometradas como una primera prueba de evaluación en la mayoría de los pacientes, reservando la recolección de orina cronometrada con fines de confirmación. Además, debido a que los reactivos de la medición de proteína total son generalmente más bajos que los de la medición de la albúmina, que requieren reactivos basados en anticuerpos, por lo que hoy en día el uso de índices como PrU/CrU son métodos de evaluación alternativos ampliamente aceptados, al ser opciones rentables y económicas. <sup>1, 23, 24</sup>

### **1.9 Categorías de albuminuria y proteinuria**

Teniendo en cuenta que independientemente del mecanismo de lesión renal implicado, la albuminuria, per se, es patognomónica del daño renal. Actualmente, la medición de albúmina urinaria debido a su mayor sensibilidad para detectar niveles bajos de proteinuria en comparación con otras pruebas es considerada la prueba preferida para la detección de proteinuria en el contexto de ERC. Aunque es cierto, que las categorías de albuminuria son amplias con en cuanto al riesgo que representa cada categoría; la decisión de proponer solo 3 categorías se basa en la necesidad percibida de simplificar su nominación en la práctica clínica. <sup>6, 23, 24</sup>



De acuerdo a lo sugerido por las guías de KDIGO 2012, se recomienda ya no utilizar el término "microalbuminuria" y, en su lugar, utilizar el término "albuminuria moderadamente aumentada". Este cambio en la terminología pretende reflejar con mayor precisión la gravedad que representa el aumento moderado de la albuminuria y evitar la percepción errónea del término "microalbuminuria".<sup>6, 23</sup>

Se ha establecido un umbral para la tasa de excreción de albúmina urinaria (AER)  $\geq 30$  mg/24 horas sostenida durante tres meses para indicar enfermedad renal crónica, lo que es equivalente a una relación albúmina/creatinina (ACR) de 30 mg/g, o una relación proteína/creatinina (PCR)  $> 150$  mg/g, o una excreción de proteínas (PER)  $> 150$  mg/ día, o bien, una tira reactiva en orina con proteínas con trazas 1+ o más.<sup>6, 24</sup>

La clasificación y la relación entre las categorías de albuminuria y proteinuria son las siguientes:<sup>6</sup>

**Table 7 | Relationship among categories for albuminuria and proteinuria**

Measure	Categories		
	Normal to mildly increased (A1)	Moderately increased (A2)	Severely increased (A3)
AER (mg/24 hours)	<30	30-300	>300
PER (mg/24 hours)	<150	150-500	>500
ACR			
(mg/mmol)	<3	3-30	>30
(mg/g)	<30	30-300	>300
PCR			
(mg/mmol)	<15	15-50	>50
(mg/g)	<150	150-500	>500
Protein reagent strip	Negative to trace	Trace to +	+ or greater

**Figura 3.** Relación entre las categorías de proteinuria y albuminuria. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3:136.

## 1.10 Progresión de la enfermedad renal crónica

Una vez establecido el diagnóstico de enfermedad renal crónica, las intervenciones futuras deben dirigirse al reconocimiento temprano de un deterioro continuo de la función renal. Actualmente, la definición de progresión de la enfermedad renal se basa en el cumplimiento de al menos uno de los siguientes criterios: <sup>1,6</sup>

- Disminución  $\geq 25\%$  en la TFG estimada desde el inicio o descenso de categoría de TFG.
- Disminución sostenida de la TFG  $\geq 5$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> al año se considera progresión rápida.

La confianza en la evaluación de la progresión aumenta con un mayor número de mediciones de creatinina sérica y la duración del seguimiento.

## 1.11 Factores de riesgo de progresión

Aunque actualmente la diabetes es la principal causa de enfermedad renal terminal en el mundo, es importante señalar que no todos los pacientes experimentan las mismas tasas de progresión, lo cual podría explicarse, al menos en parte, por las diversas características clínicas y bioquímicas presentes de cada paciente, tales como edad, sexo grado de proteinuria y tasa de filtración glomerular. <sup>25, 26, 27</sup>

Debido a esto, estudios recientes han sido enfocados en analizar la asociación entre variables clínicas y bioquímicas implicadas no solo en el riesgo de progresión de la enfermedad renal de pacientes con diabetes mellitus tipo 2, sino que además se espera puedan tener un impacto en los resultados otorgados por medicamentos con beneficios renales como son los análogos de GLP1 e inhibidores SGLT2. <sup>28,29</sup>

### **1.11.1 Edad**

El envejecimiento es un proceso biológico que involucra invariablemente cambios estructurales, caracterizados por una disminución de la capacidad de adaptación y una creciente morbilidad o mortalidad. Dado que el riñón es uno de los órganos que envejece con mayor rapidez, se espera que a partir de los 40 años se presente una disminución de la tasa de filtración glomerular de aproximadamente 1.0 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> por año.<sup>30</sup>

En este contexto, diversos estudios han favorecido el envejecimiento como un factor de riesgo independiente involucrado en la progresión de la enfermedad renal, sin embargo, contrario a esta suposición, se ha logrado identificar que a medida que avanza la edad, la regresión de la enfermedad renal y la muerte son más probables que la progresión, situación que es consistente con una disminución lenta y progresiva de la TFG observada en la población general a partir de los 45 años, con un riesgo notablemente aumentado a partir de los 65 años.<sup>30</sup>

### **1.11.2 Sexo**

Diversos estudios han planteado la posibilidad de disparidades con respecto a la incidencia, prevalencia, progresión y mortalidad de la enfermedad renal con relación al sexo. Debido a esto, a través de diversos estudios se ha logrado identificar una asociación de género que involucra un mayor riesgo de progresión, una disminución más pronunciada de la TFG y un mayor riesgo de muerte en hombre que en mujeres. Si bien, se desconoce el motivo de las diferencias de sexo involucradas en la progresión de la ERC, se han propuesto la influencia de factores de riesgo subyacentes como son presentaciones en más jóvenes, tipos más agresivos, mayor grado de proteinuria, entre otros.<sup>31</sup>

### **1.11.3 Duración de la diabetes mellitus tipo 2**

Debido a que la patogénesis de la hiperglucemia persistente a largo plazo se ha asociado con alteraciones funcionales y estructurales en las células renales, diversos estudios han cuestionado el efecto de la duración de la diabetes sobre el riesgo de enfermedad renal. Estudios como el publicado por Al-Rubeaan et al en 2014, han permitido dilucidar la duración de la diabetes como uno de los factores de riesgos más significativos para el desarrollo y progresión de la enfermedad renal diabética, mismo que, además, debido a efecto su acumulativo involucra un riesgo incrementando de hasta 5 veces más en aquellos con duración de su diabetes  $\geq 15$  años.<sup>32,33</sup>

### **1.11.4 Control glucémico**

A través de múltiples estudios se ha logrado demostrar que inequívocamente el grado y la duración de la hiperglucemia están vinculados con complicaciones microvasculares, incluida la ERC. Por consiguiente, en la actualidad, el control glucémico deficiente continúa siendo el factor de riesgo más relevante para el desarrollo de enfermedad renal en pacientes con diabetes. No obstante, aunque los marcadores convencionales de los niveles de glucosa, como es la HbA1c, están asociados con la incidencia de microalbuminuria, también está claro que muchos pacientes con un control glucémico deficiente no experimentan complicaciones renales, mientras que otros sí las experimentan a pesar de tener cumplimiento a intervenciones intensivas, por lo que dada esta discordancia resulta importante considerar que dichos marcadores en ocasiones no logra captar la disglucemia dinámica asociada con la diabetes. De hecho, incluso en ausencia de hiperglucemia crónica, la hiperglucemia transitoria, la hipoglucemia transitoria o el aumento de la variabilidad glucémica alrededor de una media normal podrían tener efectos duraderos y a largo plazo sobre el desarrollo y la progresión de las complicaciones relacionadas con la diabetes, incluida la enfermedad renal. De acuerdo a lo establecido en el estudio publicado por Al-Rubeaan et al en 2014, la incidencia y el

riesgo de progresión incrementa a partir de niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) superiores a 9 %. <sup>34, 35, 36, 37</sup>

#### **1.11.5 Hipertensión arterial sistémica:**

La importancia de la hipertensión arterial en la patogénesis del daño renal puede explicarse en parte por la pérdida de la autorregulación renal en la diabetes, por la cual la presión sistémica se transmite directamente a los capilares glomerulares. En consecuencia, no existe un límite específico por encima del cual se pueda indicar el riesgo específico de ERC o por debajo del cual se pueda ignorar el impacto terapéutico del control de la presión arterial sobre el desarrollo de albuminuria en pacientes con diabetes. Estudios anteriores han identificado que una presión arterial sistólica >140 mmHg aumenta significativamente el riesgo de malos resultados renales, llegando a considerar que por cada aumento de 10 mmHg en la presión arterial sistólica promedio, el riesgo, progresión y muerte aumenta en un 22%. Si bien, las directrices actuales de la ADA recomiendan una PAS <140 mmHg y una PAD <90 mmHg en la mayoría de las personas que viven con diabetes; sin embargo, estudios recientes han demostrado el efecto beneficioso de una presión arterial más baja en los riñones en personas con diabetes. <sup>38, 39, 40</sup>

#### **1.11.6 Tasa de filtración glomerular**

En la práctica clínica, la tasa de filtración glomerular estimada es el parámetro más relevante para la evaluación de la función renal. Si bien, su resultado continúa representando una medida de gravedad, su papel en la probabilidad de regresión de la ERC continúa siendo incierta debido a que se han reconocido cuestiones específicas que afectan su rendimiento, mismos que pueden estar sujetos a una influencia altamente dependiente de la dieta, estados hemodinámicos, medicamentos, así como factores demográficos como edad y sexo. <sup>41, 42</sup>

### **1.11.7 Proteinuria**

Por décadas, la proteinuria ha sido considerada como un biomarcador confiable de daño renal, el cual, no solo ha sido asociado con un mayor riesgo de progresión, sino que además recientemente ha sido vinculado como factor involucrado en la regresión de la ERC. Estudios, como el publicado por Pasternak M et al en 2022 en la revista JAMA, han analizado la asociación de la proteinuria con la regresión de la enfermedad renal crónica, logrando concluir que los niveles crecientes de proteinuria se asocian con una disminución incremental en la probabilidad de regresión, independientemente de la TFG y la edad; además encontrando que en comparación con los pacientes con proteinuria leve, la regresión de la ERC es menos probable en aquellos con proteinuria de moderada a grave; es por eso que el determinar el grado de proteinuria podría ayudarnos a identificar a los pacientes con una enfermedad más estable de aquellos que tienen más o menos probabilidades de mejorar.<sup>43, 44</sup>

### **1.12 Manejo de la enfermedad renal crónica**

Existen diversos enfoques para frenar la pérdida de la función renal en función de la gravedad de la enfermedad y las causas subyacentes, lo que abarca una gran variedad de intervenciones farmacológicas y no farmacológicas. Es importante señalar que los fenómenos implicados en la progresión de la ERC involucran un amplio y heterogéneo grupo de factores de riesgo que van desde la edad, el sexo, la raza, el origen étnico, la presión arterial elevada, la hiperglucemia, la dislipidemia, el tabaquismo, la obesidad, los antecedentes de enfermedad cardiovascular, la exposición continua a agentes nefrotóxicos entre otros.<sup>45</sup>

Aunque todavía no existe una modalidad de tratamiento que nos permita revertir por completo un daño renal preexistente, la implementación oportuna de estrategias que incluyan cambios en el estilo de vida y un control óptimo de comorbilidades, son

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

pautas dirigidas a modificar ciertos factores de riesgo, a fin de reducir la morbilidad de la enfermedad cardiovascular y retrasar la progresión de la ERC. El objetivo principal del tratamiento de la enfermedad renal diabética es retardar la progresión de la enfermedad renal crónica mediante el control de la glucosa, el control de la presión arterial y la dieta. <sup>46</sup>

Además de las medidas generales previamente mencionadas, otro aspecto fundamental en el manejo de la enfermedad renal crónica es el control de la proteinuria, ya que este marcador bioquímico ha sido fuertemente identificado como un factor de riesgo independiente y potencialmente significativo para la progresión de la enfermedad renal diabética. Si bien, las directrices actuales para el manejo de la proteinuria en enfermedad renal sugieren el inicio temprano de un inhibidor de renina-angiotensina-aldosterona, recientemente han surgido otras alternativas de manejo que incluyen fármacos antidiabéticos como los iSGLT los cuales a través de sus efectos pleiotrópicos independientes al control de la glucosa han logrado demostrar efectos reno protectores prometedores. <sup>47</sup>

### **1.13 Inhibidores de SGLT2:**

Los iSGLT2 son una relativa nueva clase de fármacos hipoglucemiantes que bloquean a nivel del túbulo proximal renal el cotransportador de sodio glucosa tipo 2, el cual, es el responsable de la reabsorción de la mayor parte de la glucosa filtrada por el glomérulo. Aunque, originalmente fueron desarrollados como una estrategia puramente de eliminación de glucosa, estudios recientes han logrado demostrar un impacto favorable de dicha clase de fármacos sobre el control de peso, la presión arterial, la dislipidemia, entre otros, que resultan en importantes beneficios cardiovasculares y renales. Recientemente, ha sido aprobado el uso de los iSGLT2 como parte del manejo de la enfermedad renal diabética. <sup>48, 49</sup>

Lamentablemente, aún no ha logrado dilucidarse los mecanismos exactos mediante los cuales los iSGLT2 logran sus mecanismos nefroprotectores. Es por eso que en

ausencia de un único efecto o una hipótesis unificadora, los datos actuales apuntan a múltiples mecanismos involucrados con posibles efectos extraglomerulares auxiliares, situación que justifica la valoración de todos los factores involucrados que pudieran generar un impacto en los resultados renales en dicha población a fin de optimizar las estrategias de manejo actuales. <sup>50,51</sup>

#### **1.13.1 Efectos renales:**

La hiperfiltración glomerular es una complicación de la diabetes que conduce a distintos grados de daño renal asociados a un importante impacto de morbilidad y mortalidad. Los iSGLT2 han demostrado que a través de la inhibición de la reabsorción de glucosa y sodio en el túbulo proximal es capaz de lograr un aumento del suministro de sodio al aparato yuxtaglomerular de la mácula densa que conduce a la activación de la retroalimentación tubular y glomerular con la consiguiente vasoconstricción de la arteriola aferente, lo que reduce la presión intraglomerular, teniendo como resultado final una mitigación de la hiperfiltración y, por tanto, una reducción de la progresión de la enfermedad renal establecida. <sup>52</sup>

#### **1.14 Estudios que justifican el uso de iSGLT2 en la enfermedad renal crónica:**

En retrospectiva, su uso surge de ensayos clínicos como EMPAREG, CANVAS y DECLARE, los cuales, si bien, tenían como objetivo principal evaluar su seguridad cardiovascular en pacientes con DM2, sin embargo, dentro de sus criterios de valoración secundaria lograron encontrar resultados alentadores a un posible beneficio renal. Hecho a partir del cual se justificó el desarrollo de ensayos posteriores como CREDENCE, DAPA-CKD y EMPA-KIDNEY, dirigidos específicamente a evaluar los efectos beneficiosos del uso de iSGLT2 en la enfermedad renal crónica. <sup>53</sup>



**CREDESCENCE: Canagliflozin and renal events in diabetes with established nephropathy clinical evaluation.** <sup>54</sup>

El estudio CREDESCENCE, publicado en el año 2019, fue un ensayo internacional, multicéntrico, aleatorizado y doble ciego, cuyo objetivo primordial era evaluar los efectos renales de la canagliflozina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica albuminúrica. Los participantes debían presentar una tasa de filtración glomerular estimada de 30 a <90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, albuminuria de 300 a 5000 mg/g, además de estar tratados con fármacos bloqueadores del sistema renina-angiotensina a dosis estables y adecuadas. Desde marzo de 2014 hasta mayo de 2017, se examinaron a un total de 12 900 pacientes, de los cuales se seleccionaron un total de 4401 individuos para ser sujetos a un proceso de aleatorización para recibir canagliflozina dosis de 100 mg al día o placebo. Posterior a 2.6 años de seguimiento, se evaluó la tasa de eventos primarios compuestos por enfermedad renal terminal, duplicación del nivel de creatinina sérica y muerte renal o cardiovascular, observando resultados favorables que indicaban un riesgo relativo del resultado primario un 30% menor en el grupo de canagliflozina que en el grupo de placebo. Concluyendo que el uso de canagliflozina es una opción de tratamiento eficaz para la protección renal y cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica. <sup>54</sup>

**DAPA-CKD: Dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease.** <sup>55</sup>

DAPA-CKD fue un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, realizado en 2020, el cual, tenía como objetivo principal, evaluar el efecto de la dapagliflozina en pacientes con enfermedad renal crónica, con o sin diabetes mellitus tipo 2. Incluyó un total de 4304 participantes con una tasa de filtración glomerular estimada de 25 a 75 ml/min/1,73m<sup>2</sup> y una relación albúmina-creatinina urinaria de 200 a 5000 mg/g, los cuales fueron aleatorizados para recibir dapagliflozina 10 mg una vez al día o placebo. Tras una media de seguimiento de 2,4 años, se encontró una

disminución sostenida en la TFG estimada de al menos el 50 %, además de enfermedad renal terminal o muerte por causas renales o cardiovasculares significativamente menor con dapagliflozina que con placebo, obteniendo resultados similares en participantes con y sin diabetes. <sup>55</sup>

**EMPA-KIDNEY: Study of heart and kidney protection with empagliflozin.**<sup>56</sup>

EMPA-KIDNEY es un ensayo clínico internacional, aleatorizado, doble ciego controlado, diseñado para evaluar los efectos de la empagliflozina en pacientes con enfermedad renal crónica que presentaban riesgo de progresión de la enfermedad. Incluyó un total de 6,609 pacientes con tasa de filtración glomerular de al menos 20 pero menos de 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, independientemente del nivel de albuminuria, o con una TFG de al menos 45 pero menos de 90 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> con una proporción de albúmina a creatinina en orina de al menos 200 mg/g. Se requirió que los pacientes estuvieran tomando una dosis clínicamente apropiada de un inhibidor de SRAA como agente único. Todos los pacientes elegibles fueron asignados aleatoriamente para recibir empagliflozina 10 mg una vez al día o un placebo equivalente. El resultado primario fue una combinación de progresión de la enfermedad renal definida como enfermedad renal terminal, una disminución sostenida de la TFG <10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, una disminución sostenida de la TFG de ≥40% desde el inicio, o muerte por causas renales o cardiovasculares. Posterior a una media de seguimiento de 2 años con base a los resultados obtenidos, se concluyó que la terapia con empagliflozina condujo a un menor riesgo de progresión de la enfermedad renal o muerte por causas cardiovasculares que el placebo. <sup>56</sup>

## II. JUSTIFICACIÓN

### **Magnitud:**

La enfermedad renal crónica es un enorme problema de salud pública, cuya prevalencia sigue aumentando inexorablemente. De acuerdo al Estudio Global Burden of Disease publicado en 2015, la ERC fue la 12<sup>a</sup> causa de muerte más común en todo el mundo, reportando una mortalidad estimada de un 31.7% en los últimos 10 años; resultados que la convierte en una de las principales causas de muerte de más rápido crecimiento a nivel global, junto con la diabetes y la hipertensión arterial. En este mismo estudio, América Latina tuvo las tasas de mortalidad más altas del mundo, destacando México, como el país con la tasa de mortalidad por ERC más alta a nivel general.<sup>57</sup>

Si bien, en este punto la estadística global ya es bastante alarmante, de acuerdo a las comparaciones internacionales generadas a través de la base de datos de la URSDS (United States Renal Data System) 2021; con una incidencia de 352 pmp (por millón de habitantes), Aguascalientes se posiciona como una de las cinco regiones a nivel mundial con mayor incidencia colectiva de enfermedad renal terminal (ESRD), de los cuales hasta 45 pmp son atribuidos a diabetes. En cuanto a la incidencia de ERC por grupo de edad y sexo, Aguascalientes, al igual que la mayoría de poblaciones evaluadas, presenta una mayor incidencia en hombres y en personas mayores 75 años, sin embargo, resulta crucial destacar que su distribución es particularmente significativa en población joven, lo que propicia que nuestro estado ostente la mayor incidencia de ESDR en población menor de 45 años. En conclusión, analizar el impacto epidemiológico que la ERC otorga a nuestra población requiere comprender todos los aspectos personales, sociales, económicos y sanitarios que demanda la progresión de la ERC a estadios terminales, ya que de acuerdo a la URSDS 2021, en Aguascalientes solo el 30% de los pacientes que progresan a ESDR reciben un trasplante renal.<sup>58</sup>

### **Implicación y trascendencia:**

Ante la lamentable situación, que plantea la progresión de la enfermedad renal a etapas terminales, los sistemas de salud están obligados a generar un replanteamiento inmediato del manejo de la enfermedad renal diabética, específicamente de aquellos que presentan proteinuria, ya que se consideran una población altamente vulnerable a experimentar una progresión de su enfermedad renal. Si bien, actualmente se dispone de múltiples estrategias terapéuticas capaces de modificar el curso de la ERC, como son inhibidores del sistema renina-angiotensina, los inhibidores selectivos antagonistas del receptor de mineralocorticoides, inhibidores de SGLT2 y agonistas del receptor del péptido 1 similar etc., para fines de este estudio se destacan los iSGLT2 como uno de los fármacos más importantes para el manejo de la enfermedad renal proteinúrica. Estudios como DECLARE-TIMI han demostrado eficazmente su vasto e indiscutible beneficio nefro protector, sin embargo, a través de estos mismos estudios se ha constatado una amplia heterogeneidad en sus resultados; por consiguiente, surge un cuestionamiento con relación a si sus resultados renales son resultado independiente generado por sus múltiples efectos pleiotrópicos asociados o si están determinados por características clínicas y bioquímicas, tales como edad, sexo, tiempo de evolución de la diabetes, control glucémico, presión arterial, IMC etc. <sup>58,59</sup>

En tanto, la justificación que otorga el análisis de las características clínicas y bioquímicas que acompañan los resultados renales otorgados con el uso de medicamentos como dapagliflozina, es la oportunidad de generar una contribución epidemiológica, la cual brinde la posibilidad de crear modelos que permitan no solo la predicción de riesgo para la progresión de la enfermedad renal, sino también la evaluación de la magnitud del beneficio del tratamiento otorgado, con el propósito de generar estrategias de manejo más eficaces, rentables y factibles para nuestra población. <sup>58,59</sup>

### III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

De acuerdo a la última actualización de la American Diabetes Association (ADA), se estima que aproximadamente entre el 20% al 40% de las personas con diabetes mellitus desarrollaran algún grado de daño renal. Si bien, su desarrollo y progresión se debe principalmente a estados de control glucémico deficientes; actualmente se ha logrado identificar que su proceso fisiopatológico involucra una amplia heterogeneidad de factores tales como edad, duración de la diabetes, así como su vinculación con otras patologías como sobrepeso, obesidad, hipertensión, dislipidemia, entre otras. Por esta razón, debido a la diversidad de factores que afectan su evolución, este tipo de pacientes tienen una mayor probabilidad de progresar a estadios avanzados, lo que la convierte en la principal causa de enfermedad renal terminal a nivel mundial, así como la principal causa de muerte identificada en este grupo de pacientes. Situación que afecta no solo la calidad de vida y la esperanza de vida de un individuo, sino que, además, genera una alta carga económica tanto a los sistemas de salud como a la sociedad en general.<sup>32,60</sup>

Según estudios conservadores, se estima que más de la mitad de los pacientes que padecen enfermedad renal crónica requerirán en algún momento el inicio de una terapia de reemplazo renal. Lamentablemente, países con recursos limitados y servicios de salud sobresaturados, como México, no son capaces de hacer frente a la problemática que resulta del acelerado incremento en su prevalencia a nivel global, lo que conlleva una disponibilidad limitada de acceso a terapias de sustitución renal, así como una posibilidad reducida de recibir un trasplante renal de forma temprana. Es por eso que debido a que aún no se cuenta con tratamientos disponibles que sean capaces de revertir por completo un daño renal preexistente, en la actualidad las estrategias de intervención continúan dirigidas a modificar los factores de riesgo implicados en su progresión a etapas terminales.<sup>61</sup>

Si bien en los últimos años, hemos sido testigos de enormes avances en las estrategias de tratamiento de la enfermedad renal diabética, es posible que las estrategias farmacológicas angulares del manejo de la progresión de la ERC no sean efectivas en ciertas poblaciones debido a factores clínicos y bioquímicos que contribuyen de forma independiente a una continua progresión y, por tanto, alteran los resultados esperados con ciertas clases de fármacos nefroprotectores. Es por eso que el identificar los factores involucrados ayuda a predecir de cierta manera los resultados esperados con las estrategias de manejo actualmente utilizadas en nuestra población y por ende mejorar la toma de decisiones terapéuticas. <sup>61</sup>

### **Pregunta de investigación**

¿Existe una asociación entre el nivel de proteinuria inicial y el cambio en la tasa de filtración glomerular obtenido con el uso de dapagliflozina en pacientes con enfermedad renal diabética?

## **IV. HIPÓTESIS**

### **4.1 Hipótesis nula (H0)**

En pacientes con enfermedad renal diabética y proteinuria, no existe una asociación entre el nivel de proteinuria inicial con relación a los resultados renales obtenidos con el uso de dapagliflozina en población atendida en el servicio de Medicina Interna del Hospital General de Zona 3 en Jesús María, Aguascalientes.

### **4.2 Hipótesis alterna (H1)**

En pacientes con enfermedad renal diabética y proteinuria, existe una asociación entre el nivel de proteinuria inicial con relación a los resultados renales obtenidos con el uso de dapagliflozina en población atendida en el servicio de Medicina Interna del Hospital General de Zona 3 en Jesús María, Aguascalientes.

## V. OBJETIVOS

### 5.1 Objetivo general:

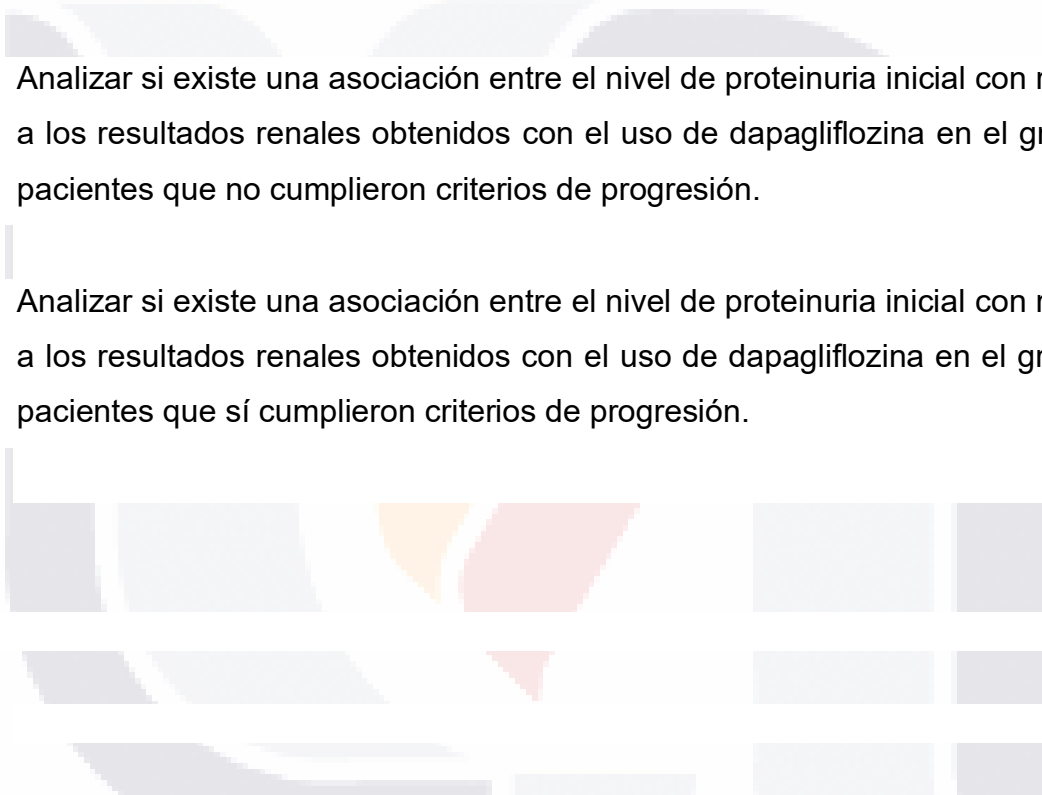
- Analizar si en pacientes con enfermedad renal diabética existe una asociación entre el nivel de proteinuria inicial y la respuesta renal obtenida con el uso de dapagliflozina, determinada a través de la evaluación de criterios de progresión con base al cambio de la tasa de filtración glomerular estimada.

### 5.2 Objetivos específicos:

- Describir las características demográficas de la población en estudio con base a edad, sexo, comorbilidades, creatinina sérica y proteinuria inicial
- Clasificar a los pacientes con enfermedad renal diabética tratados con dapagliflozina con base a su categoría de proteinuria inicial.
- Clasificar a los pacientes con enfermedad renal diabética tratados con dapagliflozina con base a su tasa de filtración glomerular inicial.
- Determinar el cambio en la tasa de filtración glomerular que presentan los pacientes con enfermedad renal diabética tratados con dapagliflozina en el seguimiento.
- Analizar y clasificar los resultados renales obtenidos con el uso de dapagliflozina en pacientes con enfermedad renal diabética, a través de la evaluación de criterios de progresión basados en el cambio de la tasa de filtración glomerular.



- Analizar la distribución de las categorías de proteinuria y tasa de filtración glomerular inicial que presentaron el grupo de pacientes que no cumplieron criterios de progresión de la enfermedad renal crónica.
- Analizar la distribución de las categorías de proteinuria y tasa de filtración glomerular inicial que presentaron el grupo de pacientes que sí cumplieron criterios de progresión de la enfermedad renal crónica.
- Analizar si existe una asociación entre el nivel de proteinuria inicial con relación a los resultados renales obtenidos con el uso de dapagliflozina en el grupo de pacientes que no cumplieron criterios de progresión.
- Analizar si existe una asociación entre el nivel de proteinuria inicial con relación a los resultados renales obtenidos con el uso de dapagliflozina en el grupo de pacientes que sí cumplieron criterios de progresión.



## **VI. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Diseño del estudio:**

Observacional, descriptivo, longitudinal, retrospectivo.

### **Temporalidad y lugar de realización:**

Pacientes atendidos en la consulta externa de Medicina Interna del Hospital General de Zona 3 del Instituto Mexicano de Seguro Social, en Jesús María, Aguascalientes, México en el periodo comprendido entre el 01 de enero al 31 de diciembre de 2023.

### **Población de estudio :**

Pacientes con diagnóstico de enfermedad renal diabética y proteinuria, definida de acuerdo a los criterios establecidos por la guía de práctica clínica KDIGO 2012 atendidos en la consulta externa del servicio de Medicina Interna del Hospital General de Zona 3 del Instituto Mexicano de Seguro Social en Jesús María, Aguascalientes durante el periodo de tiempo establecido.

### **Estrategia de muestreo:**

Muestreo no probabilístico de tipo consecutivo determinado por los criterios de inclusión y exclusión de todos los casos consecutivos a los que se pueda acceder sin excepción.

### **Cálculo de tamaño de muestra:**

El cálculo de la muestra se basó en datos estadísticos proporcionados por el Instituto de Salud del Estado de Aguascalientes (ISSEA), el cual, reporta un total de

2,142 pacientes con enfermedad renal crónica en el estado de Aguascalientes, con una prevalencia de 147.3 por cada 100,000 habitantes. Del total de población afectada con ERC, se notifica 576 de causa secundaria a diabetes mellitus, mismos que de acuerdo a derechohabiencia un total de 162 pacientes corresponden a población del Instituto Mexicano del Seguro Social. Por tanto, el tamaño de muestra se realizó a través de la fórmula de poblaciones finitas, tomando como población un total de 162 pacientes, con un margen de error permitido del 5% y un valor Z del 95%, lo cual calcula un total de 115 pacientes como tamaño de la muestra.

$$n = \frac{\frac{z^2 x p (1 - p)}{e^2}}{1 + \frac{z^2 x p (1 - p)}{e^2 N}}$$

**n= 139**

**Donde:**

n= Tamaño de población

e= Margen de error (porcentaje expresado con decimales)

z= Puntuación z

Puntuación z de 1.96 con un 95% de nivel de confianza deseado

**Criterios de selección**

**Criterios de inclusión:**

- Hombres y mujeres ≥ de 18 años.
- Pacientes con enfermedad renal crónica secundaria a diabetes mellitus tipo 2.
- Tasa de filtración glomerular estimada por fórmula de CKD EPI 2021 al momento de la selección ≥ 20 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> pero < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>
- Pacientes que cumplan con criterios de proteinuria en rango no nefrótico.
- En tratamiento con Dapagliflozina a dosis estándar que cuente con seguimiento al menos 6 semanas posteriores al inicio de iSGLT2.

- TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS
- Pacientes deben recibir una dosis estable de un inhibidor de ECA o un BRA durante al menos 4 semanas antes del inicio de Dapagliflozina.
  - Derechohabiente del Instituto Mexicano del Seguro Social del Hospital general de zona 3 en Jesús María, Aguascalientes.

**Criterios de exclusión:**

- Hombres o mujeres menores de 18 años.
- Pacientes con enfermedad renal diabética secundaria a diabetes mellitus tipo 1 u otros tipos que no correspondan a diabetes mellitus tipo 2.
- Tasa de filtración glomerular estimada por fórmula de CKD EPI 2021 al momento de la selección  $< 20 \text{ ml/min/1.73 m}^2$  o  $\geq 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ .
- Pacientes que presenten hemoglobina glucosilada inicial  $> 9\%$
- Pacientes con presión arterial  $\geq 140/90 \text{ mm Hg}$  al momento de la selección.
- Paciente con proteinuria en rango nefrótico.
- Mujeres embarazadas o en puerperio.
- Alergias conocidas, hipersensibilidad o intolerancia a Dapagliflozina.

**Criterios de eliminación:**

- Falta de adherencia al tratamiento determinado por la ausencia de glucosuria significativa ( $\geq 1000 \text{ mg/dL}$ ) en examen general de orina de control.
- Pacientes con expediente clínico incompleto.

**Variables**

**Variables dependientes:**

- Tasa de filtración glomerular
- Categoría de proteinuria
- Glucosuria significativa

- Progresión de la enfermedad renal crónica
- Regresión de la enfermedad renal crónica

### Variables independientes

- Edad
- Sexo

### Operalización de variables:

Variable	Definición Conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Indicador
<b>Edad</b>	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento.	Número de años cumplidos a partir de la fecha de nacimiento de cada individuo hasta el momento de su última valoración registrada en su expediente clínico.	Cuantitativa Discreta	Intervalo en años.
<b>Sexo</b>	Condición de órganos sexuales al nacimiento.	Género registrado en su expediente clínico.	Cualitativa Nominal	Mujer Hombre
<b>TFG por CKD EPI 2021</b>	Estimación de la	Estimada a través de la fórmula	Cualitativa Ordinal	G1: $\geq 90$ ml/min/ 1,73 m <sup>2</sup>

	<p>velocidad a la que se filtra el líquido a través de los riñones.</p>	<p>CKD EPI 2021 usando las unidades ml/min/1,73 m<sup>2</sup></p>		<p>G2: 60-89 ml/min/ 1,73 m<sup>2</sup>.                  G3a: 45-59 ml/min/ 1,73 m<sup>2</sup>.                  G3b: 44-30 ml/min/ 1,73 m<sup>2</sup>.                  G4: 15-29 ml/min/ 1,73 m<sup>2</sup>.                  G5: &lt;15 ml/min/ 1,73 m<sup>2</sup>.</p>
<p><b>Proteinuria en orina de 24 horas</b></p>	<p>Excreción urinaria de proteínas en muestra de orina de 24 horas</p>	<p>Referido en expediente clínico en mg/día y tomando el control más cercano al inicio de dapagliflozina.</p>	<p>Cualitativa Ordinal</p>	<p>Leve: &lt; 150 mg/ 24 horas                  Moderada: 150-500 mg/24 horas                  Severa: &gt; 500 mg/24 horas</p>
<p><b>Enfermedad renal diabética</b></p>	<p>TFG &lt; de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y/o albuminuria &gt; de 30 mg o más por día,</p>	<p>Referido en el expediente clínico como enfermedad renal crónica en pacientes con</p>	<p>Cualitativa Nominal</p>	<p>Sí/No</p>

	o ambas, durante más de 3 meses.	diagnóstico previo de diabetes mellitus tipo 2.		
<b>Progresión de la enfermedad renal crónica</b>	Pérdida gradual y sostenida de la función renal.	<p>El criterio de progresión de la ERC es definido por el cumplimiento de al menos una de las siguientes condiciones:</p> <p>1. Disminución <math>\geq</math> 25 % en la TFG estimada desde el inicio o descenso de categoría de TFG.</p> <p>2) Disminución sostenida de más de 5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> respecto a valor inicial.</p> <p><b>**Sostenido:</b> Requiere de 2 mediciones consecutivas realizadas con al</p>	Cualitativa Nominal	Sí/No

		<p>menos 4 semanas de diferencia que cumplan la condición.</p>		
<p><b>No progresión de la enfermedad renal crónica</b></p>	<p>Mejora sostenida de la función renal o ausencia de criterios de progresión.</p>	<p>Se definió como un aumento en la TFG estimada inicial, una mejora sostenida del estadio de la ERC o incumplimiento de los criterios de progresión:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Disminución menor de 25 % en la TFG estimada desde el inicio.</li> <li>2) Disminución sostenida de menor o igual de 5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> respecto a valor inicial.</li> </ol>	<p>Cualitativa Nominal</p>	<p>Sí/No</p>



## **Procedimientos para la recolección de datos**

### **Inclusión de los participantes:**

A través de los registros diarios de atención de la consulta externa de Medicina Interna del Hospital General de Zona 3 de Jesús María, Aguascalientes, se llevó a cabo el proceso de preselección de todos los pacientes que presentaban el diagnóstico de enfermedad renal diabética. Una vez que se identificaron los casos potenciales mediante el número de afiliación y/o nombre completo, se llevó a cabo una revisión del expediente electrónico, expediente físico y sistema de laboratorio con el propósito de identificar a aquellos pacientes que contaban con toda la información clínica y paraclínica necesaria para ser sometidos al proceso de selección.

Se incluyó a todos los pacientes con enfermedad renal diabética que, al momento de la selección, presentaban una tasa de filtración glomerular estimada por fórmula de CKD EPI 2021  $\geq 20$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, pero  $< 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, algún grado de proteinuria valorado a través de mediciones en recolecciones de orina de 24 horas, que además cumplían el resto de criterios de inclusión establecidos.

### **Captura inicial de datos:**

A cada paciente reclutado se le asignó una clave de identificación y posteriormente se capturaron en un registro electrónico de Excel las siguientes variables: edad, sexo, creatina sérica, tasa de filtración glomerular estimada por CKD EPI 2021 y nivel de proteinuria en muestra de orina de 24 horas.

Para optimizar el análisis de datos, de manera directa se recolectó la información en una herramienta electrónica en línea con acceso limitado de forma exclusiva al investigador y a sus colaboradores. Cada uno de los participantes contó con el seguimiento por un miembro del grupo de investigación que fue asignado al azar, el cual, se encargó de revisar de manera simultánea el expediente electrónico,

expediente físico y sistema de laboratorio durante el periodo de tiempo establecido para la realización de este estudio.

### **Control de calidad de datos**

**Confiabilidad:** Dada la implicación del investigador asociado en el desarrollo de este protocolo de investigación, se consideró que contaba con la capacidad interpretativa y metodológica suficiente para llevar a cabo un correcto escrutinio de la información; por tanto, fue el responsable principal de la captura y realización de la base de datos. En el instrumento de recolección de datos, se emplearon medidas de codificación a fin de permitir la correcta clasificación de las variables ingresadas. En cuanto al cálculo de variables como TFG, se aplicarán fórmulas avanzadas de Excel que posibilitan la realización de cálculos automatizados.

**Validez:** Debido a que la obtención de datos se realizó simultáneamente a través de archivos físicos, expedientes electrónicos y base de datos del sistema de laboratorio central del hospital, la información obtenida fue sometida de manera periódica a procesos de triangulación interna con el objetivo de validar la veracidad y congruencia de la información. Finalmente, los resultados del análisis estadístico en el software SPSS fueron comprobados manualmente usando calculadora análoga, asegurando así que cada valor obtenido sea lo más veraz posible y, por tanto, garantizando un mayor cumplimiento de los criterios de control de calidad requeridos para la realización de este estudio.

### **Análisis estadístico**

Se realizó un análisis descriptivo de la información demográfica y de las variables clínicas y bioquímicas utilizando el software estadístico *SPSS Statistics*, a través del cual, se optimizó la captura de datos, el análisis estadístico y la presentación gráfica de los resultados. Se realizó la elaboración de estadísticas de todas las variables, utilizando estadística descriptiva para las variables cuantitativas y proporciones para el análisis de las variables cualitativas. Las variables continuas se presentaron con

medias de desviación estándar y para las variables categóricas se utilizaron porcentajes. Para la realización de la estadística inferencial entre grupos, se utilizó Chi-cuadrada para determinar si existen diferencias significativas en variables cualitativas, mientras que para variables cuantitativas se aplicaron pruebas t de Student teniendo en consideración un valor de  $p < 0.05$  como significativo. La distribución de los cambios de las variables se mostró mediante diagramas de dispersión para los diferentes grupos evaluados y en sus respectivos momentos determinantes que incluyen valores iniciales y de control al término del periodo establecido.

### **Consideraciones éticas**

El presente protocolo de investigación se realizó con total apego a las normativas de la declaración de Helsinki y las normas éticas vigentes que incluyen las disposiciones legales de la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos, las cuales establecen los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos, en relación con los aspectos éticos de investigación y la información implicada en las mismas. Conforme a lo establecido en el artículo 17, de la Ley General de Salud en materia de investigación, el presente estudio, al ser de carácter observacional, retrospectivo, se limitó únicamente a la revisión de expedientes clínicos, sin modificación de variables, lo que garantizó la ausencia de riesgo y, por ende, se prescindió de la utilización de consentimientos informados.

Con relación a la declaración de Helsinki y conforma a las disposiciones legales de protección de datos personales; se garantiza la completa protección de la identidad y los datos personales de la información que será utilizada para la presente investigación, asegurando la plena confidencialidad durante el desarrollo como en la divulgación de los resultados. Dicha información se resguardará en el anonimato por un periodo mínimo de diez años, periodo en el cual se comprometerá a no hacer mal uso de la misma. Estando en conocimiento de que, en caso de no dar

cumplimiento, se procederá acorde a las sanciones que procedan conforme a lo dispuesto en las disposiciones legales en materia de investigación en salud vigentes. Finalmente, se hace mención que el desarrollo del presente estudio estuvo sujeto a la previa aprobación por parte del Comité Local de Investigación en Salud del Hospital General de Zona 3 del IMSS, ubicado en Jesús María, Aguascalientes, México.

### **Aspectos de bioseguridad**

Declaro al Comité de Bioseguridad para la Investigación, que el presente protocolo de investigación, no tiene implicaciones de bioseguridad, ya que no se llevarán a cabo procedimientos de riesgo, ni se utilizará material biológico infecto-contagioso; cepas patógenas de bacterias o parásitos; virus de cualquier tipo; material radiactivo de cualquier tipo; animales, células y/o vegetales genéticamente modificados; sustancias tóxicas, peligrosas o explosivas o cualquier otro material que ponga en riesgo la salud o la integridad física del personal de salud, de las y los derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social, o afecté al medio ambiente.

### **Conflicto de interés**

El presente estudio no se encontró sujeto a intereses particulares ni de terceros. Todos los integrantes del grupo de investigación negaron cualquier conflicto de interés en relación con la inclusión, procesamiento y análisis de datos. El proceso de selección de pacientes se realizó acorde a los criterios estadísticos, sin prioridad por grupos de pacientes, más que las antes descritas en los criterios de inclusión, exclusión y eliminación.

No se otorgó compensación económica a ningún paciente, investigador o directivo por su trabajo o participación. Todos los recursos materiales necesarios fueron cubiertos en su totalidad por el equipo de investigación. Se evitó de forma estricta

el involucro financiero de personas y/o instituciones ajenas al equipo de investigación a fin de evitar situaciones de conflicto de intereses.

## **Recursos, financiamiento y factibilidad**

### **Recursos humanos:**

- Equipo de investigación conformado por investigador tesista (encargada del registro, captura de datos, control de seguimiento, así como del procesamiento y análisis global de la información), investigador principal y asesor metodológico.
- Médicos tratantes: Encargados de la toma de decisiones tanto diagnósticas como terapéuticas durante las consultas de seguimiento.
- Otros: Enfermería, personal de laboratorio y personal administrativo.

### **Material y equipo:**

Los materiales y equipos que se utilizaron para la realización de este protocolo de investigación se enlistan a continuación:

- Computadora portátil MacBook Pro con sistema operativo High Sierra.
- Equipo de cómputo de escritorio propiedad del Hospital General de Zona 3.
- Impresora de inyección de tinta propiedad personal del investigador.
- Internet.
- Windows 13 y otros sistemas operativos.
- Microsoft Word 2019 y otras versiones.
- Software estadístico: SPSS *Statistics*.
- Material de oficina para hojas de recolección de datos: hojas blancas, carpetas, pluma y marcadores.

### **Financiamiento:**

Para el desarrollo de este estudio no se requirieron recursos mayores a los que habitualmente se utilizan para la atención de los pacientes del Hospital General de Zona 3. Los recursos materiales necesarios serán cubiertos en su totalidad por el equipo de investigación.

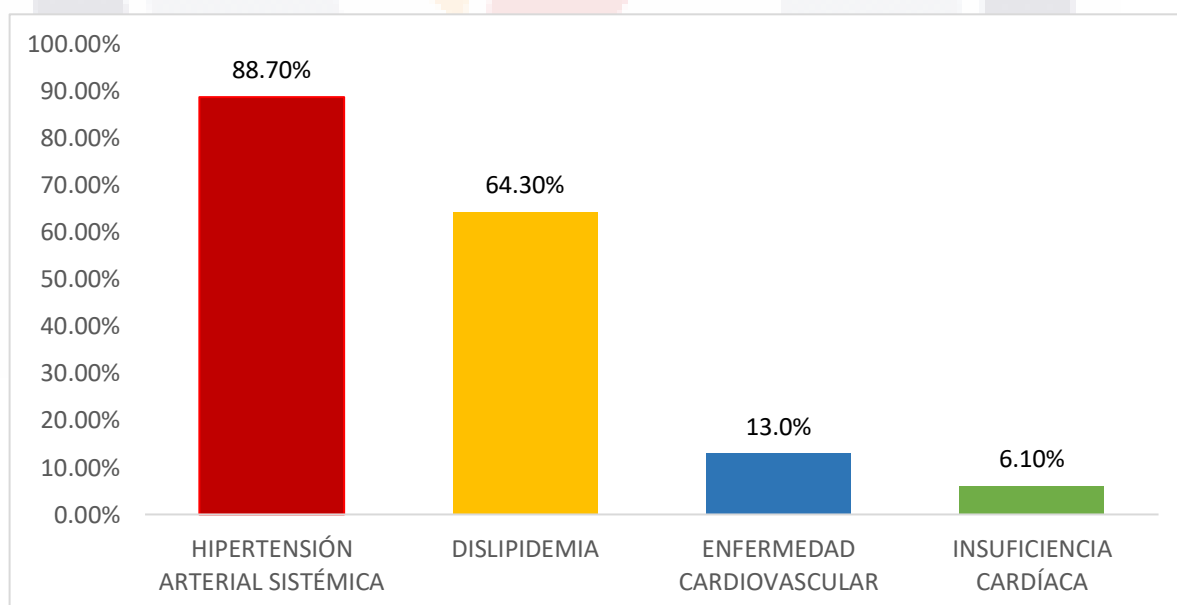
### **Factibilidad:**

El Hospital General de Zona 3 del Instituto Mexicano de Seguro Social, ubicado en Jesús María, Aguascalientes, México, es un hospital de segundo nivel de atención, el cual, cuenta con la infraestructura necesaria para la atención de este grupo de pacientes. Asimismo, es importante señalar, que, al tratarse de un estudio de tipo descriptivo, tanto el equipo de investigación como de colaboradores se mantuvieron al margen de la atención de los pacientes incluidos. De modo que el empleo de cualquier medida diagnóstica y/o terapéutica fue decisión y responsabilidad del equipo médico tratante con base en las prácticas clínicas regulares del hospital y en función de los recursos habitualmente disponibles. Por consiguiente, al no existir limitaciones o motivos que dificulten su realización, desde el punto de vista ético, educativo o metodológico, se consideró un proyecto de investigación totalmente factible para su desarrollo.

## VII. RESULTADOS

Como parte de los resultados obtenidos del análisis de 115 pacientes con enfermedad renal diabética atendidos en el Hospital General de Zona N.º 3 en Jesús María, Aguascalientes, México, durante el año 2023, se encontró una correspondencia de género del 52,2% (n=60) en hombres y del 47,8% (n=55) en mujeres. La media de edad estimada fue  $60,2 \pm 11,7$  años, con una la duración media de la diabetes de  $14,8 \pm 8,7$  años. La media de tiempo desde el inicio de dapagliflozina hasta el seguimiento fue de  $7,7 \pm 3,7$  meses. En cuanto a los antecedentes patológicos, la hipertensión arterial sistémica fue la comorbilidad predominante, con una prevalencia de 88,7% seguida de la dislipidemia presente en el 64,3%. En tanto, la enfermedad cardiovascular, que incluía la enfermedad coronaria, el accidente cerebrovascular y la enfermedad arterial periférica junto con la insuficiencia cardiaca, fueron las comorbilidades con menor impacto en nuestro grupo de investigación, con una prevalencia del 13,0 % y del 6,1% respectivamente. (Gráfico 1)

**Gráfico 1. Prevalencia de comorbilidades.**



La tabla 1 presenta el resumen de las variables demográficas iniciales de la población de estudio, incluidos parámetros clínicos y bioquímicos.

**Tabla 1. Características demográficas iniciales.**

<b>Características</b>	<b>Muestra (n=115)</b>
Edad	60,71 ± 11,77
Género - n.º (%)	
Hombres	60 (52,2%)
Mujer	55 (47,8%)
Comorbilidades - n.º (%)	
Hipertensión arterial sistémica	102 (88,7%)
Insuficiencia cardíaca	7 (6,1%)
Enfermedad cardiovascular	15 (13,0%)
Dislipidemia	74 (64,3%)
Creatinina inicial mg/dL	1,77± 0,44
Proteinuria	
Media inicial mg/día	378,91 ± 361,80
Distribución - n.º (%)	
Leve: < 150 mg/ 24 horas	2 (1,7%)
Moderada: 150-500 mg/24 horas	92 (80,0%)
Severa: > 500 mg/24 horas	21 (18,3%)
Tasa de filtración glomerular estimada	
Media inicial ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	40,88 ± 11,26
Distribución - n.º (%)	
≥ 60 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	0
45 a 59 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	45 (39,1%)
30 a 44 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	49 (42,6%)
15 a 29 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	21 (18,3%)

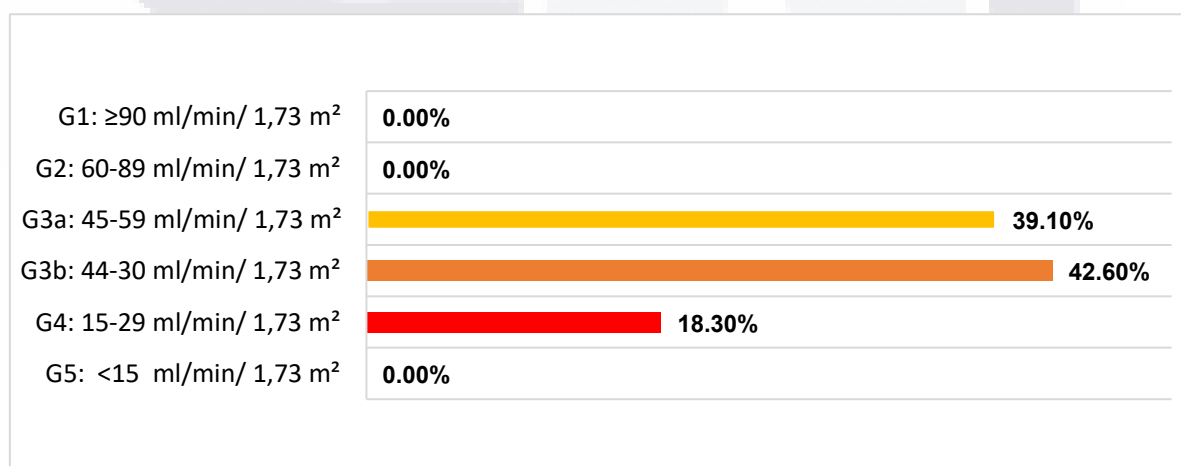


A continuación se presenta una interpretación individual de las variables bioquímicas iniciales de nuestra población de estudio, en función de la media, desviación estándar, mínimo y máximo.

La creatinina inicial tuvo un rango de 1,00 a 3,0 mg/dL, con una media de 1,77 mg/dL y una desviación estándar de 0,44 mg/dL. Con respecto a la TFG inicial estimada por medio de la ecuación CKD EPI 2021 se encontró una mínima y máxima de 18,0 y 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> respectivamente. Con una TFG media fue de 40,88 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y una desviación estándar de 11,26 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

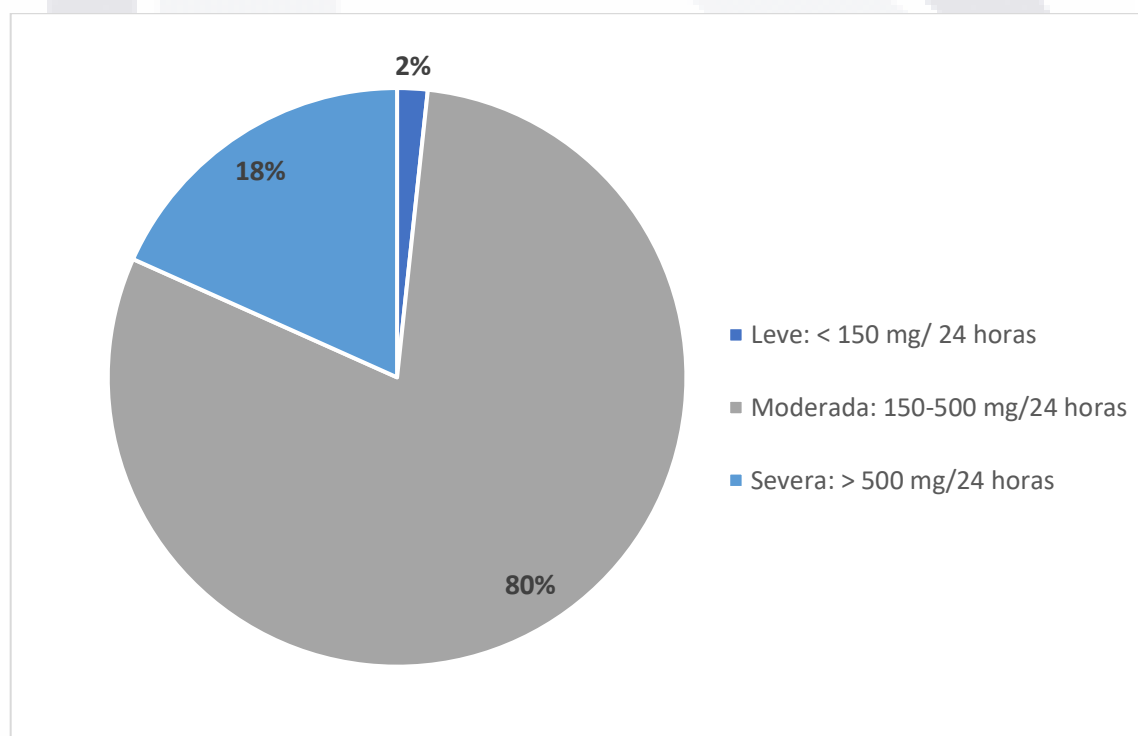
En relación con la distribución de los pacientes en función de su categoría de filtración glomerular inicial, la mayoría de los pacientes se encontraron en la categoría G3b (30 a 44 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) y categoría G3a (45 a 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) representadas por un 42,6% y un 39,1 % respectivamente. En tanto, los pacientes con TFG inicial correspondiente a una categoría G4 (15 a 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) representaron un grupo minoritario representado por el 18,3% restante. Es importante señalar que, debido a los criterios de inclusión, exclusión y eliminación establecidos para la selección de los pacientes, ninguno de los pacientes seleccionados se encontraban en estadios G1, G2 y G5. (Gráfico 2)

**Gráfico 2. Distribución por categoría de TFG inicial**



En cuanto al análisis de la proteinuria inicial, se obtuvo una mínima de 114,4 mg/día y una máxima de 2,440 mg/día, con una media de 378,91 mg/día y una desviación estándar de 361,80 mg/día. Con lo que respecta a la distribución de la proteinuria inicial con base a su categoría, se observó una elevada prevalencia en la categoría de proteinuria moderada, presente en un 80,0% (n=92) de la población de estudio, seguida por el grupo con proteinuria severa con un 18,3% (n=21), mientras que el grupo que pertenecía a la categoría de proteinuria leve representó al grupo minoritario con una proporción de 1,7% (n=2). (Gráfico 3)

**Gráfico 3. Distribución por categoría de proteinuria inicial**

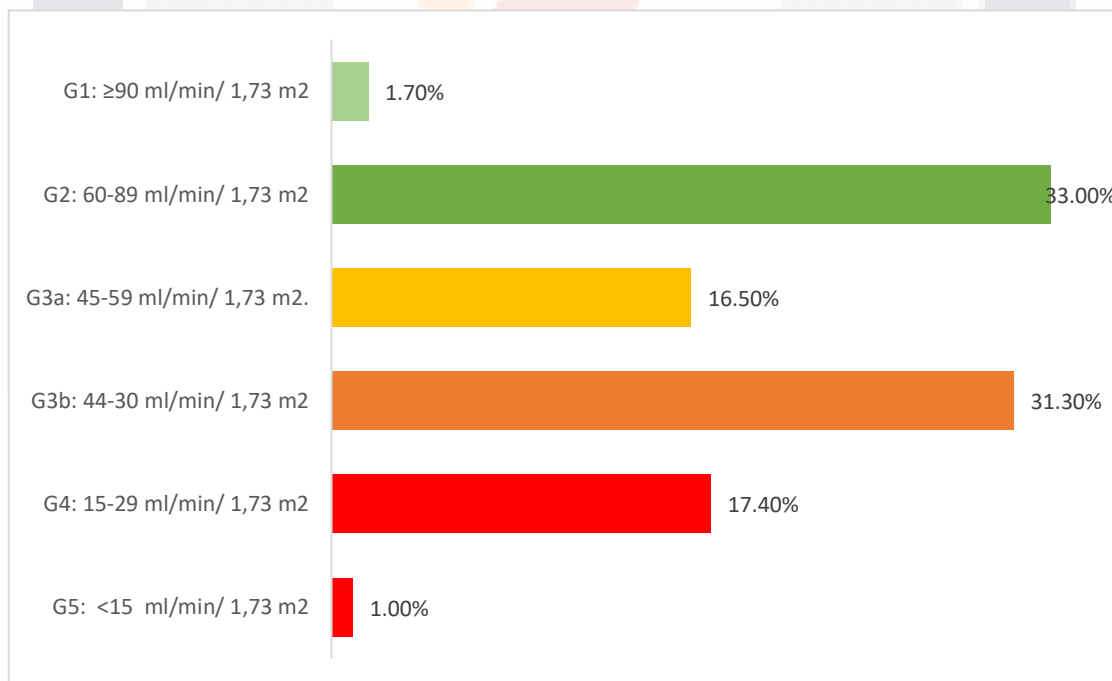


En relación con el análisis de control, se estableció un período de seguimiento de al menos seis semanas, lo cual se fundamentó en diversos estudios que evidenciaron que el inicio de la dapagliflozina tiene consecuencias inmediatas en la presión intraglomerular y proteinuria basal. Mismos que, de acuerdo a estudios como Cherney et al., 2020, generan reducciones en la TFG inicial estimada, que muestran una tendencia completamente reversible a partir de las seis semanas posteriores al

inicio del iSGLT2. Por lo tanto, a partir del último nivel de creatinina sérica y mediante una nueva estimación de la tasa de filtración glomerular a través de la fórmula de CKD EPI 2021, se llevó a cabo un análisis de seguimiento, obteniendo los siguientes resultados:

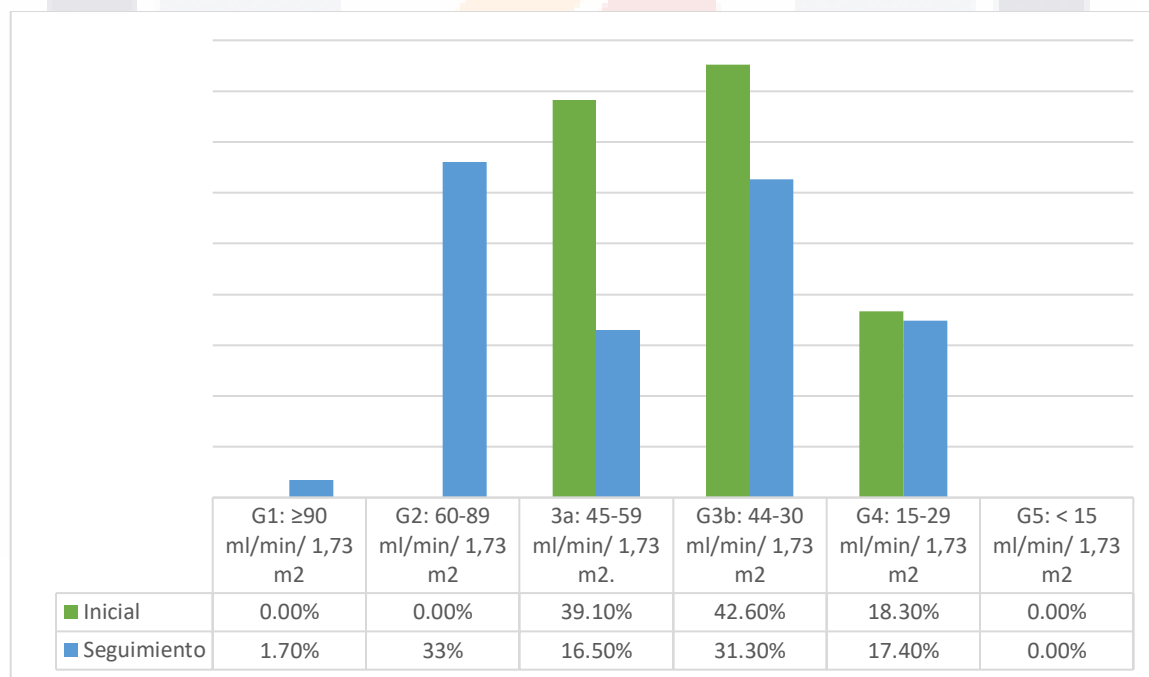
La creatinina sérica de control osciló entre 0,70 y 3,4 mg/dL con una media de 1,60 mg/dL y una desviación estándar de 0,56 mg/dL. En términos de TFG, las tasas de filtrado glomerular resultante oscilaron entre 19,0 y 93,0 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> con una media de 49,4 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y una desviación estándar de 19,93 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. En lo que respecta al cambio en la distribución por categorías en función de la TFG de seguimiento, se observó una redistribución dominante hacia el grupo G2 y G3b, representados por un 33,0% (n=38) y un 31,3% (n=36) respectivamente, seguido por la categoría G4 con un 17,4% (n=20) y G3a con un 16,5% (n=19). Por último, el grupo minoritario correspondió a la categoría G1, que solo representó el 1,7% (n=2) de la población de estudio. (Gráfico 4)

**Gráfico 4. Distribución por categoría de TFG en el seguimiento**



En el análisis de resultados llevado a cabo durante la fase de seguimiento, se constató una variación global positiva de la tasa de filtración glomerular estimada, que resultó en un incremento de la mínima y la máxima de 1,0 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y 34,0 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, respectivamente, con una media de cambio de 8.53 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, lo que confirma un efecto positivo en la TFG de los participantes. Sin embargo, debido a que el valor de la desviación estándar fue de 12,79 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, resulta imperativo considerar la extensa variación de resultados presentados por los participantes de este estudio. Lo que resultó en un desplazamiento por categoría de TFG, destacando una disminución de las categorías G3a y G3b, con una consiguiente redistribución predominante hacia la categoría G2. El gráfico 5 muestra de manera comparativa la distribución por categoría de tasa de filtración glomerular.

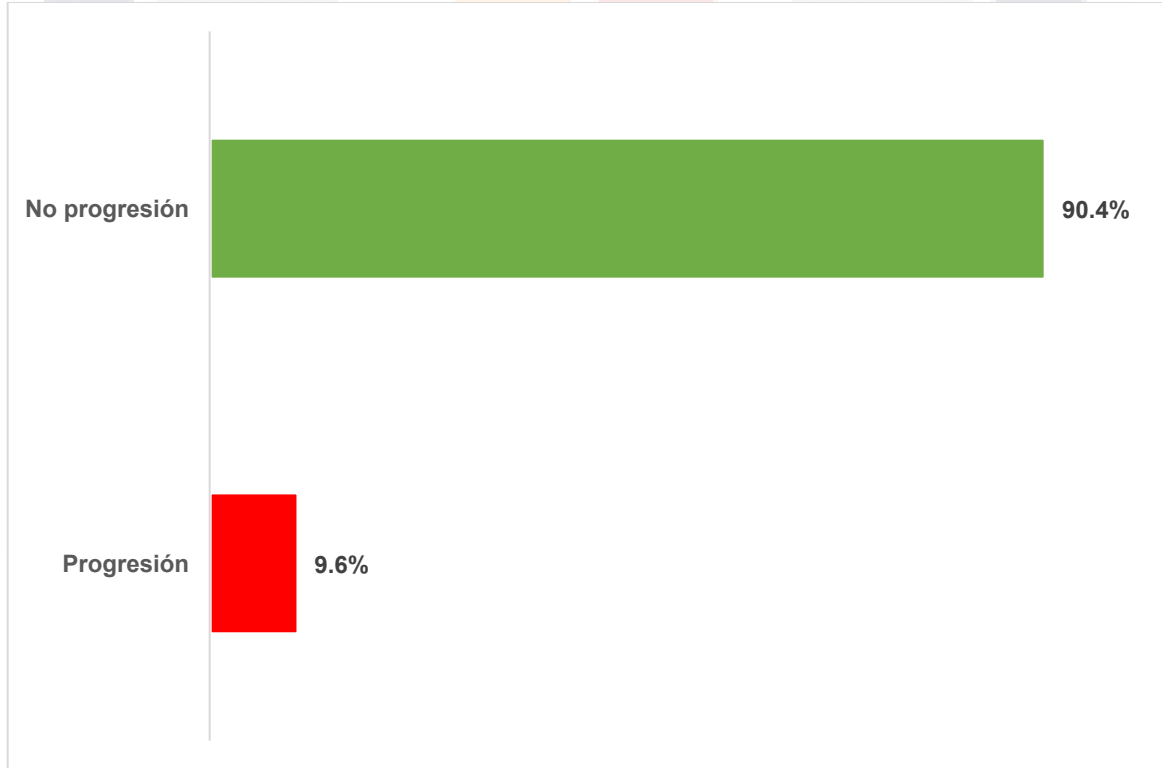
**Gráfico 5. Distribución de la tasa de filtración glomerular basal y de seguimiento**



Finalmente, de acuerdo al cambio porcentual y absoluto de la tasa de filtración glomerular obtenida en el seguimiento y con base al cumplimiento de los criterios establecidos en la definición operacional de progresión ERC se clasificó la respuesta renal obtenida con el uso de dapagliflozina en dos grupos correspondientes a pacientes con y sin progresión de la de la enfermedad renal durante el período de estudios encontrando los siguientes resultados:

En la muestra total evaluada, los pacientes que no experimentaron progresión de la enfermedad renal durante el período de estudio correspondieron al grupo predominante, con una proporción de 90.4% (n=104), mientras que el grupo que cumplió criterios de progresión tuvo una representación de tan solo 9,6% (n=11) del total de pacientes evaluados. (Gráfico 6)

**Gráfico 6. Distribución de la respuesta renal**



La tabla 2 muestra la asociación entre nivel de proteinuria inicial con relación a los resultados renales obtenidos con el uso de dapagliflozina según criterios de progresión.

**Tabla 2. Tasa de filtración glomerular basal y de seguimiento**

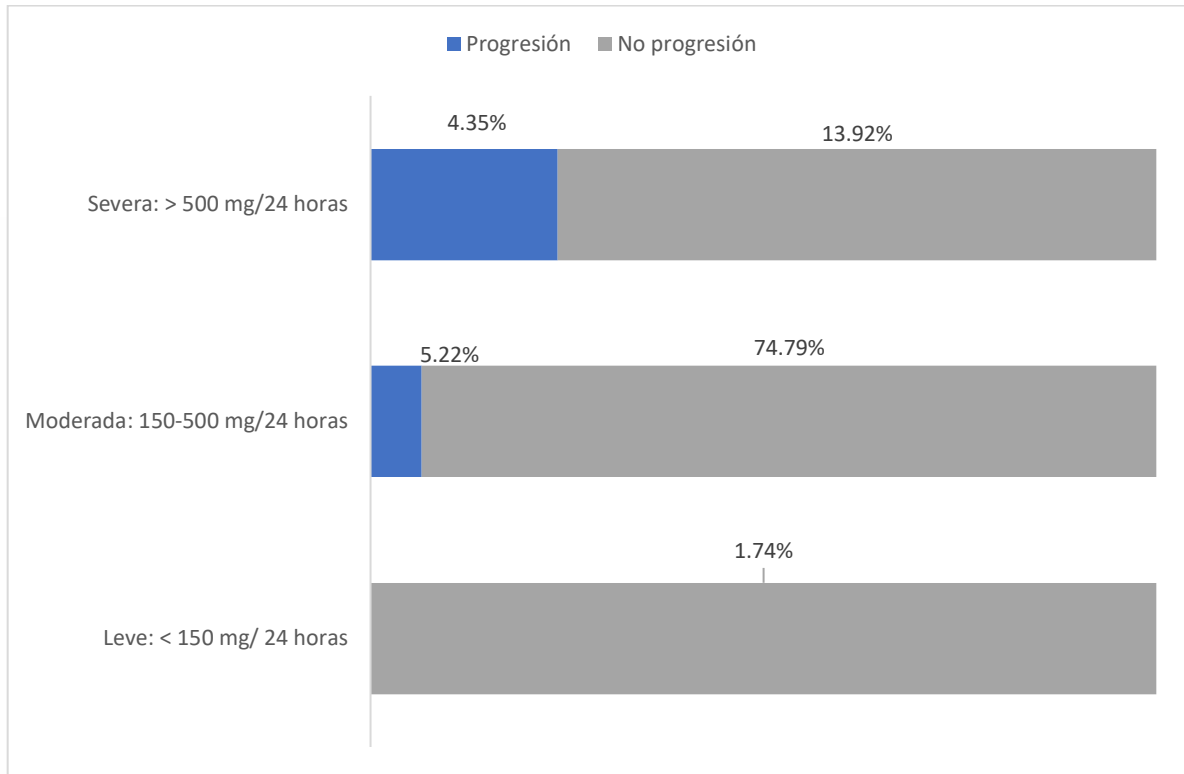
Categoría de proteinuria inicial	Respuesta Renal	
	Progresión	No progresión
Leve: < 150 mg/ 24 horas	0	2 (1.74%)
Moderada: 150-500 mg/24 horas	6 (5.22%)	86 (74.79%)
Severa: > 500 mg/24 horas	5 (4.35%)	16 (13.92%)

En estos resultados, se realizaron diferentes pruebas de chi-cuadrado para evaluar la asociación entre el nivel de proteinuria inicial y la progresión renal determinado el estadístico de chi-cuadrada de Pearson es 6.122 y el valor  $p = 0.047$  Por lo tanto, en un nivel de significancia de 0.05, se puede concluir que la asociación entre las variables es estadísticamente significativa.

En cuanto a la razón de verosimilitud, se encontró un resultado de 5.13, lo que indica que los pacientes con proteinuria severa tienen 5.13 veces más probabilidades de experimentar progresión renal que aquellos con proteinuria leve.

Finalmente, con respecto a los resultados obtenidos mediante la prueba de asociación lineal mostró una asociación estadísticamente significativa ( $p = 0.016$ ) entre el nivel de proteinuria inicial y la progresión renal, lo que implicaría que existe una tendencia lineal entre estas dos variables, es decir, a mayor nivel de proteinuria inicial, mayor probabilidad de progresión renal. (Gráfico 7)

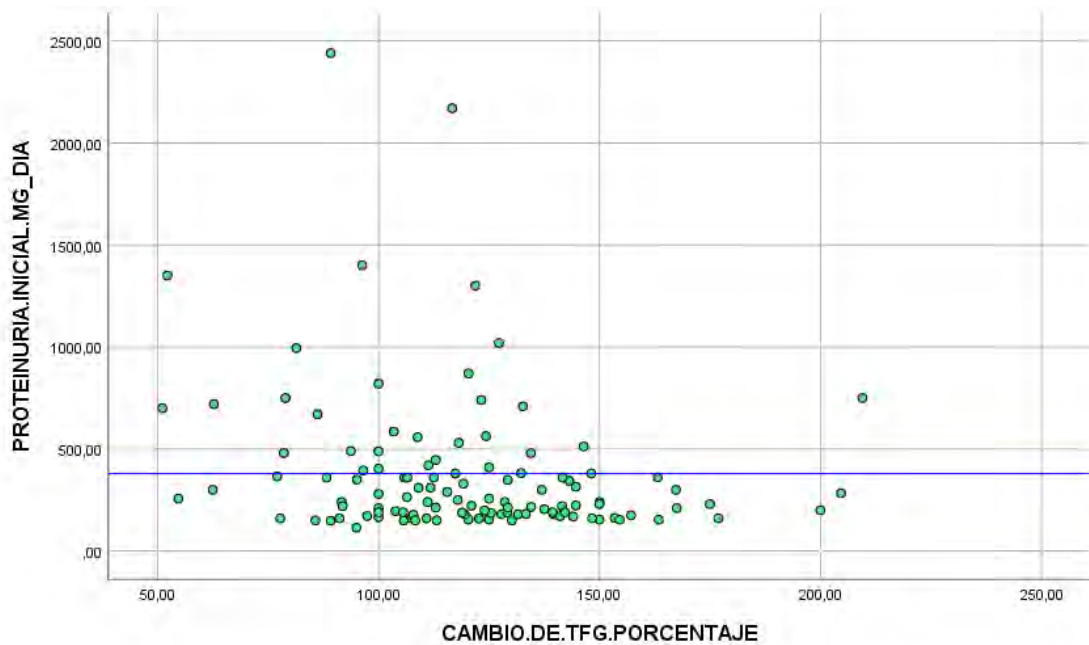
**Gráfico 7. Distribución de la respuesta renal de acuerdo al nivel de proteinuria inicial**



La correlación entre las dos variables es moderada ( $r = -0,4$ ). Esto significa que existe una relación significativa entre las dos variables, pero no es perfecta, por lo tanto, los resultados de este análisis sugieren que la proteinuria inicial es un predictor de los cambios en la TFG. Los pacientes con una proteinuria inicial más alta tienden a experimentar una mayor disminución de la TFG con el tiempo.

Esto es consistente con la evidencia de que la proteinuria es un marcador de daño glomerular y que el daño glomerular es un factor de riesgo para la progresión de la enfermedad renal crónica.

**Gráfico 8. Diagrama de Dispersión que representa la relación entre la Proteinuria Inicial y los cambios en la Tasa de Filtración Glomerular**



El Gráfico 8 corresponde a un diagrama de dispersión que muestra la relación entre la proteinuria inicial y los cambios porcentuales en la tasa de filtración glomerular. Cada punto en el gráfico representa a un paciente individual. La línea de regresión (línea azul) muestra la tendencia general de los datos.

Dentro del gráfico se puede apreciar cómo los datos se distribuyen de forma relativamente uniforme a lo largo del rango de proteinuria inicial, sin embargo, se observa una ligera tendencia a que los cambios porcentuales en la TFG sean más negativos a medida que aumenta la proteinuria inicial. La línea de regresión tiene una pendiente negativa, lo que indica que existe una relación inversa entre la proteinuria inicial y los cambios porcentuales en la TFG. En otras palabras, a mayor proteinuria inicial, menor es el cambio porcentual en la tasa de filtración glomerular.



## VIII. DISCUSIÓN

En la actualidad, la ERC, representa un enorme problema de salud pública, debido a un incremento acelerado de su prevalencia a nivel mundial. Si bien, en México no se dispone de un registro nacional para pacientes con enfermedad renal crónica, se estima que al menos 10 millones de personas en nuestro país, presentan algún grado de daño renal. Es por eso que resulta fundamental investigar la efectividad de los tratamientos actuales disponibles destinados a disminuir la progresión de la enfermedad renal crónica en nuestra población, con el objetivo de fomentar la implementación rápida y oportuna de medicamentos como los inhibidores de SGLT2. Debido a esto, la realización de este estudio está enfocado en determinar si las características demográficas que presentan los pacientes con enfermedad renal diabética previo al inicio de iSGLT2, resultan ser un factor determinante de los resultados renales posibles alcanzados con el uso de dapagliflozina en nuestra población.

La realización de este estudio requirió la selección de 115 pacientes con enfermedad renal diabética atendidos en el Hospital General de Zona N.º 3 en Jesús María, Aguascalientes, México, durante el año 2023. Con el propósito de disminuir el sesgo ocasionado por la influencia de otros factores de riesgo asociados a la progresión de la enfermedad renal adicionales a la proteinuria, se estableció una selección de pacientes sin descontrol glucémico significativo, con un mínimo de Hba1c inicial <9% y una presión arterial < 140/ 90 mmHg, que además, no debían experimentar en el período de seguimiento algún tipo de evento de descompensación y/o descontrol de sus comorbilidades. Además, todos los pacientes seleccionados tenían que haber recibido durante al menos cuatro semanas previas al inicio de dapagliflozina un inhibidor del SRAA.

En función del análisis de las características demográficas de nuestra muestra, se obtuvo una edad media de  $60,2 \pm 11,7$  años, con una media de tiempo del diagnóstico de diabetes de  $14,8 \pm 8,7$  años, a través de los cuales es posible

identificar la edad y el tiempo de evolución de la diabetes como dos posibles factores que contribuyen a la progresión de la enfermedad renal en nuestra población, siendo los adultos mayores y aquellos con diabetes de larga duración los más afectados. En cuanto al género, se observó una prevaencia de hombres y mujeres del 52,2% y 47,8 respectivamente, lo que demuestra una similitud de correspondencia, lo cual justifica considerar al género como una variable demográfica no significativa en nuestra población.

En el análisis de la asociación de la enfermedad renal diabética con otras patologías, la hipertensión arterial sistémica fue la comorbilidad más significativa, con una prevalencia del 88,3%. Resultado que, en consecuencia, refuerza la posibilidad de que los pacientes con enfermedad renal con proteinuria que, además, padecen hipertensión arterial, representen un grupo más vulnerable a presentar progresión debido a una posible respuesta atenuada al uso de inhibidores del SRAA. Asimismo, la dislipidemia fue la segunda comorbilidad con mayor impacto, presentando una prevalencia del 64,3%, lo cual destaca su relevancia no solo en lo que se refiere al riesgo de eventos cardiovasculares, sino también en las consecuencias clínicas que genera en pacientes con ERC, tales como son la disminución de la TFG, la proteinuria y el inicio de la diálisis; consecuencias que, por consiguiente, justifican el empleo de terapia hipolipidemiante como parte de la complementación del manejo integral de la enfermedad renal.

Con respecto al análisis de las características bioquímicas iniciales, se logró identificar que, al momento de la selección, la mayoría de los pacientes ya experimentaban niveles de proteinuria significativos, lo cual tuvo como resultado que un 80% de los individuos ya experimentaban niveles de proteinuria moderada y un 18.3% severa; identificando solo un pequeño porcentaje de pacientes en rango de proteinuria leve correspondientes al 1,7%. En cuanto a la distribución de los pacientes en función de su categoría de filtración glomerular inicial, se constató que la categoría G3b fue el grupo más representativo con un 42,6%, seguida por la

TEISIS TESIS TESIS TESIS TESIS

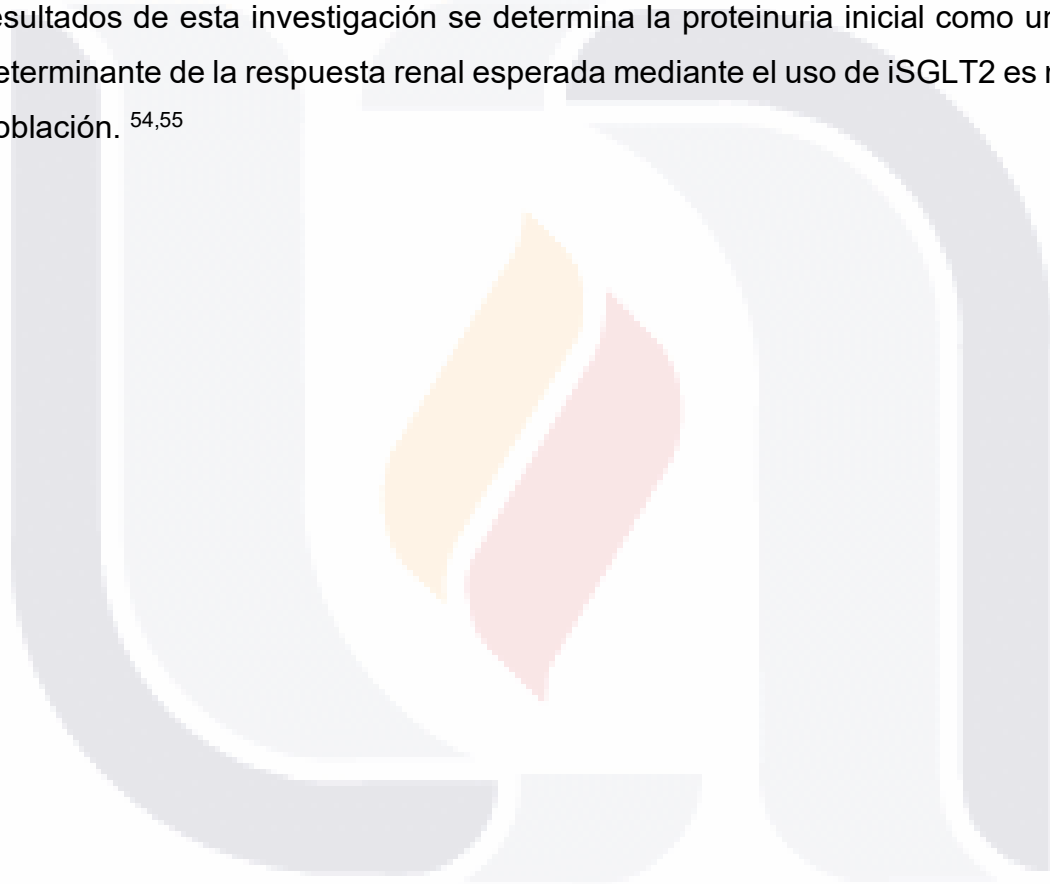
categoría G3a con un 39,1%, y finalmente, el grupo G4 representado tan solo por un 18,3%.

Puesto que para fines de selección se estableció una tasa de filtración glomerular estimada por la fórmula de CKD EPI 2021 inicial  $\geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, pero  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, era ya esperado que las categorías por TFG inicial se encontraran distribuidas en los grupos G3a, G3b y G4. No obstante, en lo que respecta a la distribución por categoría de proteinuria inicial, los hallazgos obtenidos fueron bastante sorprendentes, ya que se logró identificar que, a excepción del 1.7% de la población que presentó proteinuria leve, el resto de la muestra evaluada se encontraba dividida dentro de las categorías de proteinuria moderada y severa. La presente situación plantea una serie de cuestionamientos acerca de posibles deficiencias en las estrategias de control y seguimiento empleadas para el manejo de la enfermedad renal diabética, ya que, aparentemente, en el momento en que se decide implementar el uso de fármacos como dapagliflozina, los pacientes ya experimentan estados avanzados de la enfermedad, lo que podría ocasionar un posible beneficio renal reducido y, por ende, un mayor riesgo de continuar con riesgo de progresión de la enfermedad renal.

A partir de las características mencionadas anteriormente, se realizó el análisis de seguimiento; a través de lo cual, se logró identificar que el 90,4% no experimentó progresión de la enfermedad renal durante el período de estudio, sin embargo, el 9,6% sí cumplió criterios de progresión. En cuanto al análisis de la relación entre los niveles de proteinuria inicial y los cambios en la tasa de filtración glomerular, se logró detectar una tendencia lineal entre estas dos variables, lo cual indica que a mayor proteinuria inicial, se incrementa la probabilidad de progresión de la enfermedad renal.

Actualmente, diversos estudios como CREDENCE y DAPDA CKD han logrado demostrar de forma consistente un beneficio renal consistente con el uso de dapagliflozina en paciente con enfermedad renal crónica, ya que, comparado con

placebo los pacientes que recibieron dapagliflozina mostraron un riesgo significativamente menor de presentar una disminución sostenida en la TFG estimada de al menos el 50%, enfermedad renal terminal o muerte por causas renales o cardiovasculares. No obstante, se han identificado factores como la proteinuria, los cuales resultan ser condicionantes a un mayor riesgo de progresión de la enfermedad renal y en tanto podrían modificar la magnitud del beneficio esperado con el uso de estos medicamentos. Por lo tanto, con base a los resultados de esta investigación se determina la proteinuria inicial como un factor determinante de la respuesta renal esperada mediante el uso de iSGLT2 es nuestra población.<sup>54,55</sup>



## IX. CONCLUSIONES

En términos generales, los resultados obtenidos a través de este estudio han demostrado que los iSGLT2 son una alternativa eficaz para el tratamiento de la enfermedad renal diabética en pacientes atendidos en el Hospital General de Zona No 3 en Jesús María, Aguascalientes, México. Esto a pesar de las características iniciales avanzadas en las que se implementó la administración de medicamentos como dapagliflozina, los resultados renales fueron sumamente beneficiosos, dado que se constató que la creatinina y la TFG experimentaron una mejoría significativa desde el inicio hasta el seguimiento, lo que indica una disminución en la progresión de la enfermedad renal en la mayoría de los pacientes.

Si bien, el 9.6 % de nuestra población cumplió con criterios de progresión, ya sea por descenso en la categoría o disminución porcentual o absoluta de la TFG en el seguimiento, se observó que el 100% de nuestra población de estudio experimentó remisión o al menos un descenso del nivel de proteinuria. Ahora bien, en cuanto a dicho hallazgo, también se observó una ligera tendencia a que los cambios porcentuales en la TFG fueran más negativos a medida que aumenta el nivel de proteinuria inicial. Por tanto, los pacientes con proteinuria severa y moderada mostraron una tendencia a experimentar una mayor disminución de la TFG con el tiempo. De acuerdo con los resultados de este estudio, se puede confirmar que la proteinuria es un indicador de daño glomerular que no solo afecta la progresión de la enfermedad renal crónica, sino que además evidencia ser un predictor independiente que tiene un impacto en los resultados renales obtenidos mediante el uso de iSGLT2.

Finalmente, es posible concluir que la dapagliflozina es una alternativa farmacológica altamente efectiva para el control de la proteinuria en nuestra población, lo cual, en consecuencia, sugiere ser una excelente opción terapéutica para el manejo de pacientes con enfermedad renal diabética que presenta un riesgo

elevado de progresión. Con respecto a la correlación existente entre el nivel de proteinuria inicial y la respuesta renal obtenida mediante el uso de dapagliflozina, se abre la oportunidad de homogeneizar los resultados renales favorables mediante la mejora de nuestras pautas de tamizaje y seguimiento, permitiendo identificar de manera temprana los pacientes con riesgo de progresión, con el fin de mejorar las decisiones terapéuticas empleadas en nuestra población, tales como el uso anticipado de dapagliflozina en pacientes diabéticos que muestra algún tipo de compromiso renal.

Considerando estos resultados, se puede rechazar la hipótesis nula ( $H_0$ ) y aceptar la hipótesis alternativa ( $H_1$ ), es decir, que los pacientes con enfermedad renal diabética con proteinuria, si existe una asociación entre el nivel de proteinuria inicial con relación a los resultados renales obtenidos con el uso de dapagliflozina en población atendida en el servicio de Medicina Interna del Hospital General de Zona 3 en Jesús María, Aguascalientes.

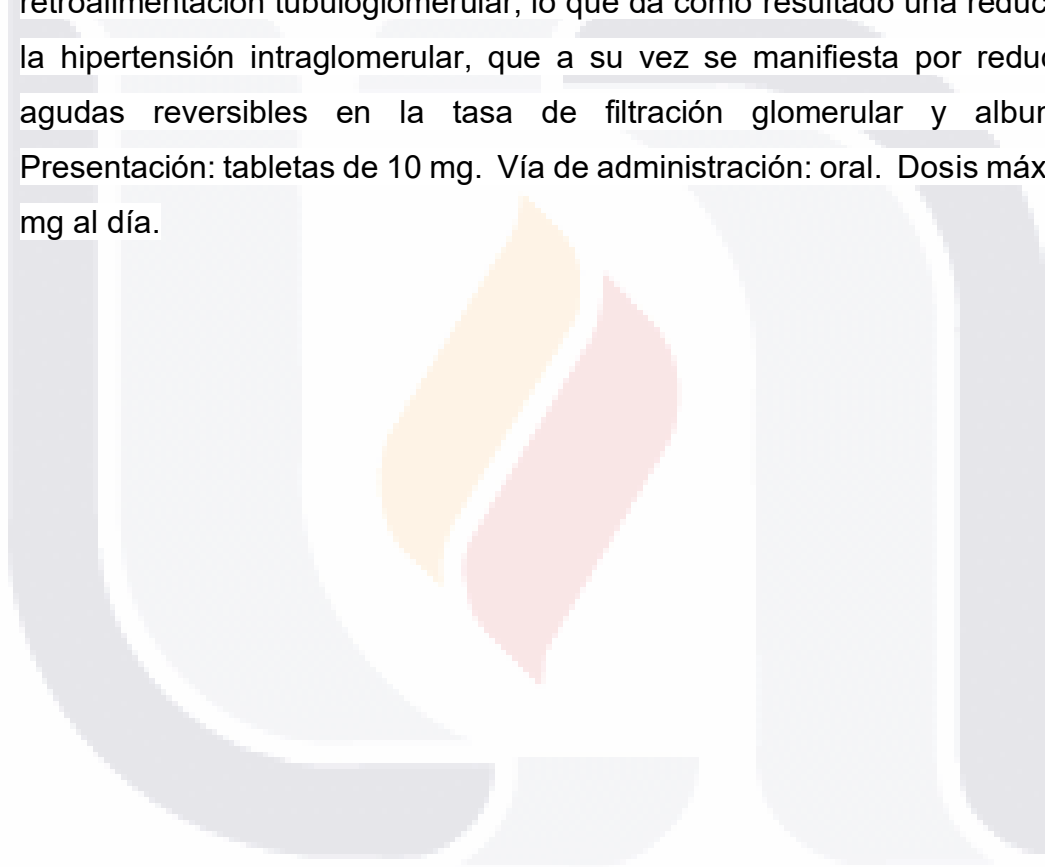
## GLOSARIO

- **Enfermedad renal crónica:** Se define como una tasa de filtración glomerular estimada sostenida de menos de  $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , una excreción urinaria de albúmina de  $30 \text{ mg}$  o más por día, o ambos, durante más de 3 meses.
- **Paciente diabético:** Paciente con diagnóstico establecido de diabetes mellitus tipo 2 previo al momento de la selección.
- **La tasa de filtración glomerular:** Es la suma de las filtraciones de todas las nefronas funcionales, lo que equivale a la cantidad de sustancia X que se filtra por el glomérulo por unidad de tiempo. El resultado se indica en unidades de  $\text{ml/min/ 1,73 m}^2$ . En la mayoría de los entornos clínicos, se utilizan los niveles sanguíneos de marcadores de filtración endógena para estimar la TFG, siendo la creatinina el marcador endógeno más comúnmente utilizado
- **TFG por CKD EPI 2021:** Es una fórmula desarrollada por el grupo Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration que utiliza variables como creatinina sérica, edad, sexo y raza para realizar estimaciones de la tasa de filtración glomerular. En su versión 2021 se eliminó el componente racial de la ecuación.
- **Proteinuria gravemente aumentada:** Previamente denominada macroalbuminuria, es un término que identifica pacientes con mayor riesgo de progresión de la ERC. Se define como una excreción de albúmina superior a  $300 \text{ mg/día}$  o una relación albúmina/creatinina  $> 300 \text{ mg/g}$ , lo que sería equivalente a una excreción de proteínas  $> 500 \text{ mg/ día}$ , o una relación proteína/creatinina  $\geq 500 \text{ mg/g}$  o bien, una tira reactiva en orina con proteínas con trazas 1+ o más.
- **Proteinuria en rango no nefrótico:** Definido como una excreción de proteínas  $> 3,500 \text{ mg}$  en 24 horas, o una relación proteína/creatinina  $> 3,500 \text{ mg/g}$  lo cual es equivalente a una excreción de albúmina  $> 2,200 \text{ mg/24 horas}$  o una relación albúmina/creatinina  $> 2,200 \text{ mg/g}$ .
- **Progresión de enfermedad renal crónica:** El criterio de progresión de la ERC es definido por el cumplimiento de al menos una de las siguientes condiciones: 1) Disminución sostenida de la TFG  $\geq 25\%$  desde el valor inicial, 2) Disminución sostenida de más de  $5 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  respecto a valor inicial, 3) Incremento

sostenido de la creatinina sérica  $\geq 2$  veces del valor inicial, 4) Incremento de más del 30% respecto a la situación basal del grado de proteinuria inicial.

**\*\*Sostenido:** Requiere de 2 mediciones consecutivas realizadas con al menos 4 semanas de diferencia que cumplan la condición.

- **Dapaglifozina:** Es un inhibidor del transporte de sodio-glucosa que inhibe la reabsorción de glucosa y sodio en el túbulo proximal. El aumento de la natriuresis que sigue a la administración de dapaglifozina normaliza la retroalimentación tubuloglomerular, lo que da como resultado una reducción de la hipertensión intraglomerular, que a su vez se manifiesta por reducciones agudas reversibles en la tasa de filtración glomerular y albuminuria. Presentación: tabletas de 10 mg. Vía de administración: oral. Dosis máxima: 10 mg al día.





## X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Romagnani P, Remuzzi G, Glassock R, Levin A, Jager KJ, Tonelli M, Massy Z, Wanner C, Anders HJ. Chronic kidney disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Nov 23;3:17088. doi: 10.1038/nrdp.2017.88. PMID: 29168475.
2. August P. Chronic Kidney Disease - Another Step Forward. *N Engl J Med*. 2023 Jan 12;388(2):179-180. doi: 10.1056/NEJMe2215286. PMID: 36630627.
3. Evans M, Lewis RD, Morgan AR, Whyte MB, Hanif W, Bain SC, Davies S, Dashora U, Yousef Z, Patel DC, Strain WD. A Narrative Review of Chronic Kidney Disease in Clinical Practice: Current Challenges and Future Perspectives. *Adv Ther*. 2022 Jan;39(1):33-43. doi: 10.1007/s12325-021-01927-z. Epub 2021 Nov 5. PMID: 34739697; PMCID: PMC8569052.
4. De Nicola L, Cozzolino M, Genovesi S, Gesualdo L, Grandaliano G, Pontremoli R. Can SGLT2 inhibitors answer unmet therapeutic needs in chronic kidney disease? *J Nephrol*. 2022 Jul;35(6):1605-1618. doi: 10.1007/s40620-022-01336-7. Epub 2022 May 18. PMID: 35583597; PMCID: PMC9300572.
5. Chen CH, Wu HY, Wang CL, Yang FJ, Wu PC, Hung SC, Kan WC, Yang CW, Chiang CK, Huang JW, Hung KY. Proteinuria as a Therapeutic Target in Advanced Chronic Kidney Disease: a Retrospective Multicenter Cohort Study. *Sci Rep*. 2016 May 20;6:26539. doi: 10.1038/srep26539. PMID: 27198863; PMCID: PMC4873744.
6. Stevens PE, Levin A; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2013 Jun 4;158(11):825-30. doi: 10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007. PMID: 23732715.

7. Thomas MC, Brownlee M, Susztak K, Sharma K, Jandeleit-Dahm KA, Zoungas S, Rossing P, Groop PH, Cooper ME. Diabetic kidney disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2015 Jul 30;1:15018. doi: 10.1038/nrdp.2015.18. PMID: 27188921; PMCID: PMC7724636.
8. López-Cervantes M, Rojas-Russell ME, Tirado-Gómez LL, Durán-Arenas L, Pacheco-Domínguez RL, Venado-Estrada AA, et al. Enfermedad renal crónica y su atención mediante tratamiento sustitutivo en México. México DF: Facultad de Medicina-Universidad Nacional Autónoma de México, 2009. Disponible: <http://www.dged.salud.gob.mx/opencms/opencms/contenidos/dged/descargas/ERC4may.pdf>
9. Romero-Martínez M, Shamah-Levy T, Vielma-Orozco E, Heredia-Hernández O, Mojica-Cuevas J, Cuevas-Nasu L, Rivera-Dommarco J; Grupo de trabajo Ensanut 2018-19\*. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (Ensanut 2018): metodología y perspectivas. *Salud Publica Mex*. 2019 Nov-Dic;61(6):917-923. doi: 10.21149/11095. PMID: 31869555.
10. Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney Int Suppl* (2011). 2022 Apr;12(1):7-11. doi: 10.1016/j.kisu.2021.11.003. Epub 2022 Mar 18. PMID: 35529086; PMCID: PMC9073222.
11. Figueroa-Lara A, Gonzalez-Block MA, Alarcon-Irigoyen J. Medical Expenditure for Chronic Diseases in Mexico: The Case of Selected Diagnoses Treated by the Largest Care Providers. *PLoS One*. 2016 Jan 8;11(1):e0145177. doi: 10.1371/journal.pone.0145177. PMID: 26744844; PMCID: PMC4706295.
12. Ene-Iordache B, Perico N, Bikbov B, Carminati S, Remuzzi A, Perna A, Islam N, Bravo RF, Aleckovic-Halilovic M, Zou H, Zhang L, Gouda Z, Tchokhanelidze I, Abraham G, Mahdavi-Mazdeh M, Gallieni M, Codreanu I, Togtokh A, Sharma SK, Koirala P, Uprety S, Ulas I, Remuzzi G. Chronic kidney disease and cardiovascular risk in six regions of the world (ISN-

- KDDC): a cross-sectional study. *Lancet Glob Health*. 2016 May;4(5):e307-19. doi: 10.1016/S2214-109X(16)00071-1. PMID: 27102194.
13. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet*. 2017 Mar 25;389(10075):1238-1252. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32064-5. Epub 2016 Nov 23. PMID: 27887750.
  14. Agarwal A, Nath KA. Pathophysiology of Chronic Kidney Disease Progression: Organ and Cellular Considerations. In *Chronic Renal Disease*. Elsevier. 2019. p. 263-278 doi: 10.1016/B978-0-12-815876-0.00018-8
  15. Vaidya SR, Aeddula NR. Chronic Kidney Disease. 2022 Oct 24. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 30571025.
  16. Bargman JM, Skorecki KL. Nefropatía crónica. In: Jameson J, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. eds. *Harrison. Principios de Medicina Interna, 20e*. McGraw Hill; 2018. Accessed noviembre 19, 2023. <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2461&sectionid=211961477>.
  17. Helal I, Fick-Brosnahan GM, Reed-Gitomer B, Schrier RW. Glomerular hyperfiltration: definitions, mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Nephrol*. 2012 Feb 21;8(5):293-300. doi: 10.1038/nrneph.2012.19. PMID: 22349487.
  18. Chen TK, Knicely DH, Grams ME. Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management: A Review. *JAMA*. 2019 Oct 1;322(13):1294-1304. doi: 10.1001/jama.2019.14745. PMID: 31573641; PMCID: PMC7015670.
  19. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med*. 2006 Jun 8;354(23):2473-83. doi: 10.1056/NEJMra054415. PMID: 16760447.
  20. Delgado C, Baweja M, Crews DC, Eneanya ND, Gadegbeku CA, Inker LA, Mendu ML, Miller WG, Moxey-Mims MM, Roberts GV, St Peter WL, Warfield C, Powe NR. A Unifying Approach for GFR Estimation: Recommendations of the NKF-ASN Task Force on Reassessing the Inclusion of Race in

- Diagnosing Kidney Disease. *Am J Kidney Dis.* 2022 Feb;79(2):268-288.e1. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.08.003. Epub 2021 Sep 23. PMID: 34563581.
21. Haider MZ, Aslam A. Proteinuria. 2023 Sep 4. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–. PMID: 33232060.
  22. Mount, David B. "Hiperazoemia y anomalías urinarias." *Harrison. Principios de Medicina Interna*, 20e Eds. J. Larry Jameson, et al. McGraw Hill, 2018, <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2461&sectionid=203642449>
  23. Price CP, Newall RG, Boyd JC. Use of protein:creatinine ratio measurements on random urine samples for prediction of significant proteinuria: a systematic review. *Clin Chem.* 2005 Sep;51(9):1577-86. doi: 10.1373/clinchem.2005.049742. Epub 2005 Jul 14. PMID: 16020501.
  24. Ginsberg JM, Chang BS, Matarese RA, Garella S. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. *N Engl J Med.* 1983 Dec 22;309(25):1543-6. doi: 10.1056/NEJM198312223092503. PMID: 6656849.
  25. Radcliffe NJ, Seah JM, Clarke M, MacIsaac RJ, Jerums G, Ekinci EI. Clinical predictive factors in diabetic kidney disease progression. *J Diabetes Investig.* 2017 Jan;8(1):6-18. doi: 10.1111/jdi.12533. Epub 2016 Jun 8. PMID: 27181363; PMCID: PMC5217935.
  26. Nawaz S, Chinnadurai R, Al-Chalabi S, Evans P, Kalra PA, Syed AA, Sinha S. Obesity and chronic kidney disease: A current review. *Obes Sci Pract.* 2022 Jul 19;9(2):61-74. doi: 10.1002/osp4.629. PMID: 37034567; PMCID: PMC10073820.
  27. Hojs R, Ekart R, Bevc S, Vodošek Hojs N. Chronic Kidney Disease and Obesity. *Nephron.* 2023;147(11):660-664. doi: 10.1159/000531379. Epub 2023 Jun 2. PMID: 37271131.
  28. Prasad R, Jha RK, Keerti A. Chronic Kidney Disease: Its Relationship With Obesity. *Cureus.* 2022 Oct 21;14(10):e30535. doi: 10.7759/cureus.30535. PMID: 36415443; PMCID: PMC9675899.
  29. Rothberg AE, McEwen LN, Herman WH. Severe obesity and the impact of medical weight loss on estimated glomerular filtration rate. *PLoS One.* 2020

- Feb 25;15(2):e0228984. doi: 10.1371/journal.pone.0228984. PMID: 32097414; PMCID: PMC7041837.
30. Liu P, Quinn RR, Lam NN, Al-Wahsh H, Sood MM, Tangri N, Tonelli M, Ravani P. Progression and Regression of Chronic Kidney Disease by Age Among Adults in a Population-Based Cohort in Alberta, Canada. *JAMA Netw Open*. 2021 Jun 1;4(6):e2112828. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.12828. PMID: 34100938; PMCID: PMC8188272.
  31. Swartling O, Rydell H, Stendahl M, Segelmark M, Trolle Lagerros Y, Evans M. CKD Progression and Mortality Among Men and Women: A Nationwide Study in Sweden. *Am J Kidney Dis*. 2021 Aug;78(2):190-199.e1. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.11.026. Epub 2021 Jan 9. PMID: 33434591.
  32. EISayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, Collins BS, Hilliard ME, Isaacs D, Johnson EL, Kahan S, Khunti K, Leon J, Lyons SK, Perry ML, Prahalad P, Pratley RE, Seley JJ, Stanton RC, Gabbay RA, on behalf of the American Diabetes Association. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023 Jan 1;46(Suppl 1):S191-S202. doi: 10.2337/dc23-S011. PMID: 36507634; PMCID: PMC9810467.
  33. Al-Rubeaan K, Youssef AM, Subhani SN, Ahmad NA, Al-Sharqawi AH, Al-Mutlaq HM, David SK, AlNaqeb D. Diabetic nephropathy and its risk factors in a society with a type 2 diabetes epidemic: a Saudi National Diabetes Registry-based study. *PLoS One*. 2014 Feb 21;9(2):e88956. doi: 10.1371/journal.pone.0088956. PMID: 24586457; PMCID: PMC3931705.
  34. Woodhams L, Sim TF, Chalmers L, Yeap B, Green D, Schlaich M, Schultz C, Hillis G. Diabetic kidney disease in type 2 diabetes: a review of pathogenic mechanisms, patient-related factors and therapeutic options. *PeerJ*. 2021 Apr 19;9:e11070. doi: 10.7717/peerj.11070. PMID: 33976959; PMCID: PMC8061574.
  35. Moura FA, Berg DD, Bellavia A, Dwyer JP, Mosenzon O, Scirica BM, Wiviott SD, Bhatt DL, Raz I, Feinberg MW, Braunwald E, Morrow DA, Sabatine MS.

- Risk Assessment of Kidney Disease Progression and Efficacy of SGLT2 Inhibition in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2023 Oct 1;46(10):1807-1815. doi: 10.2337/dc23-0492. PMID: 37556796; PMCID: PMC10516252.
36. Lakkis J, Weir MR. Pharmacological strategies for kidney function preservation: are there differences by ethnicity? *Adv Ren Replace Ther*. 2004 Jan;11(1):24-40. doi: 10.1053/j.arrt.2003.11.007. PMID: 14730536.
  37. Selby NM, Taal MW. An updated overview of diabetic nephropathy: Diagnosis, prognosis, treatment goals and latest guidelines. *Diabetes Obes Metab*. 2020 Apr;22 Suppl 1:3-15. doi: 10.1111/dom.14007. PMID: 32267079.
  38. Oyama K, Raz I, Cahn A, Kuder J, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Park KS, Goudev A, Diaz R, Špinar J, Gause-Nilsson IAM, Mosenzon O, Sabatine MS, Wiviott SD. Obesity and effects of dapagliflozin on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus in the DECLARE-TIMI 58 trial. *Eur Heart J*. 2022 Aug 14;43(31):2958-2967. doi: 10.1093/eurheartj/ehab530. PMID: 34427295.
  39. Xie X, Liu Y, Perkovic V, Li X, Ninomiya T, Hou W, Zhao N, Liu L, Lv J, Zhang H, Wang H. Renin-Angiotensin System Inhibitors and Kidney and Cardiovascular Outcomes in Patients With CKD: A Bayesian Network Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Am J Kidney Dis*. 2016 May;67(5):728-41. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.10.011. Epub 2015 Nov 18. PMID: 26597926.
  40. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S; RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001 Sep 20;345(12):861-9. doi: 10.1056/NEJMoa011161. PMID: 11565518.
  41. Kalantar-Zadeh K, Jafar TH, Nitsch D, Neuen BL, Perkovic V. Chronic kidney disease. *Lancet*. 2021 Aug 28;398(10302):786-802. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00519-5. Epub 2021 Jun 24. PMID: 34175022.

42. Chertow GM, Vart P, Jongs N, Langkilde AM, McMurray JJV, Correa-Rotter R, Rossing P, Sjöström CD, Stefansson BV, Toto RD, Wheeler DC, Heerspink HJL. Quételet (body mass) index and effects of dapagliflozin in chronic kidney disease. *Diabetes Obes Metab.* 2022 May;24(5):827-837. doi: 10.1111/dom.14641. Epub 2022 Feb 16. PMID: 34984791.
43. Pasternak M, Liu P, Quinn R, Elliott M, Harrison TG, Hemmelgarn B, Lam N, Ronksley P, Tonelli M, Ravani P. Association of Albuminuria and Regression of Chronic Kidney Disease in Adults With Newly Diagnosed Moderate to Severe Chronic Kidney Disease. *JAMA Netw Open.* 2022 Aug 1;5(8):e2225821. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.25821. PMID: 35943741; PMCID: PMC9364131.
44. Levin A, Stevens PE. Summary of KDIGO 2012 CKD Guideline: behind the scenes, need for guidance, and a framework for moving forward. *Kidney Int.* 2014 Jan;85(1):49-61. doi: 10.1038/ki.2013.444. Epub 2013 Nov 27. PMID: 24284513.
45. Ruiz-Ortega M, Rayego-Mateos S, Lamas S, Ortiz A, Rodrigues-Diez RR. Targeting the progression of chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2020 May;16(5):269-288. doi: 10.1038/s41581-019-0248-y. Epub 2020 Feb 14. PMID: 32060481.
46. Garcia Sanchez JJ, Thompson J, Scott DA, Evans R, Rao N, Sörstadius E, James G, Nolan S, Wittbrodt ET, Abdul Sultan A, Stefansson BV, Jackson D, Abrams KR. Treatments for Chronic Kidney Disease: A Systematic Literature Review of Randomized Controlled Trials. *Adv Ther.* 2022 Jan;39(1):193-220. doi: 10.1007/s12325-021-02006-z. Epub 2021 Dec 8. PMID: 34881414; PMCID: PMC8799552.
47. Perkovic V., Badve, S., y Bakris, G. Treatment of diabetic kidney disease: Type 2 diabetes: Treat with additional kidney-protective therapy. R. Glassock,(Ed): UpToDate; 2023. (Accessed on June 23, 2022.).Disponible en <https://www.uptodate.com/contents/search>

48. Chao EC. SGLT-2 Inhibitors: A New Mechanism for Glycemic Control. *Clin Diabetes*. 2014 Jan;32(1):4-11. doi: 10.2337/diaclin.32.1.4. PMID: 26246672; PMCID: PMC4521423.
49. Heerspink HJL, Kosiborod M, Inzucchi SE, Cherney DZI. Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Kidney Int*. 2018 Jul;94(1):26-39. doi: 10.1016/j.kint.2017.12.027. Epub 2018 May 5. PMID: 29735306.
50. De Nicola L, Gabbai FB, Garofalo C, Conte G, Minutolo R. Nephroprotection by SGLT2 Inhibition: Back to the Future? *J Clin Med*. 2020 Jul 15;9(7):2243. doi: 10.3390/jcm9072243. PMID: 32679744; PMCID: PMC7408701.
51. Piperidou, A., Loutradis, C. & Sarafidis, P. SGLT-2 inhibitors and nephroprotection: current evidence and future perspectives. *J Hum Hypertens* 35, 12–25 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41371-020-00393-4>
52. Bonora BM, Avogaro A, Fadini GP. Extraglycemic Effects of SGLT2 Inhibitors: A Review of the Evidence. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020 Jan 21;13:161-174. doi: 10.2147/DMSO.S233538. PMID: 32021362; PMCID: PMC6982447.
53. Bakris G, Oshima M, Mahaffey KW, Agarwal R, Cannon CP, Capuano G, Charytan DM, de Zeeuw D, Edwards R, Greene T, Heerspink HJL, Levin A, Neal B, Oh R, Pollock C, Rosenthal N, Wheeler DC, Zhang H, Zinman B, Jardine MJ, Perkovic V. Effects of Canagliflozin in Patients with Baseline eGFR <30 ml/min per 1.73 m<sup>2</sup>: Subgroup Analysis of the Randomized CREDENCE Trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020 Dec 7;15(12):1705-1714. doi: 10.2215/CJN.10140620. Epub 2020 Nov 19. PMID: 33214158; PMCID: PMC7769025.
54. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, Edwards R, Agarwal R, Bakris G, Bull S, Cannon CP, Capuano G, Chu PL, de Zeeuw D, Greene T, Levin A, Pollock C, Wheeler DC, Yavin Y, Zhang H, Zinman B, Meininger G, Brenner BM, Mahaffey KW; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019 Jun 13;380(24):2295-2306. doi: 10.1056/NEJMoa1811744. Epub 2019 Apr 14. PMID: 30990260.



55. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, Mann JFE, McMurray JJV, Lindberg M, Rossing P, Sjöström CD, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler DC; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020 Oct 8;383(15):1436-1446. doi: 10.1056/NEJMoa2024816. Epub 2020 Sep 24. PMID: 32970396.
56. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group; Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, Emberson JR, Preiss D, Judge P, Mayne KJ, Ng SYA, Sammons E, Zhu D, Hill M, Stevens W, Wallendszus K, Brenner S, Cheung AK, Liu ZH, Li J, Hooi LS, Liu W, Kadowaki T, Nangaku M, Levin A, Cherney D, Maggioni AP, Pontremoli R, Deo R, Goto S, Rossello X, Tuttle KR, Steubl D, Petrini M, Massey D, Eilbracht J, Brueckmann M, Landray MJ, Baigent C, Haynes R. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2023 Jan 12;388(2):117-127. doi: 10.1056/NEJMoa2204233. Epub 2022 Nov 4. PMID: 36331190; PMCID: PMC7614055.
57. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016 Oct 8;388(10053):1459-1544. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31012-1. Erratum in: *Lancet*. 2017 Jan 7;389(10064):e1. PMID: 27733281; PMCID: PMC5388903.
58. Johansen KL, Chertow GM, Gilbertson DT, Herzog CA, Ishani A, Israni AK, Ku E, Li S, Li S, Liu J, Obrador GT, O'Hare AM, Peng Y, Powe NR, Roetker NS, St Peter WL, Saeed F, Snyder J, Solid C, Weinhandl ED, Winkelmayer WC, Wetmore JB. US Renal Data System 2021 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2022 Apr;79(4 Suppl 1):A8-A12. doi: 10.1053/j.ajkd.2022.02.001. PMID: 35331382; PMCID: PMC8935019.
59. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2000;894:i-xii, 1-253. PMID: 11234459.

60. World Health Organization. Obesity and overweight [Internet]. World Health Organization. 2021. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
61. Campos-Nonato I, Galván-Valencia O, Hernández-Barrera L, Oviedo-Solís C, Barquera S. Prevalencia de obesidad y factores de riesgo asociados en adultos mexicanos: resultados de la Ensanut 2022. Salud Publica Mex. 2023;65(supl 1):S238-S247. <https://doi.org/10.21149/14809>.



## ANEXOS

### A. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS															
IDENTIFICACIÓN				INICIAL				SEGUIMIENTO				EVALUACIÓN DE RESULTADOS			
N°	NSS	SEXO	EDAD	CREATININA MG/DL	TFG ML/MIN/1.73,2	CATEGORÍA DE TFG	CATEGORÍA DE PROTEINURIA	CREATININA MG/DL	TFG ML/MIN/1.73,2	CATEGORÍA DE TFG	CATEGORÍA DE PROTEINURIA	GLUCOSURIA SIGNIFICATIVA	TFG CAMBIO %	TFG CAMBIO ML/MIN/1.73,2	RESPUESTA
1	513937062	1	2	1.4	42	4	2	1	63	2	1	2	150%	21	2

CODIFICACIÓN DE VARIABLES UTILIZADAS EN EL INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS	
	<b><u>CATEGORÍA DE TFG POR CKD EPI 2021</u></b>
<b><u>SEXO</u></b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>G1: <math>\geq 90</math> ml/min/ 1,73 m<sup>2</sup></li> <li>G2: 60-89 ml/min/ 1,73 m<sup>2</sup></li> <li>G3a: 45-59 ml/min/ 1,73 m<sup>2</sup>.</li> <li>G3b: 44-30 ml/min/ 1,73 m<sup>2</sup>.</li> <li>G4: 15-29 ml/min/ 1,73 m<sup>2</sup>.</li> <li>G5: &lt;15 ml/min/ 1,73 m<sup>2</sup>.</li> </ol>
<ol style="list-style-type: none"> <li>Mujer</li> <li>Hombre</li> </ol>	
<b><u>RESPUESTA RENAL</u></b>	<b><u>CATEGORÍA DE PROTEINURIA EN ORINA DE 24 HORAS</u></b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>Progresión</li> <li>No progresión</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Leve: &lt; 150 mg/ 24 horas</li> <li>Moderada: 150-500 mg/24 horas</li> <li>Severa: &gt; 500 mg/24 horas</li> </ol>

## B. CARTA DE NO INCONVENIENTE

 **GOBIERNO DE MÉXICO**  

### CARTA DE NO INCONVENIENTE

AGUASCALIENTES, 18 DE ABRIL DE 2024

OFICIO NO. 010103/250903/137/2024

**DR. CARLOS ARMANDO SÁNCHEZ NAVARRO**  
PRESIDENTE DE CLIS 101  
DELEGACIÓN AGUASCALIENTES

POR ESTE CONDUCTO MANIFIESTO QUE NO TENGO INCONVENIENTE PARA QUE LA DRA. JUDITH NE'EMAN MÁRQUEZ REYES INVESTIGADOR PRINCIPAL ADSCRITO AL HOSPITAL GENERAL DE ZONA NO. 3, REALICE EL PROYECTO CON EL NOMBRE: ANALIZAR LA ASOCIACIÓN ENTRE EL GRADO DE PROTEINURIA INICIAL Y LOS CAMBIOS EN LA TASA DE FILTRACIÓN GLOMERULAR OBSERVADOS CON EL USO DE DAPAGLIFLOZINA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL DIABÉTICA ATENDIDOS EN LA CONSULTA EXTERNA DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL GENERAL DE ZONA N.º 3 EN JESUS MARÍA, AGUASCALIENTES DURANTE EL AÑO 2023, EL CUAL ES UN PROTOCOLO DE TESIS DE LA MÉDICO RESIDENTE DRA. KARINA MONTSERRAT TORRES MARTÍNEZ CON SEDE EN EL HOSPITAL GENERAL DE ZONA NO. 3. EN ESPERA DEL VALIOSO APOYO QUE USTED SIEMPRE BRINDA. LE REITERO LA SEGURIDAD DE MI ATENTA CONSIDERACIÓN.

ATENTAMENTE

  
**DR. JOSÉ GUILLERMO CIRA GONZÁLEZ**  
DIRECTOR DEL HOSPITAL GENERAL DE ZONA NO. 3

### C. CARTA DE EXCEPCIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO



ORGANO DE OPERACIÓN ADMINISTRATIVA DESCONCENTRADA  
ESTATAL AGUASCALIENTES  
DEFATURA DE LOS SERVICIOS DE PRESTACIONES MEDICAS  
COORDINACION DE PLANEACION Y ENLACE INSTITUCIONAL  
HOSPITAL GENERAL DE ZONA NO. 2  
COORDINACION CLINICA DE EDUCACION E  
INVESTIGACION FM SAJ 110

Aguascalientes, Ags. 22 de Abril de 2024

**Dra. Sarahi Estrella Maldonado Paredes**  
**Presidente de Comité Local de Ética en Investigación 1018**  
**OOAD Aguascalientes**  
 Presente

#### SOLICITUD DE EXCEPCION DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Para dar cumplimiento a las disposiciones legales nacionales en materia de investigación en salud, solicito al Comité de Ética en Investigación del Hospital General de Zona N°1 que apruebe la excepción de la carta de consentimiento informado debido a que el protocolo de investigación **"Analizar la asociación entre el grado de proteinuria inicial y los cambios en la tasa de filtración glomerular observados con el uso de dapagliflozina en pacientes con enfermedad renal diabética atendidos en la consulta externa de Medicina Interna del Hospital general de Zona No. 3 en Jesús María, Aguascalientes durante el año 2023"**, es una propuesta de investigación sin riesgo que implica la recolección de los siguientes datos ya contenidos en los expedientes clínicos:

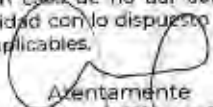
- a) NSS
- b) Edad
- c) Género
- d) Estudios de laboratorio: creatinina sérica, proteínas y depuración de creatinina en orina, examen general de orina

#### MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCION DE DATOS


En apego a las disposiciones legales de protección de datos personales, me comprometo a recopilar solo la información que sea necesaria para la investigación y esté contenida en el expediente clínico y/o base de datos disponible, así como codificarla para imposibilitar la identificación del paciente, resguardarla, mantener la confidencialidad de esta y no hacer mal uso o compartirla con personas ajenas a este protocolo.

La información recabada será utilizada exclusivamente para la realización del **protocolo "Analizar la asociación entre el grado de proteinuria inicial y los cambios en la tasa de filtración glomerular observados con el uso de dapagliflozina en pacientes con enfermedad renal diabética atendidos en la consulta externa de Medicina Interna del Hospital general de Zona No. 3 en Jesús María, Aguascalientes durante el año 2023"**, cuyo propósito es producto comprometido de tesis.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones que procedan de conformidad con lo dispuesto en las disposiciones legales en materia de investigación en salud vigentes y aplicables.

  
**Judith Ne'eman Márquez Reyes**  
 Médico No Familiar (Endocrinología)  
 Investigador Responsable

Av. Piedad 48 las Colinas 100, Fraccionamiento Occidente, Aguascalientes, Jalisco México C. P. 20180.  
 Tel. (52) 474 4304000 Fax: 474 4304000 [www.imss.gob.mx](http://www.imss.gob.mx)



**D. CRONOGRAMA**

ACTIVIDADES	ENE - FEB 2023	MAR - ABR 2023	MAY - JUN 2023	JUL - AGO 2023	SEP - OCT 2023	NOV - DIC 2023	ENE - FEB 2024	MAR - ABR 2024	MY - JUL 2024	AGOSTO 2024
DELIMITACIÓN DEL TEMA	█									
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	█	█								
ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO			█	█	█					
EVALUACIÓN POR COMITÉ CLIEIS 1001						█	█	█		
CORRECCIONES AL PROTOCOLO								█		
RECOLECCIÓN Y CAPTURA DE DATOS									█	
ANÁLISIS DE DATOS									█	
REDACCIÓN DE RESULTADOS									█	
PUBLICACIÓN DE RESULTADOS										█