



UNIVERSIDAD  
CATÓLICA  
DE CUENCA

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**DETECCIÓN TEMPRANA DE LA NEFROPATÍA DIABÉTICA**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE  
MÉDICO**

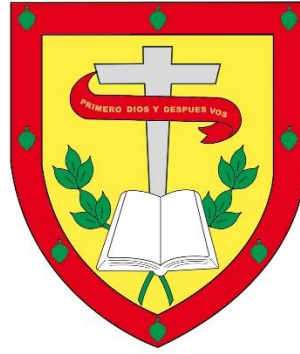
**AUTOR: MIGUEL ANGEL BONILLA LUCERO**

**DIRECTOR: DRA. BEATRIZ PATRICIA QUICHIMBO MIGUITAMA**

**AZOGUES - ECUADOR**

**2021**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**



**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

DETECCIÓN TEMPRANA DE LA NEFROPATÍA DIABÉTICA

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE  
MÉDICO**

**AUTOR: MIGUEL ANGEL BONILLA LUCERO**

**DIRECTOR: DRA. BEATRIZ PATRICIA QUICHIMBO MIGUITAMA**

**AZOGUES - ECUADOR**

**2021**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**

**Declaratoria de Autoría y Responsabilidad**

**Miguel Angel Bonilla Lucero** portador de la cédula de ciudadanía N° **0106363674**. Declaro ser el autor de la obra: “**Detección temprana de la nefropatía diabética**”, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Azogues, **14 de diciembre 2021**

F: .....



**Miguel Angel Bonilla Lucero**

**C.I. 0106363674**

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**  
**SEDE AZOGUES**

Azogues, 29 de noviembre del 2021

**Asunto:** Aprobación Trabajo final de Revisión Bibliográfica

MSc. Ing.

Horacio Gutiérrez O.

**COORDINADOR DEL DEPARTAMENTO DE TITULACIÓN  
DE LA CARRERA DE MEDICINA**

Presente.

De mi consideración:

Reciba un cordial y atento saludo, mediante la presente me permito informar a usted que, luego de las correcciones sugeridas al trabajo de titulación, cuyo título es, DETECCIÓN TEMPRANA DE LA NEFROPATIA DIABETICA, del señor estudiante: BONILLA LUCERO MIGUEL ANGEL, ha sido aprobado.

Particular que pongo a su conocimiento para los fines legales y pertinentes.

Adjunto el Trabajo final de Revisión Bibliográfica del estudiante.

Atentamente.

**"DIOS, PATRIA CULTURA Y DESARROLLO"**



Dra. Beatriz Quichimbo M.

**DOCENTE**

## **DEDICATORIA**

A mi madre Julia María Lucero, sin ella no lo había logrado, su bendición a diaria a lo largo de la vida me protege y me lleva por el camino del bien, a mis hermanos quienes me han apoyado cuando más lo necesitaba. Al resto de mi familia que con su esfuerzo y apoyo incondicional hicieron posible el alcanzar mi meta.

## **AGRADECIMIENTO**

A Dios por haberme permitido culminar mis estudios, a mi tutor de tesis la Dra. Beatriz Quichimbo que con su acertada dirección supo guiarme para la realización del presente estudio, a mi madre, hermanos, abuelitos quienes me apoyaron en todos los momentos de mi carrera profesional.

## **RESUMEN**

**Antecedentes:** La enfermedad renal diabética es una patología crónica no transmisible caracterizada por daño renal, resultado de la lesión progresiva de los glomérulos, la OMS lo considera como problema de salud pública, el diagnóstico precoz de dicha patología conlleva a realizar un tratamiento adecuado para evitar la rápida progresión a enfermedad renal en etapa terminal.

**Objetivo:** Identificar los métodos diagnósticos para la detección temprana de la nefropatía diabética mediante la revisión sistemática de la literatura.

**Método:** El presente estudio se basa en una revisión sistemática en donde se usó el instrumento guía Strobe que permite la evaluación de la calidad metodológica y además minimizar los sesgos y el efecto de confusión, para lo cual se han analizado 12 artículos de diferentes países que han cumplido los criterios de inclusión y exclusión.

**Conclusiones:** se ha podido determinar que entre los nuevos biomarcadores diagnósticos más precisos para determinar precozmente el daño renal en la nefropatía diabética (ND), los de mayor sensibilidad son los niveles séricos de lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos (NGAL) con una sensibilidad del 96%, especificidad de 90%; y otros marcadores con aceptable sensibilidad y especificidad son cysC, NLRP3, Osteopontina sérica, transferrina urinaria y uHSP72.

*Palabras clave:* nefropatía diabética, diagnóstico nefropatía, enfermedad renal terminal

## **ABSTRACT**

**Background:** Diabetic kidney disease is a chronic non-transmissible pathology defined by renal failure, because of gradual damage to the glomeruli. The WHO considers it a public health issue, and its early diagnosis allows appropriate treatment to avoid its rapid evolution to end-stage renal disease.

**Objective:** To identify the diagnostic procedures for an early diagnosis of diabetic nephropathy through a systematic bibliographic review.

**Method:** The current research was based on a systematic review, which used the Strobe guide to evaluate methodological quality and to minimize the biases and confounding effect, for which 12 articles from different countries that fulfilled the inclusion and exclusion criteria were examined.

**Conclusions:** According to the most recent and accurate diagnostic biomarkers for early diagnosis of renal failure in diabetic nephropathy (DN), the most precise are serum levels of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) with a sensitivity of 96%, specificity of 90%; and other markers with reasonable sensitivity and specificity are cysC, NLRP3, serum osteopontin, urinary trans ferrin, and uHSP72.

**Keywords:** diabetic nephropathy, nephropathy diagnosis, end-stage renal disease

## INDICE

INTRODUCCIÓN .....	1
ANTECEDENTES.....	1
CAMPO DE ESTUDIO .....	2
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	2
PREGUNTA DE INVESTIGACION .....	3
JUSTIFICACION .....	3
OBJETIVOS .....	3
Objetivo General .....	3
Objetivos Específicos .....	3
BENEFICIARIOS DIRECTOS E INDIRECTOS .....	3
FUNDAMENTACION TEÓRICO.....	4
Factores de riesgo.....	5
Patogénesis .....	5
Evolución natural .....	7
Diagnostico .....	8
METODOLOGÍA.....	10
DISEÑO .....	10
ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	10
CRITERIOS DE SELECCIÓN .....	10
CRITERIOS DE INCLUSIÓN .....	10
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN .....	10
ORGANIZACIÓN DE LA INFORMACIÓN .....	10
DESARROLLO.....	10
MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DE NEFROPATÍA DIABÉTICA .....	12
DISCUSIÓN.....	19
CONCLUSIONES .....	20
BIBLIOGRAFÍA .....	22
ANEXOS.....	25

## INTRODUCCIÓN

La nefropatía diabética (ND) considerado como trastorno metabólico donde la hiperglicemia y la glucosa intracelular aumentados provocan alteración en las células renales, que conllevan a insuficiencia renal (1).

La Nefropatía se desarrolla en 5 etapas empezando por hiperfiltración, normoalbuminuria, microalbuminuria, macroalbuminuria y por último uremia, según Mogensen descritas en la tabla 1 (1).

En etapas tempranas de la enfermedad renal crónica (ERC) las manifestaciones clínicas son escasas por lo que se sugiere la valoración de los marcadores de daño renal o la disminución de la función renal valorado por filtrado glomerular (FG), sumado a la evaluación clínica (1).

La ND en sus etapas tempranas debe ser diagnosticada mediante pruebas de laboratorio, puesto que en esta etapa la enfermedad no es diagnosticable clínicamente, lo que representa una gran oportunidad para la detección temprana (1).

En cuanto a pruebas de laboratorio para diagnosticar la ND, muchos autores consideran la proteinuria como de mayor importancia, su valor patológico representa daño renal; el término

proteinuria incluye la albuminuria; la tasa normal de excreción de albumina debe ser inferior a 30 mg/día (20 mcg/min); se considera como albuminuria moderadamente aumentada (microalbuminuria) a la excreción entre 30 y 300 mg/día (20 a 200 mcg/min); y una eliminación superior a 300 mg/día (200 mcg/min) representa albuminuria severamente aumentada (macroalbuminuria, enfermedad renal clínica o proteinuria positiva con tira reactiva) (2).

Es importante un diagnóstico temprano de ERC, ya que constituye un problema de gran magnitud para la salud pública de grandes magnitudes en fases terminales y el riesgo de desarrollar patologías cardiovasculares, aumentando el costo económico por parte del estado, además de incrementar el riesgo de hospitalización, reducción en la calidad de vida y muerte.

## ANTECEDENTES

Las personas que padecen ERC en sus primeros estadios suelen ser asintomáticos, lo cual dificulta su diagnóstico, una detección precoz ayudaría a optimizar el manejo o control en etapas tempranas y de esta manera se retrasaría su progresión, se mejora la calidad de vida y se reduce la tasa de mortalidad y, por ende, se reducen los

costos sanitarios. Las principales patologías asociadas a ERC es la Diabetes, Hipertensión arterial (HTA), obesidad y patologías cardiovasculares (3).

Aproximadamente la mitad de pacientes con DM, presentan microalbuminuria, siendo el signo más temprano en la presencia de ND; un tercio de estas personas van a desarrollar ERC, en pacientes con DM1 la proteinuria aparece antes de los 2 a 5 años de duración, la creatinina sérica aumenta después de los 13 a 25 años y la enfermedad renal terminal (ERT) se desarrolla después de 18 a 30 años (26). Todo lo contrario, con DM2, la enfermedad renal diabética (ERD) puede estar presente durante el diagnóstico, la DM es considerada como la principal enfermedad crónica que va a necesitar hemodiálisis y trasplante renal (3).

### **CAMPO DE ESTUDIO**

La presente investigación estima el nivel de evidencia científica sobre la presencia de ERC en pacientes diabéticos, mencionando los determinantes generales y descripción de las características epidemiológicas y el diagnóstico temprano de la nefropatía diabética.

### **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La ERD y la ND considerados principales etiologías de la ERT en los Estados Unidos y en los países desarrollados, así mismo se conoce que la diabetes representa el 30% al 50% de los casos incidentes de ERT en los Estados Unidos (4).

Aproximadamente del 20% al 40% de los pacientes con DM desarrollan ERD, como ya se comentó anteriormente la ERD es un síndrome caracterizado por albuminuria persistente y reducción de la tasa de filtrado glomerular (TFG), acompañado de incremento de la presión arterial que aumenta de la morbilidad y la mortalidad cardiovascular, es necesario mencionar que la microalbuminuria no tratada empeorará gradualmente, alcanzando proteinuria clínica entre 5 a 15 años posteriores (4).

Después del desarrollo de la ND, los pacientes progresaran a una ERT, aumentando las tasas de morbimortalidad, por ello la importancia de conocer de forma temprana su evolución mediante biomarcadores, pues estos se encuentran alterados en la orina de pacientes con ND; durante años se ha utilizado la TFGe como el Gold estándar, no obstante, con el avance de la tecnología se exhibe exámenes que

demuestran indicios tempranos de este padecimiento (4).

### **PREGUNTA DE INVESTIGACION**

Ante esto surgió la interrogante:  
¿Existen formas de detectar tempranamente la nefropatía diabética?

### **JUSTIFICACION**

En esta investigación se pretende determinar los principales exámenes para el diagnóstico precoz de la ND ya que dicha patología constituye un problema de gran magnitud, pues se conoce que la ND junto a la nefropatía hipertensiva representan la causa más común de ERT en países desarrollados y en vías de desarrollo (5).

En todo el mundo aproximadamente el 40% de los pacientes diabéticos desarrollaran la ERD y posteriormente ERC, aunque la ERD puede ser la consecuencia más reconocible de la ERC, muchos pacientes mueren de enfermedades e infecciones cardiovasculares antes de necesitar una terapia de reemplazo renal (5).

Por lo tanto, resulta determinante y de suma importancia la revisión de las pruebas diagnósticas para la detección precoz de la ND, ya que, una identificación temprana y un buen control de factores de riesgo sería fundamental para la reducción de la mortalidad precoz y de sus

complicaciones que afectan a nivel social y económico.

### **OBJETIVOS**

#### **Objetivo General**

Identificar los métodos diagnósticos para la detección temprana de la nefropatía diabética mediante la revisión sistemática de la literatura.

#### **Objetivos Específicos**

- Describir los diferentes métodos diagnósticos de la nefropatía diabética.
- Diferenciar los métodos más sensibles y específicos para el diagnóstico precoz de la nefropatía diabética.

### **BENEFICIARIOS DIRECTOS E INDIRECTOS**

Los beneficiarios directos serán los pacientes diabéticos, ya que, por medio de esta investigación podrán ser diagnosticadas a tiempo de la ND y así evitar su evolución a ERT, de igual manera los beneficiarios indirectos serán todas las personas relacionadas con el área de salud, ya que se contará con una revisión sistemática basado en evidencia científica de alto nivel sobre los métodos diagnósticos para la detección precoz de la ND.

## **FUNDAMENTACION TEÓRICO**

En la ND las manifestaciones clínicas incluyen el incremento de la excreción urinaria de albumina (EUA), hipertensión arterial y la caída de la TFG, que están íntimamente relacionadas con anomalías estructurales renales. Las lesiones glomerulares, vasculares e intersticiales están íntimamente relacionadas con las anomalías funcionales, especialmente cuando se usan modelos de análisis no lineales, tomando en cuenta que la ND es una complicación quiescente de larga duración (6).

Tras la aparición de manifestaciones clínicas, como la microalbuminuria persistente (20 a 200 mcg/min) la lesión estructural se encuentra en un estadio muy avanzado; posterior al desarrollo de la proteinuria clínica se presenta daño renal más caída progresiva del filtrado glomerular asociado con lesiones focales de esclerosis glomerular y daño tubular intersticial que aumenta la morbimortalidad (6).

La evolución natural de la ND incluye hiperfiltración glomerular, albuminuria progresiva, disminución de la TFGe y, en última instancia, ERT. Los cambios metabólicos asociados con la diabetes provocan hipertrofia glomerular, glomeruloesclerosis e inflamación y fibrosis tubulointersticial; a pesar de las terapias actuales, existe un gran riesgo residual de aparición y progresión de la enfermedad renal diabética (7).

Por lo tanto, se necesita con urgencia una innovación para mejorar los resultados en salud de los pacientes con ERD, el logro de este objetivo requerirá la caracterización de nuevos biomarcadores, el diseño de ensayos clínicos que evalúen los puntos finales clínicamente pertinentes y el desarrollo de agentes terapéuticos dirigidos a los mecanismos de enfermedad específicos del riñón (por ejemplo, hiperfiltración glomerular, inflamación y fibrosis) (7).

**Tabla 1. Estadios evolutivos de la nefropatía diabética**

Estadio	Características	Estimado de Filtrado Glomerular	Albuminuria	Presión Arterial
<b>Estadio 1</b> Presente al momento del diagnóstico de DM	Hiperfiltración glomerular	Incrementada en DM 1 y 2	Puede estar presente en forma episódica y reversible con control glucémico	DM1: normal DM2: normal o incrementada
<b>Estadio 2</b> Primeros 5 años	Engrosamiento de la membrana basal y expansión del mesangio	Normal	Puede estar presente en forma episódica y reversible con control glucémico	DM1: normal DM2: normal o incrementada
<b>Estadio 3</b> 6 a 15 años	Microalbuminuria	Normal o disminuido en relación a su basal	30 a 300 mg/día	DM1: incrementada DM2: normal o incrementada
<b>Estadio 4</b> 15 a 25 años	Macroalbuminuria	Normal o disminuido y en descenso progresivo	> 300 mg/día	Hipertensión
<b>Estadio 5</b> 25 a 30 años	Insuficiencia renal terminal	0 a 10 ml/min	Disminuyendo	Hipertensión

Tomado de la Sociedad española de nefrología.

### Factores de riesgo

Los factores de riesgo de la ND pueden clasificarse conceptualmente como factores no modificables (edad, sexo, raza/etnia y antecedentes familiares), factores modificables (hiperglucemia e insuficiencia renal aguda) y factores de progresión (factores dietéticos, HTA y obesidad) (8).

Los factores de riesgo establecidos más importantes son la hiperglucemia y la hipertensión; la hiperglucemia no controlada resulta en una alteración de la filtración glomerular e hipertrofia del glomérulo, favoreciendo la aparición de albuminuria; una hemoglobina glicosilada (HGA1c) por encima de 7,3 % aumenta el riesgo de microalbuminuria, favoreciendo la

progresión a ERC, por lo que un estricto control glicémico, con HGA1c media de 6,5% es fundamental en el mantenimiento de la función renal (8).

### Patogénesis

La ND es una enfermedad compleja y heterogénea con numerosas vías etiológicas superpuestas; la hiperglucemia da como resultado la generación de productos finales de glicación avanzada (AGE) y especies reactivas de oxígeno, estos productos activan la señalización intercelular para la expresión génica proinflamatoria y profibrótica con la producción de una serie de mediadores para la lesión celular (8).

Las alteraciones de la hemodinámica glomerular, la inflamación y la fibrosis son los principales mecanismos del daño renal; aunque su contribución relativa probablemente varía entre individuos y durante el curso de la evolución natural de la ND (7), (8).

**Hemodinámica glomerular:** el medio diabético activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) y muchos otros mediadores, lo que desencadena la hipertrofia renal, además se produce aumento de la fracción de filtración (FF) y flujo plasmático renal (FPR), que en conjunto dan como resultado la elevación anormal de la TFG (8).

Aunque el aumento de la FPR y la FF se debe en parte a un aumento del tamaño del riñón, es predominantemente el resultado de una reducción desproporcionada de la resistencia arteriolar aferente frente a la eferente; este desequilibrio de tono aumenta la presión intraglomerular, lo que con el tiempo desencadena una respuesta esclerótica en la ERD (8).

**Hiperfiltración glomerular:** puede ser definida en el nivel de la única nefrona, donde la relación entre la TFGe y FF se eleva ya sea debido a la hemodinámica glomerular alterada o daño glomerular con hipertrofia de nefronas remanentes;

la prevalencia de la hiperfiltración glomerular depende en parte de la duración de la diabetes, la normalización de la hiperfiltración renal completa puede ralentizar la tasa de progresión de la ERC; por lo que se consideran a los fármacos antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA) e inhibidores de la enzima angiotensina convertasa (IECA) mitigan la enfermedad renal (8).

**El estrés oxidativo e inflamación:** están estrechamente entrelazados, creando un círculo vicioso en el que un proceso engendra al otro; la hiperglucemia, así como la resistencia a la insulina y la dislipidemia, provocan un aumento de la formación de compuestos de glicación avanzada (AGE), que, al unirse a los receptores AGE (RAGE) ubicados en múltiples tipos de células en el riñón, induce la producción de numerosas citocinas a través de la activación de NF-kappaB que es un factor de transcripción nuclear (9).

La acumulación de matriz y la hipertrofia de las células mesangiales es característico en la glomerulosclerosis diabética, están mediadas por el sistema del factor de crecimiento transformante beta (TGF-beta), activada por un entorno hiperglucémico y la angiotensina II (9).

La ND se acompaña de infiltración glomerular e intersticial de macrófagos,

cuya magnitud se correlaciona con un empeoramiento de la enfermedad; los macrófagos pueden activarse por estrés hiperglucémico, angiotensina II, lipoproteínas de baja densidad oxidadas y AGE, el resultado es un incremento del estrés oxidativo y la producción de varias citocinas nocivas (9).

### **Fibrosis intersticial y atrofia tubular:**

a medida que avanza la ND, existe una relación clara entre la fibrosis intersticial/atrofia tubular (IFTA) con la disminución de la TFG. Un aumento de TGF-beta con la consiguiente conversión de pericitos en miofibroblastos, infiltración de macrófagos y un exceso de depósito de colágeno y fibronectina. Estos cambios estructurales provocan una hiperfiltración glomerular, aumento de la proteinuria y reducción de la TFG (10).

### **Evolución natural**

La ND suele presentarse con la tríada clínica: hipertensión, albuminuria y, finalmente, insuficiencia renal; la ND puede dividirse en 5 etapas de deterioro renal y los síntomas suelen aparecer sólo en la fase 4; si no se trata, puede desembocar en la fase 5, la ERT (10).

Etapa 1: En donde hay una asociación e incremento de la TFG y presión glomerular capilar; se considera que la hiperfiltración aparece como resultado

de la hipertrofia renal, en esta etapa no se encuentran lesiones histológicas (10).

Etapa 2: se presenta entre los 2 a 5 años de padecer diabetes, no hay evidencia manifiesta de disfunción renal; el FG suele ser normal y no hay signos de albuminuria, sin embargo, esta fase se asocia a cambios estructurales significativos que incluyen aumento del grosor de la membrana basal y expansión mesangial (11).

Fase 3: en esta fase suele ser evidente entre 5 y 20 años; la excreción de albúmina en la orina aumenta hasta el rango de 30 y 300 mg/día y se suma hipertensión arterial e incremento del nivel de la hemoglobina glicosilada, posteriormente se presenta una disminución del FG, albuminuria, anemia y dislipidemia (11).

Estadio 4: Se caracteriza por una nefropatía manifiesta; este estadio es altamente predictivo de la evolución posterior hacia la insuficiencia renal, si no se trata; durante esta fase, la tasa de albúmina es superior a 300 mg/día, más de dos tercios de los pacientes con DM presentan hipertensión arterial (11).

Estadio 5: El último estadio se caracteriza por la uremia y la ERT, que puede darse hasta en el 40% de los pacientes con DM, requiere un

tratamiento de sustitución de la función renal (11), (12).

### **Diagnostico**

La enfermedad renal diabética es típicamente un diagnóstico clínico (o presunto) y se basa en la presencia de albuminuria o TFG reducida; rara vez se practica biopsia renal para confirmar el diagnóstico, más bien, la biopsia se usa cuando se sospecha un diagnóstico alternativo (12). El diagnóstico debe hacerse si se cumple lo siguiente:

**Microalbuminuria:** Dado que el aumento de la EUA es la característica más común de la ND, su medición es fundamental; se considera microalbuminuria la excreción de albumina entre 30 y 300 mg/día; según la Asociación Americana de Diabetes (ADA), la albúmina urinaria debe medirse por lo menos una vez al año en pacientes con duración de la diabetes Tipo 1  $\geq 5$  años y en todos los pacientes con DM2; la EUA no debe medirse en pacientes con infecciones febriles, posterior a ejercicio físico, la glicemia y tensión arterial deben controlarse antes de ser evaluados. Sin embargo, pocos pacientes con  $< 30$  mg/día de albuminuria, presentan hallazgos compatibles con ND (12).

La EUA debe evaluarse midiendo la relación albúmina/creatinina urinaria en

muestra de orina puntual, ya que es tan precisa pero más conveniente que la medición de la EUA en una colecta de orina de 24h; la EUA varía con el tiempo y, por lo tanto, 2 o más muestras de orina recolectadas en un período de 3-6 meses debe reportar un incremento de la excreción de albúmina antes de hacer un diagnóstico de nefropatía; también es fundamental la medición de los valores séricos de urea y creatinina (13).

**Tasa de Filtrado Glomerular (TFG) disminuida persistente:** La TFG disminuida se define como una TFG  $< 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> utilizando una fórmula a base de creatinina; las anomalías transitorias que pueden ser causadas por una variedad de trastornos no relacionados son comunes y es necesario verificar si estas anomalías han estado presentes durante al menos 3 meses (13).

La ecuación del estudio Modified Diet in Renal Disease (MDRD) subestima la TFG, especialmente en pacientes con TFG  $> 90$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>; la ecuación de Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD- EPI) parece ser más específico que la ecuación MDRD para estimar la TFG (14).

**Diabetes de larga duración:** En pacientes con DM1, cinco años es una duración suficientemente larga; por el

contrario, los pacientes con DM2 suelen ser asintomáticos por lo que pueden tener ND durante el diagnóstico, se considera que los pacientes con DM2 han padecido el trastorno el tiempo suficiente para desarrollar una enfermedad renal (14).

### **Elementos a tomar cuenta para el diagnóstico precoz ND**

- En las etapas tempranas de la ND la microalbuminuria puede ser la primera manifestación (14).

-El 40% de los pacientes presentan aumento del tamaño renal en el momento del diagnóstico; el incremento de tamaño es aproximadamente el 20% tomando en cuenta el tamaño renal normal para su edad y se puede detectar mediante ecografía renal (14).

-La hiperfiltración glomerular mayor de 120 ml/min/1,73m<sup>2</sup>; el incremento del tamaño renal, es un prerrequisito para que se manifieste la hiperfiltración, sin embargo, algunos pacientes presentan riñones aumentados de tamaño sin presencia de hiperfiltración (15).

-La modificación de la bomba de sodio en diabéticos que posteriormente desarrollarán ND, se puede detectar cuantificando el cotransporte Na/Li; que indica incremento en el ingreso de sodio a la célula, favoreciendo el desarrollo de HTA (15).

### **Consideraciones para el diagnóstico ND**

Un aumento repentino y sostenido de la albuminuria de más de 5 a 10 veces que ocurre durante un período de menos de uno a dos años y una caída rápida de la TFG mayor de 5 ml/min/1,73m<sup>2</sup> por año son atípicos en el riñón diabético, por lo tanto, debe levantar sospechas de una etiología alternativa (15).

La albuminuria severamente elevada antes de cinco años de duración de la DM1 es rara, la proteinuria en rango nefrótico es atípica en la DM2 de menos de 10 a 15 años de duración (15).

La hematuria microscópica es común en pacientes con ND y se identifica con mayor frecuencia en pacientes con albuminuria grave (relación albúmina/creatinina >1000 mg/g) y TFGe baja. Sin embargo, los cilindros de glóbulos rojos o los glóbulos rojos dismórficos son poco frecuentes y deberían plantear la posibilidad de una glomerulonefritis (16).

En pacientes diabéticos con albuminuria grave o TFGe disminuida, por lo general se debe realizar una biopsia renal si se sospecha una enfermedad renal no diabética. En los Estados Unidos, en la mayoría de las biopsias renales realizadas en personas diabéticas se

encuentran en etapas finales de la enfermedad, en la donde la TFGe es de 20 a 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y la albuminuria es de 3000 a 5000 mg/g (16).

## **METODOLOGÍA**

### **DISEÑO**

Se realizó una revisión sistemática de artículos científicos e investigaciones en relación al diagnóstico precoz de la nefropatía diabética.

Para la búsqueda de artículos bibliográficos se usaron las palabras claves: nefropatía diabética, diagnóstico nefropatía, enfermedad renal terminal.

### **ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA**

Se buscaron revisiones sistemáticas y artículos originales en idioma español, o inglés, en las siguientes fuentes: Cochrane, Scopus, PubMed, UpToDate, SciELO, Elsevier, Latindex, en bases de datos como: BIOBASE, OPEN JOURNAL, EMBASE, REDALYC, FLUIDEX, considerándose referencias bibliográficas de los últimos 5 años.

### **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

#### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

-Se utilizaron investigaciones metodológicas que cumplieron con los criterios de calidad científica, como originalidad, validez, relevancia sobre el tema nefropatía diabética.

-Revisiones sistemáticas y artículos científicos relacionados al tema, en

idioma inglés o español y que sean realizados en los últimos 5 años.

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Revisiones sistemáticas, artículos científicos y literatura gris que no cumplieron con los criterios de calidad científica; de igual manera; que no fueron realizados en los últimos 5 años.

### **ORGANIZACIÓN DE LA INFORMACIÓN**

La información obtenida de artículos científicos se ordenó en una base de datos, se utilizaron los siguientes criterios para organizar la información: aquellos que fueron más relevantes para el objetivo de estudio, contenido científico, contenido actualizado, nivel de especialización, autenticidad, se eliminaron aquellos que no cumplieron con criterios de inclusión y los aceptados se organizaron en el base de datos. A continuación, se procedió a analizar el documento completo, con mayor énfasis en el resumen, objetivos, metodología y conclusiones. Posteriormente se organizó de manera sistemática, toda la documentación.

## **DESARROLLO**

### **Evaluación de la calidad metodológica**

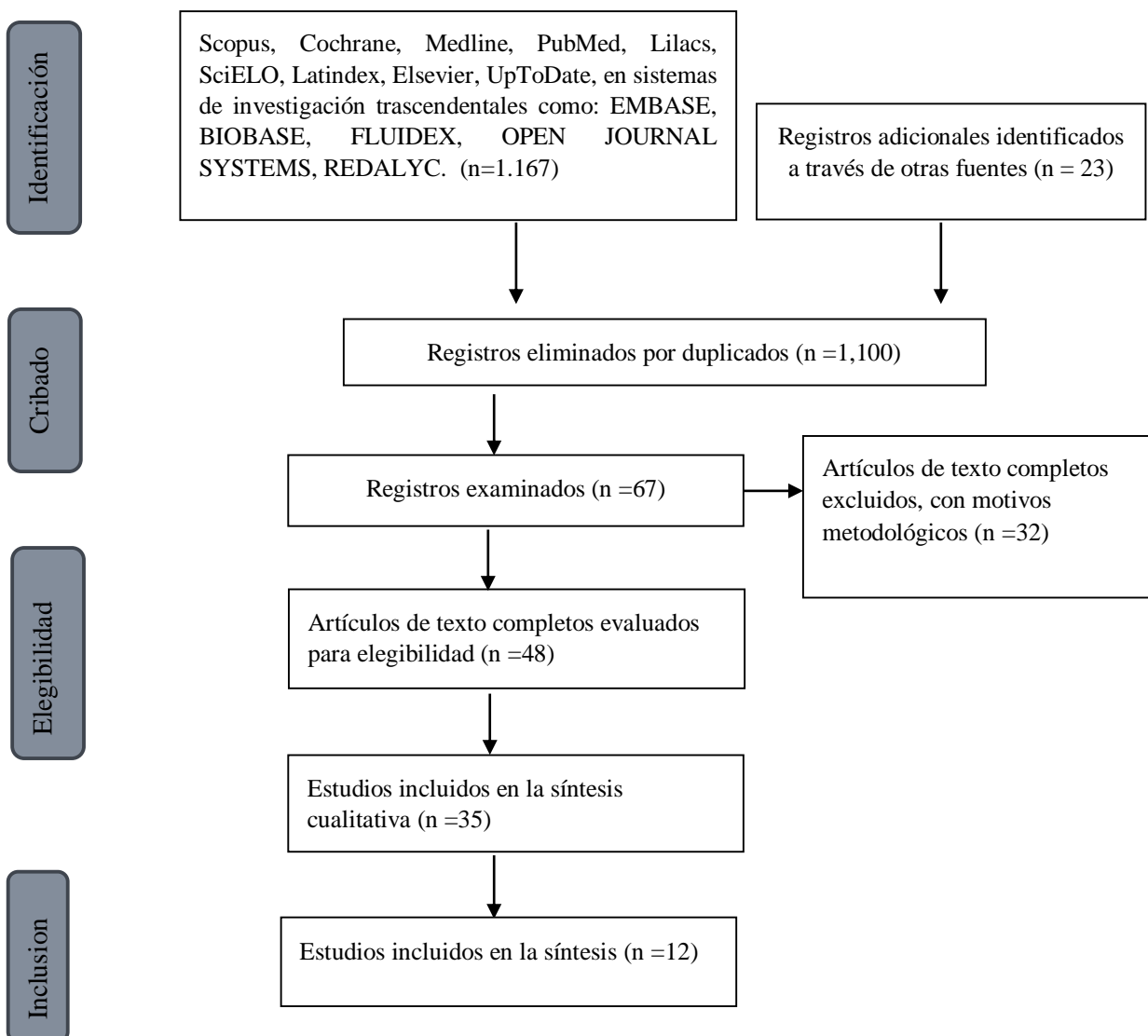
Para la evaluación de la calidad metodológica se usó el instrumento guía Strobe con los siguientes Ítems: 1. Se mencionan los criterios de selección, así

como los métodos de selección y las fuentes; 2. Los criterios de selección son adecuadas para responder a la pregunta o al objetivo del estudio; 3. La población estudiada, definida por los criterios de selección, presenta un espectro adecuado de la población de interés; 4. Se usaron los valores de sensibilidad y especificidad, así como valor de p e IC de 95%; 5. Se ha informado el número de personas potencialmente elegibles 6. Se determinó el análisis estadístico desde el principio del estudio; 7. Son adecuadas y específicas las pruebas estadísticas utilizadas; 8. Pérdidas de participantes, datos perdidos o similares manejados correctamente; 9; descritas en la figura 1.

Los principales elementos de posible se han tenido en cuenta en el diseño y en el análisis. Valoración: MB: Muy Bueno; B: Bueno; R: Regular; NI: No Informa.

Ningún estudio incluido se descartó por limitaciones en su validez interna 11 de los estudios obtuvo una alta calidad metodológica y bajo riesgo de sesgo mientras que 2 obtuvieron una calidad buena (anexo 1).

**FIGURA 1. DIAGRAMA PRISMA DEL PROCESO DE SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS.**



**Realizado por:** Miguel Ángel Bonilla Lucero

### MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DE NEFROPATÍA DIABÉTICA

La ND se asocia con el aumento de la mortalidad y morbilidad en diabéticos, la evaluación de la microalbuminuria es el método más comúnmente utilizado para detectar signos tempranos de ND, no obstante, en casos crónicos, la función renal se correlaciona mejor con el grado

de lesión tubulointersticial que con lesiones glomerulares, lo que sugiere que se deben buscar biomarcadores tubulares para identificar pacientes con ND (16). Por ello el interés de esta investigación de recopilar estudios con evidencia de otros biomarcadores que puedan

proporcionar un diagnóstico precoz de ND.

Zhang y cols. (17), realizaron un estudio en pacientes diabéticos utilizando 11 metabolitos diferenciales como el ácido hexadecanoico, ácido linolelaídico, ácido linoleico, trans-4-hidroxi-L-prolina, ácido 6-aminocaproico, L-dihidroorótico, la 6-metilmercaptapurina, la piperidina, el ácido azoxistrobina, Lysopc y el cuminaldehído mencionados como posibles biomarcadores para la identificación temprana de la ERD, se ha demostrado que existe la posibilidad de mejorar significativamente la predicción de la ERD utilizando tres biomarcadores en combinación; los ácidos grasos sin lípidos como el hexadecanoico (AUC 0,8; IC del 95% 0,66 – 0,93), linolelaídico (AUC 0,84; IC del 95% 0,72 – 0,95), y el ácido linoleico (AUC 0,81; IC del 95% 0,68 – 0,94) exhibieron una excelente capacidad de predicción para ERD.

En China Wu y cols. (18), realizaron un estudio en grupos control y pacientes con ND, al momento de su diagnóstico encontraron asociación estadísticamente significativa entre la ND y niveles de Lipocalina asociada con gelatinasa de neutrófilo (NGAL) superiores a 20ng/ml ( $p= 0,014$ ; IC 95%= 1,13-1,46), pues la

medición de NGAL en orina obtenidas después de 12 horas de ayuno nocturno, alcanzó un AUC de 0,894 como factor pronóstico de ND.

La misma proteína NGAL y proteína traza  $\beta$  ( $\beta$ TP) fueron encontradas como marcadores diagnósticos de ND en la investigación de Motawi y cols. (19), puesto que los niveles séricos de estas se elevaron significativamente en los pacientes con diabetes; los investigadores demostraron que el mejor valor de corte de NGAL para la detección precoz de la ND es de 77,72ng/ml con los siguientes valores  $p<0,013$ ; IC del 95%, 0,907-1,000; y el mejor valor de corte de la  $\beta$ TP sérica es de 0,6665 ng/ml con  $p<0,002$ ; IC del 95%, 0,591-0,872.

Mehmood y cols. (20), en Pakistán realizaron un estudio donde se determinó que los niveles urinarios de Proteína de unión a vitamina D (VDBP) se encontraron disminuidos por debajo de < 20 ng/ml en los pacientes con diabetes y un posible daño renal, la diferencia fue estadísticamente significativa con un valor  $p=0,003$  y un IC del 95% de 0,21-0,83, por ello los resultados de esta investigación sugieren que es probable que el nivel de proteína de unión a vitamina D en orina se convierta en un

biomarcador útil para la detección temprana y tratamiento de ND.

Vijay y cols. (21), en su estudio realizado en la India vuelven a tomar los niveles de la proteína NGAL superiores a 20ng/ml como un biomarcador útil para la detección de ND, pues se asoció a la presentación de esta patología con un valor de  $p < 0,023$ ; IC del 95%=0,23 - 0,27; demostró que la NGAL en orina tiene una sensibilidad del 82,5% y una especificidad del 72% para identificar la ND temprana con un valor de corte de 146,28 ng/ml.

En Brasil, Elsheikh y cols. (22), tomaron en cuenta los niveles de Zinc Alpha 2-glycoprotein (ZAG) superiores a 3–100 ng/ml en suero y orina como marcadores de daño renal en diabéticos en comparación con los sujetos control, encontrando una relación estadística entre esta proteína y ND  $p < 0,001$ ; IC del 95%, 02, 34 – 3,1 lo que lo convierte en un biomarcador para el análisis específico y preciso de la ND.

La investigación de Chen en China (23), en su análisis de regresión escalonada mostró que los niveles de cysC y  $\beta$ 2-MG se asociaron con DN temprano. El AUC fue 0,874 para cysC y 0,792 para  $\beta$ 2-MG. Se logró una alta sensibilidad del 91,67% en el umbral cysC de 0,91 mg / L con una especificidad moderada del 76,47% y

una sensibilidad del 80,00% para el umbral de  $\beta$ 2-MG de 1,86 mg / L con una especificidad del 67,65%.

Así mismo El-Horany y cols. 2017 Egipto (24), en su estudio evaluaron la expresión génica relativa del inflammasoma del dominio de unión a nucleótidos de los receptores tipo Nod y del dominio pirina-3 de repetición rico en leucina (NLRP3) y el valor de la proteína de choque térmico urinario 72 (uHSP72) para la detección temprana de ND en pacientes diabéticos tipo 2 con diferentes grados de ND; el análisis de regresión lineal múltiple utilizando el cociente albúmina/creatinina urinaria como variable dependiente confirmó que la expresión relativa de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de uHSP72 y NLRP3 son los predictores independientes de DN (IC 95%= 0,432 – 4,90 y 0,448 – 6,68 respectivamente). Los análisis de las características operativas del receptor revelaron que tanto la expresión relativa del ARNm de NLRP3 como los niveles de uHSP72 eran biomarcadores útiles que discriminaban a los pacientes con ND de los pacientes con DM 2.

Para Al-Rubeaan y cols. 2017 (25), la transferrina urinaria, la proteína de unión al retinol urinaria (RBP) y la osteopontina sérica, tuvieron el mejor

valor diagnóstico en pacientes DM 2 en diferentes estadios de la ND. Se necesitan más estudios prospectivos longitudinales para evaluar el poder predictivo de esos marcadores para detectar la ND antes de que ocurra cualquier daño estructural.

Mientras que para Sueud y cols. 2019 (26), los niveles de NGAL aumentaron significativamente en los grupos de microalbuminuria y macroalbuminuria en similitud con el grupo de control y normoalbuminuria; NGAL también se correlacionó positivamente con la albúmina urinaria y la relación albúmina/creatinina (ACR), sin embargo hay una correlación negativamente con el índice de masa corporal y la edad de los pacientes, los mejores valores de corte para discriminar ND y diabéticos sin grupos de nefropatía fueron  $> 21,4$  ng/ml para NGAL (sensibilidad 94,67%, especificidad del 26,67%),  $\leq 0,34$  pg/ml para IL-18 (72% de sensibilidad, 53,33%

de especificidad) y  $>29,8$  mg/g para ACR (80% de sensibilidad, 100% de especificidad).

Para Kostovska y cols. (27). Se encontró NGAL presente en el 100% de los pacientes con DM2 y macroalbuminuria, en el 88% con microalbuminuria, así como en el 82% de los pacientes con DM2 y normoalbuminuria; solo el 10% de los sujetos sanos tuvo niveles elevados de nefrina urinaria. La concentración de nefrina urinaria aumentó significativamente en todos los grupos de sujetos con DM2 comparado con el grupo de control dando un valor de  $p < 0,05$ . La nefrinuria tuvo una correlación estadísticamente negativa con la TFGe ( $r = -0,54$ ). El análisis ROC mostró que la nefrina tiene una probabilidad total prevista del 96% en pacientes con ND. Por tanto, los valores patológicos de la nefrina urinaria son 255 ng/ml.

## MÉTODOS MÁS SENSIBLES Y ESPECÍFICOS PARA EL DIAGNÓSTICO PRECOZ DE LA NEFROPATÍA DIABÉTICA

**Tabla 1. Validez y valores de asociación de los métodos para el diagnóstico de la nefropatía diabética**

Autor/año	Título	Tamaño de muestra	Variable de estudio	VP sensibilidad	VN especificidad	AUC	P	IC 95%	Hallazgos principales
Wu J. y cols. / 2017	Los niveles de RBP y NGAL en orina se asocian a la nefropatía en pacientes con diabetes tipo 2	293 con DM 50 Control	NGAL	96 %	90%	0,89	0,014	1,13 – 1,46	Los resultados indican que los niveles urinarios de NGAL pueden estar asociados independientemente con la albuminuria en la DN y pueden servir como nuevo biomarcador para la identificación de DN.
Motawi T. y cols. / 2018	Posibles biomarcadores séricos para la detección precoz de la nefropatía diabética	50 con DM 25 Control	NGAL  βTP.	96 %  84 %	80%  56%	0,95  0,73	0,013  0,002	0,90 – 1,00  0,59 – 0,87	En suero NGAL y βTP como marcadores tubulares y glomerulares respectivamente, junto con el suero miR-130b pueden ser biomarcadores independientes y fiables para la detección precoz de ND en pacientes con DM2.
Mehmood H. y cols. / 2019	Comparación de la proteína de unión a vitamina D urinaria con la relación albúmina-creatinina en la diabetes mellitus tipo 2 como una herramienta de detección precoz de la nefropatía diabética.	50 con DM 25 Control	VDBP				0,003	0,21 – 0,83	Los resultados sugieren que es probable que el nivel de proteína de unión a vitamina D en orina se convierta en un biomarcador útil para la detección temprana y el tratamiento de la nefropatía diabética.
Vijay S. y cols. / 2018	Utilidad de los biomarcadores urinarios como herramienta	126 con Dm 30 Control	NGAL	82,5 %	72%		< 0,023	0,23 – 0,27	Los niveles urinarios de NGAL aumentaron en pacientes diabéticos tipo 2 con nefropatía diabética

	diagnóstica de la nefropatía diabética temprana en pacientes con diabetes mellitus tipo 2								temprana en comparación con pacientes sin nefropatía
Elsheikh M. y cols. / 2019	La glicoproteína alfa 2 de zinc como biomarcador temprano de la nefropatía diabética en pacientes con diabetes mellitus tipo 2	66 con DM 22 Control	ZAG urinario  ZAG Suero	95,6 %  91.4%	95%  88,9	0,99  0,99	<0,001  <0,001	02,34 – 3,1	La ZAG en orina y suero podría ser útil como biomarcadores tempranos para la detección de ND en pacientes con DM2, detectable antes que la microalbuminuria
Chen H. y col / 2017	Implicación clínica de la cistatina C y la β2-microglobulina en la detección temprana de la nefropatía diabética	98 con DM 102 Control	cysC  β2-MG	91,67%  80%	76,47%  67,65%	0,874  0,792			El análisis de regresión escalonada mostró que los niveles de cysC y β2-MG se asociaron con DN temprano
El-Horay y cols. / 2017	Expresión de NLRP3 y HSP72 en orina en relación con biomarcadores de inflamación y estrés oxidativo en pacientes con nefropatía diabética	45 con DM 15 Control	NLRP3  uHSP72	93%  90%	87%  87	0,957  0,983	<0,001  <0,001	0,448 – 6,68  0,432 – 4,90	La uHSP72 puede considerarse como un nuevo biomarcador para la detección temprana de la ND. Además, el NLRP3 está involucrado en el desarrollo y progresión de la ND.
Al-Rubeaan y cols. /2017	Evaluación del valor diagnóstico de diferentes biomarcadores en relación con diversos estadios de la nefropatía diabética en	267 con DM 200 Control	Transferrina urinaria  Osteopontina sérica  RBP	93%  100%  75%	92%  0,80%  93%	0,97  0,93  0,87			La transferrina urinaria, RBP y la osteopontina sérica, tuvieron el mejor valor diagnóstico en pacientes diabéticos tipo 2 en diferentes estadios de la nefropatía diabética

	pacientes diabéticos de tipo 2								
Sued T. y cols. / 2019	Evaluación de los niveles urinarios de IL-18, NGAL y ratio albúmina creatinina en pacientes con nefropatía diabética	90 con DM 90 Control	NGAL  IL-18  ACR	94,67%  72%  80%	26,67%  53,3%  100%	0.543  0.595  0,900	> 0,05  > 0,05  > 0,05		El análisis ROC mostró que la NGAL tiene una probabilidad total prevista del 96% en pacientes con ND.
Kostovska y cols. / 2020	La nefrina urinaria es un marcador más temprano, sensible y específico de la nefropatía diabética que la microalbuminuria	90 con DM 30 Control	Nefrina en orina				> 0,05		La concentración de nefrina urinaria aumentó significativamente en todos los grupos de sujetos con DM2 en comparación con el grupo de control
Zhang H. y cols. / 2020	Identificación de potenciales biomarcadores metabólicos séricos de la enfermedad renal diabética: Un Estudio Metabólico Ampliamente Dirigido	24 con DM 20 Control	11 metabolitos séricos (linolelaídico)			>0.84	0,001	0,72 – 0,95	Los ácidos grasos sin lípidos como el hexadecanoico, linolelaídico y el ácido linoleico aumentaron entre el grupo ERD, además, exhibieron una excelente capacidad de predicción para ERD. La combinación de ácido linolelaídico, ácido L-dihidroorótico y ácido azoxistrobina representó especialmente un indicador potencial del progreso de la diabetes.
Mora-Gutierrez y cols. / 2017	La resonancia magnética de giro arterial es capaz de detectar cambios hemodinámicos tempranos en la nefropatía diabética	45 con DM 46 Control	RBF				0,002	1,25 – 2,43	La RBF es capaz de cuantificar el deterioro de la perfusión renal precoz en la DM (reducción del 28%), así como los cambios según los diferentes estadios de la ERC de la ND.

Realizado por: Miguel Ángel Bonilla Lucero

## DISCUSIÓN

En este estudio se han analizado 12 artículos de diferentes países que han cumplido los criterios de selección, sobre los métodos para el diagnóstico temprano de ND, pudiendo conocerse que en muchos países se siguen utilizando los métodos tradicionales de detección como la TFGe que tiene buenos resultados pero es más sensible cuando ya se ha establecido el daño, no obstante varios autores se han dedicado a estudiar biomarcadores que indiquen de forma temprana si los pacientes diabéticos presenta algún daño renal.

En esta revisión en gran parte de los estudios se encontró una alta asociación estadística entre los valores de NGAL con la presencia de ND, así mismo, en la investigación de Kaul y cols. (28), se han encontrado resultados similares donde la lesión tubular puede preceder a la lesión glomerular en individuos diabéticos y la NGAL se puede utilizar como biomarcador para diagnosticar la ND incluso antes de la nefropatía incipiente, tanto sNGAL como uNGAL pueden predecir la albuminuria y utilizarse como una herramienta no invasiva para el diagnóstico, la estadificación y progreso de la ND.

Continuando con estudios donde se haya establecido a la NGAL como un marcador sensible para detectar ND se menciona la investigación de Papadopoulou y cols. (29) donde la NGAL se correlacionó positivamente la ND, es decir puede proponerse como un biomarcador de disfunción renal temprana incluso en pacientes con DM1 no albuminúricos ya que se asoció fuertemente con la reducción de la función renal y el incremento de la tensión arterial sistólica incluso en el rango prehipertensivo en personas con DM 1 en un amplio rango de edad.

Las investigaciones incluidas dejan ver que para el diagnóstico y la monitorización mayoritariamente se utiliza la relación entre albúmina/creatinina en orina, la TFGe y la presión arterial; estos resultados pueden compararse con lo publicado por Persson y cols. (30), quienes describen que, en la ND clásica, el primer signo clínico es microalbuminuria; la microalbuminuria no tratada empeorará gradualmente, alcanzando proteinuria clínica durante 5 a 15 años. Luego, la TFG comienza a disminuir y, posteriormente la ERT por ello se recomienda la monitorización anual de la relación entre albúmina y creatinina en

orina, la TFGe y la presión arterial. No obstante, se han investigado varios biomarcadores o perfiles de biomarcadores nuevos para mejorar la precisión del pronóstico y el diagnóstico, pero aún no se ha implementado ninguno en la atención clínica habitual, al igual que en esta revisión se va evidenciar que, aunque los estudios encuentren gran sensibilidad en varios biomarcadores nuevos los métodos tradicionales son los que usan en la cotidianidad.

Mora-Gutiérrez y cols. (31), demuestran que la resonancia magnética con etiquetado del espín arterial es capaz de cuantificar el deterioro de la perfusión renal precoz diabéticos, así como los cambios según los diferentes estadios de la ERC de la ND.

Según Colhoun y cols. en la actualidad hay pocos biomarcadores validados que se haya demostrado claramente que aumentan sustancialmente la predicción de la ERD más allá de los predictores conocidos como ACR y TFGe, a pesar de la considerable inversión en investigación de biomarcadores de ERD en los últimos años; pero el progreso se ha visto obstaculizado por el pequeño tamaño de las muestras, los enfoques de análisis de datos inadecuados y la falta de muestras para la replicación (32).

Los resultados encontrados por Terán y cols. (33), se pueden comparar con los encontrados en esta revisión donde se dejan ver que entre los nuevos biomarcadores como Cistatina C, KIM-1 (glicoproteína transmembrana), NAG (N-acetil-beta-D-glucosaminidasa) urinario, IL-18 (interleucina-18) y NGAL, corresponden a marcadores con resultados muy aceptables, no obstante, todavía se necesitan más estudios con poblaciones grandes para respaldar la utilidad clínica.

Sin embargo, para lograr estos objetivos todavía hay que afrontar una serie de retos y el más urgente es trasladar los datos y observaciones preclínicas a la aplicación clínica. No obstante, es importante mencionar que los nuevos marcadores, a menudo no son utilizados en la práctica clínica por el alto coste que implica eso para los sistemas de salud, sobre todo públicos y la falta de experticia del personal encargado del diagnóstico

## **CONCLUSIONES**

Los estudios analizados dejan ver que alrededor del mundo se han ejecutado varios estudios con el fin de conocer otros biomarcadores diagnósticos más precisos para determinar precozmente el daño renal (ND) en los pacientes con diabetes, entre los más estudiados y con

buenos resultados se encuentran los niveles séricos de NGAL. Sin embargo, en la práctica clínica se siguen utilizando los clásicos métodos de diagnósticos como la albuminuria y la TFG disminuido, debido a que son baratos y de fácil valoración comparado con los nuevos biomarcadores que son de costo elevado para el sistema de salud y se necesita un personal instruido en la valoración de tales marcadores de daño renal.

La determinación de NGAL presenta una sensibilidad y especificidad superiores a otros marcadores, así mismo tuvo una asociación estadística fuerte en varios estudios que la relacionaron a pacientes con ND.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1 Gomes Amorim R, da Silva Guedes G, Lima Vasconcelos M, de Farias Santos C. Kidney Disease in Diabetes Mellitus: Cross-Linking between Hyperglycemia, Redox Imbalance and Inflammation. *Arq. Bras. Cardiol.* 2019; 112(5).
- 2 Bakris G. UpToDate. [Online]; 2021. . Acceso 1 de Noviembre de 2021. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/moderately-increased-albuminuria-microalbuminuria-in-type-2-diabetes-mellitus?search=microalbuminuria&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H24](https://www.uptodate.com/contents/moderately-increased-albuminuria-microalbuminuria-in-type-2-diabetes-mellitus?search=microalbuminuria&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H24).
- 3 Sellarés VL. Nefrología al día. [Online]; 2021. Acceso 2 de Noviembre de 2021. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/136>.
- 4 Cherney D, Bakris G. Novel therapies for diabetic kidney disease. *Kidney International Supplements.* 2017; 8(1).
- 5 Kim KS, Lee JS, Park JH, Lee EY, Moon JS, Lee SK, et al. Identification of Novel Biomarker for Early Detection of Diabetic Nephropathy. *Biomedicines.* 2021; 9(5).
- 6 Ghaderian , Hayati , Shayanpour S, Beladi Mousavi. Diabetes y enfermedad renal en etapa terminal; un artículo de revisión sobre nuevos conceptos. *J Renal Inj Prev.* 2016; 4(2): p. 28-33.
- 7 Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Enfermedad renal diabética: desafíos, avances y posibilidades. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017; 12(12).
- 8 Zeni L, Norden G, Cancarini , Unwin RJ. A more tubulocentric view of diabetic kidney disease. *J Nephrol.* 2017; 30(6).
- 9 Korbut AI, Klimontov V, Vinogradov IV, Romanov VV. Factores de riesgo y biomarcadores urinarios de enfermedad renal crónica no albuminúrica y albuminúrica en pacientes con diabetes tipo 2. *World J Diabetes.* 2019; 10(11): p. 517-533.
- 1 Rao , Hong Tan , Candasamy , 0 Bhattamisra. Nefropatía diabética: una actualización sobre la patogénesis y el desarrollo de fármacos. *Diabetes Metab Syndr.* 2019; 13(1): p. 754-762.
- 1 Mottl AK, Tuttle KR. UpToDate. [Online]; 2021. Acceso 11 de Octubre de 2021. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/diabetic-kidney-disease-pathogenesis-and-epidemiology?search=diabeticnephropathy&source>.
- 1 Denic , Glassock RJ, Rule AD. 2 Structural and Functional Changes With the Aging Kidney. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2016; 23(1): p. 19-28.
- 1 Tonneijck , Muskiet MH, Smits MM, 3 Van Bommel EJ, Heerspink J, Van Raalte H, et al. Hiperfiltración glomerular en diabetes: mecanismos, importancia clínica y tratamiento. *J Am Soc Nephrol.* 2017; 28(4): p. 1023-1039.
- 1 Umanath , Lewis JB. Update on Diabetic 4 Nephropathy: Core Curriculum 2018. *Am J Kidney Dis.* 2018; 71(6): p. 884-895.
- 1 Jeng CJ, Hsieh Y, Yang C, Yang C, Lin 5 C, Wang. Retinopatía diabética en pacientes con nefropatía diabética: desarrollo y progresión. *journal.pone.* 2017; 11(8).
- 1 You-Hsien , Sheng-Wen N, I-Ching , 6 Lee-Moay , Daw-Yang , Lee , et al. Hematuria y evolución renal en pacientes con enfermedad renal crónica diabética. *Am J Med Sci.* 2018; 356(3): p. 268-276.
- 1 Zhang , Zuo , Dong S, Lan , Wu C, Mao 7 Gy, et al. Identification of Potential Serum Metabolic Biomarkers of Diabetic Kidney Disease: A Widely Targeted

- Metabolomics Study. *Journal of Diabetes Research*. 2020; 2020(1): p. 1-11.
- 1 Wu J, Shao X, Lu K, Zhou J, Ren M, Xie 8 X, et al. Urinary RBP and NGAL Levels . are Associated with Nephropathy in Patients with Type 2 Diabete. *Cell Physiol Biochem*. 2017; 42(2): p. 594-602.
- 1 Motawi , Shehata , ElNokeety , El-9 Emady. Posibles biomarcadores séricos . para la detección precoz de la nefropatía diabética. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018; 12(7): p. 150-158.
- 2 Mehmood H, Yasmeen , Ghaznavi , 0 Waheed , Rasheed. Comparación de la . proteína transportadora de vitamina D en orina con la relación albúmina-creatinina en la diabetes mellitus tipo 2 como herramienta de detección precoz de la nefropatía diabética. *Journal of Fatima Jinnah Medical University*. 2019; 13(9).
- 2 Vijay , Hamide , Senthilkumar , 1 Mehalingam. Utility of urinary . biomarkers as a diagnostic tool for early diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr*. 2018; 12(5): p. 649-652.
- 2 Elsheikh , Elhefnawy , Emad , Ismail M, 2 Borai. Zinc alpha 2 glycoprotein as an . early biomarker of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *J. Bras. Nefrol*. 2019; 41(4).
- 2 Chen , Li. Clinical Implication of 3 Cystatin C and  $\beta$ 2-Microglobulin in . Early Detection of Diabetic Nephropathy. *Clin Lab*. 2017; 63(2): p. 241-247.
- 2 El-Horany ES, Abd-Ellatif , Watany , 4 Hafez , Okda. NLRP3 expression and . urinary HSP72 in relation to biomarkers of inflammation and oxidative stress in diabetic nephropathy patients. *IUBMB Life*. 2017; 69(8): p. 623-630.
- 2 Assessment of the diagnostic value of 5 different biomarkers in relation to . various stages of diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients. *scientific reports*. 2017; 2684(2017).
- 2 Sueud , Hadi , Abdulameer , Jamil , Al-6 Aubaidy. Assessing urinary levels of IL- . 18, NGAL and albumin creatinine ratio in patients with diabetic nephropathy. *Diabetes Metab Syndr*. 2019; 13(1): p. 564-568.
- 2 Kostovska , Tosheska-Trajkovska , 7 Topuzovska , Cekovska , Spasovski , . Kostovski , et al. Urinary nephrin is earlier, more sensitive and specific marker of diabetic nephropathy than microalbuminuria. *J Med Biochem*. 2020; 39(1): p. 83-90.
- 2 Kaul , Behera , Rai , Mishra , Bhaduarua 8 S, Yadav , et al. Neutrophil Gelatinase- . associated Lipocalin: As a Predictor of Early Diabetic Nephropathy in Type 2 Diabetes Mellitus. *Indian J Nephrol*. 2018; 28(1): p. 53-60.
- 2 NGAL as an Early Predictive Marker of 9 Diabetic Nephropathy in Children and . Young Adults with Type 1 Diabetes Mellitus. *J Diabetes Res*. 2017; 2017(7): p. 1-7.
- 3 Persson , Rossing. Diagnosis of diabetic 0 kidney disease: state of the art and future . perspective. *Kidney Int Suppl*. 2018; 8(1): p. 2-7.
- 3 Mora-Gutiérrez , Garcia-Fernandez , 1 Slon Roblero M, Páramo , Escalada , . Wang , et al. Arterial spin labeling MRI is able to detect early hemodynamic changes in diabetic nephropathy. *J Magn Reson Imaging*. 2017; 46(6): p. 1810-1817.
- 3 Colhoun M, Marcovecchio M. 2 Biomarkers of diabetic kidney disease. . *Diabetologia* volume. 2018; 2018(61): p. 996-1011.

3 Terán González JO, Rosales Rodríguez  
3 ML, Corral Carrillo MA, Ramírez del  
. Pilar R, M. Mejía A, López Alferez R, et  
al. Nuevos biomarcadores de daño renal  
agudo. Artículos originales de  
investigación. México: Hospital Central  
Norte, Servicio de Medicina  
Interna.02720.

**ANEXOS**  
**EVALUACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA DE LOS ESTUDIOS**  
**INCLUIDOS.**

N°	Riesgo de sesgo de los estudios												
	Autor principal, año y país	Valoración sumaria	Validez interna									Se analizó por el autor	
			1	2	3	4	5	6	7	8	9		
1	Wu J. y cols / 2017 China.	Alta	M b	M b	M b	M b	M b	M b	M b	M b	M b	M b	x
2	Motawi T. y cols / 2018	Alta	M b	M b	M b	M b	M b	M b	M b	M b	M b	M b	x
3	Mehmood H. y cols / 2019 Pakistan	Alta	M b	M b	M b	M b	M b	M b	M b	M b	M b	M b	x
4	Mora-Gutierrez y cols / 2017 España.	Alta	M b	M b	M b	M b	M b	M b	M b	M b	M b	M b	x
5	Vijay S. y cols / 2018 India.	Alta	M b	M b	M b	M b	M b	M b	M b	M b	M b	M b	x
6	Polanco 2018, Mexico	Buena	M b	M b	M b	M b	M b	M b	b	b	b	b	x
7	Elsheikh M. y cols / 2019 Brasil	Alta	M b	M b	M b	M b	M b	M b	M b	M b	M b	M b	x
8	Alarcon y cols, 2021. Cuba	Buena	M b	M b	M b	M b	M b	M b	b	b	b	b	x
9	Chen H. y col / 2017 China	Alta	M b	M b	M b	M b	M b	M b	M b	M b	M b	M b	x
10	El-Horay y cols / 2017 Egipto	Alta	M b	M b	M b	M b	M b	M b	M b	M b	M b	M b	x
11	Al-Rubeaan y cols / 2017	Alta	M b	M b	M b	M b	M b	M b	M b	M b	M b	M b	x

	Arabia Saudita											
1 2	Sueud T. y cols / 2019 Irak.	Alta	M b	M b	M b	M b	M b	M b	M b	M b	M b	x
1 3	Kostovska y cols / 2020	Alta	M b	M b	M b	M b	M b	M b	M b	M b	M b	x
<p><b>Validez interna:</b> define si el diseño del estudio permite minimizar los sesgos y el efecto de confusión. <b>Ítems:</b> 1. Se indican los criterios de inclusión y de exclusión de participantes, así como las fuentes y los métodos de selección; 2. Los criterios de selección son adecuados para dar respuesta a la pregunta o el objetivo del estudio; 3. La población de estudio, definida por los criterios de selección, contiene un espectro adecuado de la población de interés; 4. Se hizo una estimación del tamaño, el nivel de confianza o la potencia estadística de la muestra para la estimación de las medidas de frecuencia o de asociación que pretendía obtener el estudio; 5. Se informa del número de personas potencialmente elegibles, las inicialmente seleccionadas, las que aceptan y las que finalmente participan o responden; 6. El análisis estadístico fue determinado desde el inicio del estudio; 7. Se especifican las pruebas estadísticas utilizadas y son adecuadas; 8. Se trataron correctamente las pérdidas de participantes, datos perdidos u otros; 9. Se tuvieron en cuenta los principales elementos de confusión posibles en el diseño y en el análisis. <b>Valoración:</b> MB: muy bueno; B: bueno; R: regular; NI: no informa.</p>												

## Tabla de abreviaturas

Siglas	Significado
<b>ADA</b>	Asociación Americana de Diabetes
<b>AGE</b>	Productos de glicación avanzada
<b>ARA</b>	Antagonistas de los receptores de angiotensina
<b>B2-MG</b>	Microglobulina Beta-2
<b>CKD-EPI</b>	Ecuación Colaboración en Epidemiología de la Enfermedad Renal Crónica
<b>CysC</b>	Cistatina C
<b>DM</b>	Diabetes Mellitus
<b>DM 1</b>	Diabetes tipo 1
<b>DM 2</b>	Diabetes tipo 2
<b>EAU</b>	Excreción urinaria de albumina
<b>ECA</b>	Enzima convertidora de angiotensina
<b>ERC</b>	Enfermedad renal crónica
<b>ERD</b>	Enfermedad renal diabética
<b>ERT</b>	Enfermedad renal terminal
<b>FF</b>	Fracción de filtración
<b>FPR</b>	Flujo plasmático renal
<b>HGA1c</b>	Hemoglobina Glicosilada
<b>HTA</b>	Hipertensión arterial
<b>IFTA</b>	Fibrosis intersticial/atrofia tubular
<b>IL-18</b>	Interleucina-18
<b>MDRD</b>	Ecuación modificada de la dieta en la enfermedad renal.
<b>ND/DN</b>	Nefropatía diabética
<b>NF-kB</b>	Factor nuclear kappa de las células B activadas
<b>NGAL</b>	Lipocalina asociada con gelatinasa de neutrófilo
<b>NLRP3</b>	Dominio pirina de la familia NLR que contiene 3
<b>OMS</b>	Organización mundial de la salud
<b>RAAS</b>	Sistema renina angiotensina aldosterona
<b>RAGE</b>	Receptor del producto de glicación avanzada
<b>RBP</b>	Proteína transportadora de retinol en orina
<b>TFGe</b>	Tasa de filtrado glomerular estimada
<b>TGF-beta</b>	Factor de crecimiento transformante beta
<b>uHSP72</b>	Proteína de choque térmico urinario-72
<b>VDBP</b>	Proteína de unión a vitamina D
<b>ZAG</b>	Alfa 2-glucoproteína de zinc
<b>βTP</b>	Proteína β-traza

## Abstract

MIGUEL ANGEL BONILLA LUCERO

**Background:** Diabetic kidney disease is a chronic non-transmissible pathology defined by renal failure, because of gradual damage to the glomeruli. The WHO considers it a public health issue, and its early diagnosis allows appropriate treatment to avoid its rapid evolution to end-stage renal disease.

**Objective:** To identify the diagnostic procedures for an early diagnosis of diabetic nephropathy through a systematic bibliographic review.

**Method:** The current research was based on a systematic review, which used the Strobe guide to evaluate methodological quality and to minimize the biases and confounding effect, for which 12 articles from different countries that fulfilled the inclusion and exclusion criteria were examined.

**Conclusions:** According to the most recent and accurate diagnostic biomarkers for early diagnosis of renal failure in diabetic nephropathy (DN), the most precise are serum levels of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) with a sensitivity of 96%, specificity of 90%; and other markers with reasonable sensitivity and specificity are cysC, NLRP3, serum osteopontin, urinary trans ferrin, and uHSP72.

**Keywords:** diabetic nephropathy, nephropathy diagnosis, end-stage renal disease.

Azogues, 14 de diciembre de 2021

EL CENTRO DE IDIOMAS DE LA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA, CERTIFICA QUE EL DOCUMENTO QUE ANTECEDE FUE TRADUCIDO POR PERSONAL DEL CENTRO PARA LO CUAL DOY FE Y SUSCRIBO.



**Abg. Liliana Urgilés Amoroso, Mgs.**  
**COORDINADORA CENTRO DE IDIOMAS AZOGUES**

### INFORME DE ANTIPLAGIO

<b>Tema:</b> Detección temprana de la Nefropatía Diabética.
<b>Nombre del estudiante:</b> BONILLA LUCERO MIGUEL ANGEL
<b>Tutor:</b> QUICHIMBO MIGUITAMA BEATRIZ PATRICIA
<b>Fecha:</b> 06 diciembre de 2021

LISTA DE COTEJO PORCENTAJE DE SIMILITUD	PUNTAJE DE 10 PUNTOS					
	CUMPLE					NO CUMPLE
PROCESO						
ANTIPLAGIO TURNITIN 10% DE PLAGIO	X					
COINCIDENCIA DEL NÚMERO DE PÁGINAS EN RELACIÓN A LA PRIMERA ENTREGA						X
FUENTES DE PLAGIO DEL 10% PUBLICACIONES	X					
FUENTES DE PLAGIO PORCENTAJE MENOR EN PÁGINAS WEB	X					
FUENTES DE PLAGIO PORCENTAJE MENOR EN TESIS DE PREGRADO	X					
*NÚMERO DE REVISIONES	X	X				
<b>TOTAL</b>						<b>8/10</b>

\*Si el trabajo pasa la primera revisión, obtendrá la totalidad de la nota; caso contrario perderá un punto por cada revisión.

  
  
**REVISOR DE ANTIPLAGIO**  
**REVISADO**  
 Ing. Francisco Gerda P.  
 Fecha: 06-XII-21



## Recibo digital

Este recibo confirma que su trabajo ha sido recibido por Turnitin. A continuación podrá ver la información del recibo con respecto a su entrega.

La primera página de tus entregas se muestra abajo.

Autor de la entrega: Miguel Bonilla  
Título del ejercicio: Detección temprana de la Nefropatía Diabética.  
Título de la entrega: Deteccion temprana de la nefropatia diabetica  
Nombre del archivo: Deteccio\_n\_de\_Nefropati\_a\_Diabe\_tica\_FINALe.docx  
Tamaño del archivo: 575.51K  
Total páginas: 25  
Total de palabras: 6,425  
Total de caracteres: 35,345  
Fecha de entrega: 05-dic.-2021 04:23p. m. (UTC-0500)  
Identificador de la entre... 1721246723

#### RESUMEN

**Introducción:** La enfermedad renal diabética es una patología crónica en tratamiento asintomático por largo tiempo caracterizada por la lenta progresión de los glomerulos. La DM2 se considera como problema de salud pública, el diagnóstico precoz de dicha patología permite evaluar de manera adecuada su evolución y su pronóstico a largo plazo.

**Objetivo:** Identificar los métodos diagnósticos para la detección temprana de la enfermedad diabética y evaluar la utilidad clínica de la función renal.

**Metodo:** El presente estudio se basa en una revisión bibliográfica de donde se obtiene información para poder determinar la utilidad clínica de los métodos diagnósticos y evaluar la utilidad clínica y el efecto de cada uno, para lo cual se han realizado 17 artículos de diferentes países que han surgido de los últimos 5 años.

**Conclusiones:** Si se puede determinar que entre los métodos diagnósticos para la enfermedad renal diabética se encuentran la función renal y la nefropatía diabética (ND). Se debe tener en cuenta que la función renal y la nefropatía diabética (ND) son de gran importancia en la salud pública y que se debe tener en cuenta que la función renal y la nefropatía diabética (ND) son de gran importancia en la salud pública y que se debe tener en cuenta que la función renal y la nefropatía diabética (ND) son de gran importancia en la salud pública.

**Palabras clave:** nefropatía diabética, diagnóstico precoz, enfermedad renal crónica.

Derechos de autor 2021 Turnitin. Todos los derechos reservados.

**REVISADO**  
Ing. Francisco Gerán P.  
Fecha: 06-XII-21

## Deteccion temprana de la nefropatia diabetica

### INFORME DE ORIGINALIDAD

<b>10%</b> INDICE DE SIMILITUD	<b>10%</b> FUENTES DE INTERNET	<b>6%</b> PUBLICACIONES	<b>5%</b> TRABAJOS DEL ESTUDIANTE
-----------------------------------	-----------------------------------	----------------------------	--------------------------------------

### FUENTES PRIMARIAS

<b>1</b>	<b>Submitted to ECPI College of Technology</b> Trabajo del estudiante	<b>1%</b>
<b>2</b>	<b>repositorioinstitucional.buap.mx</b> Fuente de Internet	<b>1%</b>
<b>3</b>	<b>Fatemeh Abbasi, Fatemeh Moosaie, Pegah Khaloo, Fatemeh Dehghani Firouzabadi et al. "Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin and Retinol-Binding Protein-4 as Biomarkers for Diabetic Kidney Disease", Kidney and Blood Pressure Research, 2020</b> Publicación	<b>1%</b>
<b>4</b>	<b>doaj.org</b> Fuente de Internet	<b>1%</b>
<b>5</b>	<b>bmcnephrol.biomedcentral.com</b> Fuente de Internet	<b>&lt;1%</b>
<b>6</b>	<b>idoc.pub</b> Fuente de Internet	<b>&lt;1%</b>
<b>7</b>	<b>www.dovepress.com</b> Fuente de Internet	<b>&lt;1%</b>

Dr. Francisco Gerda P.  
Fecha: 06-XII-21



8	e-space.mmu.ac.uk Fuente de Internet	<1 %
9	Submitted to Regis College Trabajo del estudiante	<1 %
10	www.karger.com Fuente de Internet	<1 %
11	Suyan Duan, Jiajia Chen, Lin Wu, Guangyan Nie et al. "Assessment of urinary NGAL for differential diagnosis and progression of diabetic kidney disease", Journal of Diabetes and its Complications, 2020 Publicación	<1 %
12	academic.oup.com Fuente de Internet	<1 %
13	www.msjonline.org Fuente de Internet	<1 %
14	www.rmi.diauaemex.com Fuente de Internet	<1 %
15	hdl.handle.net Fuente de Internet	<1 %
16	www.wjgnet.com Fuente de Internet	<1 %
17	Chao-Jung Chen, Wen-Ling Liao, Chiz-Tzung Chang, Yu-Ning Lin, Fuu-Jen Tsai. "Identification of Urinary Metabolite	<1 %

REVISADO  
Ing Francisco Gerón P  
Fecha: 06-11-21



**Biomarkers of Type 2 Diabetes Nephropathy  
Using an Untargeted Metabolomic Approach",  
Journal of Proteome Research, 2018**

Publicación

- 
- 18** [link.springer.com](https://link.springer.com) <1 %  
Fuente de Internet
- 
- 19** [www.merckmanuals.com](https://www.merckmanuals.com) <1 %  
Fuente de Internet
- 
- 20** Submitted to The University of Manchester <1 %  
Trabajo del estudiante
- 
- 21** Peipei Su, Dongwei Liu, Sijie Zhou, Hang Chen, Xianming Wu, Zhangsuo Liu. "Down-regulation of Risa Improves Podocyte Injury by Enhancing Autophagy in Diabetic Nephropathy", Research Square Platform LLC, 2021 <1 %  
Publicación
- 
- 22** [indianjnephrol.org](https://indianjnephrol.org) <1 %  
Fuente de Internet
- 
- 23** [www.mdpi.com](https://www.mdpi.com) <1 %  
Fuente de Internet
- 
- 24** Nanees Abdel - Badie Salem, Rania Mostafa El Helaly, Ibrahim Maroof Ali, Hala Abd Alem Ebrahim et al. "Urinary Cyclophilin A and serum Cystatin C as biomarkers for diabetic

REVISADO

Ing. Francisco Gerardo P.

Fecha: 06-XII-21



nephropathy in children with type 1 diabetes",  
Pediatric Diabetes, 2020

Publicación

25	<a href="http://www.sciendo.com">www.sciendo.com</a> Fuente de Internet	<1 %
26	<a href="http://docplayer.es">docplayer.es</a> Fuente de Internet	<1 %
27	<a href="http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov">pubmed.ncbi.nlm.nih.gov</a> Fuente de Internet	<1 %

Excluir citas      Activo  
Excluir bibliografía      Apagado

REVISADO  
Ing. Francisco Gerón P.  
Fecha: 06-XII-21  
Excluir coincidencias < 15 words





Universidad  
Católica  
de Cuenca

**CERTIFICADO DE NO ADEUDAR LIBROS EN  
BIBLIOTECA**

CÓDIGO: F – DB – 31  
VERSION: 01  
FECHA: 2021-04-15  
Página 35 de 45

El Bibliotecario de la Sede Azogues

**CERTIFICA:**

Que, **Miguel Angel Bonilla Lucero** portador de la cédula de ciudadanía N° 0106363674 de la Carrera de **Medicina**, Sede Azogues, Modalidad de estudios presencial no adeuda libros, a esta fecha.

Azogues, **14 de diciembre de 2021**

Eco. Fabián Rodríguez Herrera





**Miguel Angel Bonilla Lucero** portador de la cédula de ciudadanía N° **010636374**. En calidad de autor y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **“Detección temprana de la nefropatía diabética”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Azogues, **14 de diciembre 2021**

**Miguel Angel Bonilla Lucero**

**C.I. 0106363674**