



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Dirección General de Estudios de Posgrado

Facultad de Medicina

Unidad de Posgrado

Asociación entre el índice neutrófilo/linfocito y la progresión rápida de enfermedad renal crónica en pacientes con diabetes mellitus atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el periodo febrero 2026-octubre 2028

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Para optar el Título de Segunda Especialidad Profesional en
Nefrología

AUTOR

Paola Daniela LLAGUNO RUBIO

ASESOR

Dra. Jessica Ivonne BRAVO ZÚÑIGA

Lima - Perú

2026



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Llaguno, P. (2026). *Asociación entre el índice neutrófilo/linfocito y la progresión rápida de enfermedad renal crónica en pacientes con diabetes mellitus atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el periodo febrero 2026-octubre 2028*. [Proyecto de investigación de segunda especialidad, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Unidad de Posgrado]. Repositorio institucional Cybertesis UNMSM.

Metadatos complementarios

Datos de autor	
Nombres y apellidos	Paola Daniela Llaguno Rubio
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	74024507
URL de ORCID	https://orcid.org/0009-0006-8902-2127
Datos de asesor	
Nombres y apellidos	Jessica Ivonne Bravo Zúñiga
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	29604996
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0003-2528-6271
Datos del jurado	
Presidente del jurado	
Nombres y apellidos	Wilfredo Carlos Cortez Sánchez
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	09070972
Miembro del jurado 1	
Nombres y apellidos	Paul Castro Monteverde
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	07215082
Miembro del jurado 2	
Nombres y apellidos	Edmundo Eleazar Alva Bravo
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	06157652
Miembro del jurado 3	
Nombres y apellidos	George Vásquez Grande
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	08257492
Miembro del jurado 4	

Nombres y apellidos	Alaciel Melissa Palacios Guillén
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	22185678
Datos de investigación	
Línea de investigación	A.05.04.02 Factores bioquímicos, genéticos y ambientales con enfoque en ómicas, biomarcadores, disruptores, bioinformática e inteligencia artificial aplicada a la salud, enfermedad y nutrición
Grupo de investigación	No aplica
Agencia de financiamiento	Sin financiamiento
Ubicación geográfica de la investigación	País: Perú Departamento: Lima Provincia: Lima Distrito: Cercado de Lima Calle: Av. Alfonso Ugarte 848 Latitud: -12.04955 Longitud: -77.04462
Año o rango de años en que se realizó la investigación	2026-2028
URL de disciplinas OCDE	Nefrología https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.02.20



Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América



Facultad de Medicina
Vicedecanato de Investigación y Posgrado

PROGRAMA DE SEGUNDA ESPECIALIZACION EN MEDICINA HUMANA

INFORME DE CALIFICACIÓN

MÉDICO: LLAGUNO RUBIO PAOLA DANIELA

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN:

**ASOCIACIÓN ENTRE EL ÍNDICE NEUTRÓFILO/LINFOCITO Y LA
PROGRESIÓN RÁPIDA DE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN
PACIENTES CON DIABETES MELLITUS ATENDIDOS EN EL HOSPITAL
NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA DURANTE EL PERIODO FEBRERO 2026-
OCTUBRE 2028**

AÑO DE INGRESO: 2022

ESPECIALIDAD: NEFROLOGIA

SEDE: HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA

Lima, 28 de septiembre del 2026

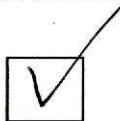
DOCTOR

MORZAN DELGADO, JOHNNY RICARDO

**COORDINADOR DEL PROGRAMA DE SEGUNDA ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA
HUMANA.**

**EL COMITÉ DE LA ESPECIALIDAD EN NEFROLOGIA, HA EXAMINADO EL
PROYECTO DE INVESTIGACIÓN DE LA REFERENCIA, EL CUAL HA SIDO:**

SUSTENTADO Y APROBADO



OBSERVADO



NOTA:

16

Dieciséis

C.c. UPG

**Comité de Especialidad
Interesado**



**UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
FACULTAD DE MEDICINA
Unidad de Posgrado
PROGRAMA DE SEGUNDA ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA**

DR. CORTEZ SANCHEZ WILFREDO CARLOS
COMITÉ DE LA ESPECIALIDAD EN NEFROLOGIA
DR. WILFREDO CARLOS CORTEZ SANCHEZ
Presidente de Comité de la Especialidad
Nefrología



Anexo 1

CERTIFICADO DE SIMILITUD

Yo, Jessica Bravo Zuniga..... en mi condición de asesor acreditado con el Dictamen de Inscripción del Proyecto de Investigación N° 001842-2026-UPG-VDIP-FM/UNMSM cuyo título es Asociación entre el índice Neutrófilo/Linfocito y la progresión rápida de enfermedad renal crónica en pacientes con Diabetes Mellitus atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el periodo febrero 2026 - octubre 2028. presentado por el medico Paola Daniela Llaguno Rubio..... para optar el título de **Segunda Especialidad Profesional en NEFROLOGÍA**..... CERTIFICO que se ha cumplido con lo establecido en la Directiva de Originalidad y de Similitud de Trabajos Académicos, de Investigación y Producción Intelectual. Según la revisión, análisis y evaluación mediante la plataforma PIDS, el documento evaluado cuenta con el 8.8% de similitud, nivel PERMITIDO para continuar con los trámites correspondientes y para su **publicación en el repositorio institucional.**

Se emite el presente certificado en cumplimiento de lo establecido en las normas vigentes, como uno de los requisitos para la obtención del título de Segunda Especialidad Profesional en NEFROLOGÍA

Lima, 02 de octubre de 2026

Firma del Asesor

Nombres y Apellidos del asesor: Jessica Bravo Zuniga

DNI: 29604996

* Según corresponda: bachiller, magíster, doctor; título profesional o título de segunda especialidad

La vigencia del presente certificado corresponde a un periodo de noventa (90) días desde la fecha de su emisión; siempre que no haya observaciones en el texto durante el proceso de revisión por el jurado informante o surja alguna contingencia.

INDICE

I CAPÍTULO I: DATOS GENERALES

1.1	Título.....	1
1.2	Área de Investigación.....	1
1.3	Autor responsable del proyecto.....	1
1.4	Asesor.....	1
1.5	Institución.....	1
1.6	Entidades o Personas con las que se coordinará el proyecto.....	1
1.7	Duración.....	1
1.8	Clave del Proyecto.....	1

II CAPÍTULO II: PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO

2.1	Planteamiento del Problema.....	2
2.1.1	Descripción del Problema.....	2
2.1.2	Antecedentes del Problema.....	3
2.1.3	Fundamentos.....	5
2.1.3.1	Marco Teórico.....	5
2.1.4	Formulación del Problema (Pregunta)....	8
2.2	Hipótesis.....	9
2.3	Objetivos de la Investigación.....	9
2.3.1	Objetivo General.....	9
2.3.2	Objetivos Específicos.....	9
2.4	Evaluación del Problema.....	9
2.5	Justificación e Importancia del Problema.....	10
2.5.1	Justificación Legal.....	10
2.5.2	Justificación Teórico – Científico.....	10
2.5.3	Justificación Práctica.....	10

III CAPÍTULO III: METODOLOGÍA

3.1	Tipo de Estudio.....	12
-----	----------------------	----

3.2	Diseño de Investigación.....	12
3.3	Universo de pacientes que acuden a la Institución.....	12
3.4	Población a estudiar.....	12
3.5	Muestra de Estudio o tamaño muestral.....	12
3.6	Criterios de Inclusión y Exclusión.....	13
3.6.1	Criterios de inclusión.....	13
3.6.2	Criterios de Exclusión.....	13
3.6.3	Criterios de eliminación.....	14
3.7	Variable de Estudio.....	14
3.7.1	Independiente.....	14
3.7.2	Dependiente.....	14
3.7.3	Covariables.....	14
3.8	Operacionalización de Variables.....	15
3.9	Técnicas e instrumentos de recolección de datos.....	16
3.10	Procesamiento y Análisis de Datos.....	16

IV CAPÍTULO: ASPECTOS ADMINISTRATIVOS

4.1	Plan de Acciones.....	18
4.2	Asignación de Recursos.....	18
4.2.1	Recursos Humanos.....	18
4.2.2	Recursos Materiales.....	18
4.3	Presupuesto o Costo del Proyecto.....	19
4.4	Cronograma de Actividades.....	20

V CAPÍTULO: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....21

VI CAPÍTULO VI: ANEXOS

Anexo 1: Definición de Términos	25
Anexo 2: Consentimiento informado.....	26
Anexo 3: Matriz de consistencia.....	27
Anexo 4: Ficha de Recolección de Datos.....	28

CAPÍTULO I: DATOS GENERALES

1.1. Título:

Asociación entre el índice neutrófilo/linfocito y la progresión rápida de enfermedad renal crónica en pacientes con diabetes mellitus atendidos en el hospital nacional Arzobispo Loayza durante el periodo febrero 2026-octubre 2028

1.2. Área de investigación:

Enfermedad renal crónica

1.3. Autora responsable del proyecto:

Dra. Paola Daniela Llaguno Rubio

1.4. Asesora:

Dra. Jessica Bravo Zúñiga

1.5. Institución:

Hospital Nacional Arzobispo Loayza

1.6. Entidades o Personas con las que se coordinará el proyecto:

Servicio de Nefrología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza

1.7. Duración:

2026-2028

1.8. Clave del proyecto:

Enfermedad renal crónica, diabetes mellitus, índice neutrófilo/linfocito

CAPÍTULO II: PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO

2.1. Planteamiento del problema

2.1.1 Descripción del problema

La Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad que a nivel global ha tomado importancia por la alta prevalencia y las múltiples complicaciones que presenta. Es la principal causa de enfermedad renal crónica (ERC) y se estima que entre el 30 y 40% de pacientes con DM2 desarrollan enfermedad renal diabética. (1) A su vez, esta es la principal causa de enfermedad renal crónica 5, con requerimiento de terapia de reemplazo renal (TRR), aumentando también el riesgo cardiovascular y derivando en eventos fatales de manera anticipada (2).

En el contexto nacional, la ERC representa una carga elevada para el sistema de salud, considerando además que los pacientes que se presentan para atención en los establecimientos del ministerio de salud (MINSA), suelen acudir de manera tardía. En un reporte de MINSA sobre carga de enfermedad, las enfermedades no transmisibles representaron el 58.5% de esta, además otro estudio mostró que hay un estimado de incidencia acumulada de diabetes de 19.5 casos por cada 1000 personas/año. (3)

Por el alto riesgo y complicaciones que implica el desarrollo y progresión de la enfermedad renal en pacientes con DM2, actualmente se investigan marcadores de daño renal anticipado, como la molécula de injuria renal -1 "KIM 1" y beta-2 microglobulina "B2M" (4). Los marcadores tradicionales como la creatinina y albuminuria son los más utilizados hasta el momento por su fácil acceso principalmente en nuestra población; sin embargo, suelen elevarse de manera tardía y pueden no reflejar desde un inicio el estado real de la función renal. Por ejemplo, cuando la creatinina se eleva, generalmente es debido a la pérdida de aproximadamente el 50% de la masa de nefronas funcionales, limitando la oportunidad de intervenciones de prevención (5,6).

En el Perú, uno de los principales problemas que predispone a la gran carga ERC avanzada es el diagnóstico tardío, asociado a lo mencionado de los marcadores elevados en fase tardía, conlleva a la atención de una población con ERC en estadios avanzados, con alta carga de complicaciones.

Además, en los últimos años la albuminuria, considerada como el estándar de oro para la detección temprana de daño glomerular y de progresión de enfermedad ya no se considera como único factor. Se ha observado un fenotipo de enfermedad en la que pacientes con DM2 presentan disminución progresiva de la función renal sin presentar albuminuria significativa, y se le conoce como “enfermedad renal diabética normoalbuminurica”; la cual está asociada a otros factores como daño vascular y daño túbulointersticial, por envejecimiento, comorbilidades cardiovasculares como enfermedad coronaria, o presencia en conjunto de hipertensión arterial, y manejo de albuminuria con terapias protectoras. (7)

En este contexto, se está en la búsqueda de diversos marcadores que permitan la detección anticipada del proceso inflamatorio que desencadenan en el daño renal establecido, para poder actuar de manera preventiva. No obstante, el problema que se plantea con estos marcadores es el alto costo y la poca accesibilidad en nuestra población, lo que limita su uso de manera estratégica en la población del MINSA.

Por lo que, un biomarcador que ha tomado importancia en los últimos años es el índice Neutrófilo/linfocito (INL), derivado del hemograma completo, que sirve como herramienta de bajo costo y altamente disponible. Refleja el estado inflamatorio sistémico, y pretende valorar el estado inmunológico del paciente, reconociendo la activación de la inmunidad innata (por neutrofilia), que reflejaría la inflamación activa; y deterioro de la inmunidad adaptativa y reguladora (por linfopenia), así como la malnutrición y la inmunosupresión relativa generada por las toxinas urémicas y DM2 (8, 9).

En el contexto nacional, es importante obtener herramientas objetivas que ayuden a identificar precozmente la pérdida acelerada de la función renal, para optimizar el tratamiento y frenar su avance. Por ello, este estudio evalúa la asociación de la elevación de INL con la progresión rápida en pacientes con DM2, brindando información en base a datos locales. Sin embargo, se requiere evaluar la magnitud de esta asociación en nuestra población, ya que la diversidad genética y ambiental puede generar diferencias respecto a poblaciones extranjeras.

2.1.2 Antecedentes del problema

- A. Leucuța, D. et al. (2025). En una revisión sistemática que incluyó 35 estudios observacionales con 13519 pacientes en total. Demostró que los niveles de INL aumentan progresivamente en relación a los valores de albuminuria. Refiere que por cada unidad de INL que se incrementa, la probabilidad de presentar nefropatía

diabética aumenta significativamente (OR 1.84, $P < 0.001$); sugiriendo que el INL podría identificar la transición del daño glomerular. (10)

- B. Gao, JL et al. (2024) En un estudio observacional analítico que involucró 1040 pacientes mayores de 65 años con DM2. Evidenció que la elevación del INL en pacientes con DM2 se correlaciona con mayor prevalencia de ERC, sugiriendo que podría ser un marcador de detección y evaluación de enfermedad renal diabética. (11)
- C. Chee YJ et al. (2025) En un estudio de cohorte, donde participaron 959 adultos con DM2, estableció el desenlace renal como disminución de tasa de filtración glomerular (TFG) $> 40\%$, progresión a ERC terminal o diálisis. Evidenció que pacientes en el tercil más alto de INL (> 2.74) tenían un riesgo ajustado 1.55 veces mayor (HR 1.55; IC 95%: 1.09 – 2.19) de experimentar evento renal durante los 9.4 años de seguimiento. (2)
- D. Kothai G et al. (2020). En un estudio prospectivo observacional de 127 pacientes con DM2. Evaluó el INL como marcador predictor de nefropatía diabética, en 3 meses de seguimiento. Planteando el punto de corte de INL > 7 , reportando una sensibilidad 88.8% y especificidad de 94.9% para nefropatía diabética
- E. Akase T et al. (2020). En un estudio prospectivo observacional que involucró 358 pacientes entre hombres y mujeres de 75 + 10 años con DM2. Evidenció una asociación entre el INL alto con la disminución rápida de la TFG, con un Odds ratio (IC 95%) en el segundo y tercer tercil de INL de 3.62 y 8.03, respectivamente. Lo que sugeriría que un INL basal podría ser útil como marcador de deterioro de función renal en pacientes con DM2 (12).
- F. Justiniano Y (2023). En un estudio tipo cohorte retrospectiva, realizada en 250 pacientes con ERC estadio 5 en inicio de hemodiálisis en un hospital de Lima – Perú. Estableció que el punto de corte para INL > 3.5 tendrían mayor riesgo de mortalidad (2.85 veces más. (IC 95%: 2.17 – 8.96) con respecto a los que tenían INL menor. (13)
- G. Lujan R. (2023). En un estudio de cohorte retrospectivo de 316 pacientes con diagnóstico de ERC en el hospital Victor Lazarte Echegaray, Trujillo. Consideró 2 grupos según el valor de INL, tomando como punto de corte 2.09 (> 2.09 , elevado) y se determinó si tenían disminución anual de TFG $> 1 \text{ ml/min/1.73m}^2$. Lo que

concluyeron fue que el INL es un predictor de deterioro de función renal en pacientes con ERC, con un RR de deterioro de 3.23 (IC 95%, 2.32 – 4.49. $p < 0.001$) (14) Por lo tanto, a nivel nacional aún hay escasa información sobre el rol de INL en la progresión de la ERC en pacientes con DM2 y principalmente la progresión rápida.

2.1.3 Fundamento

2.1.3.1 Marco Teórico

A nivel global, la DM2 se ha ubicado dentro de uno de los principales problemas de salud pública, tanto por la prevalencia de la enfermedad, como por las diversas complicaciones que presenta. Dentro de estas, la enfermedad renal diabética (ERD), previamente denominada nefropatía diabética, es una de las principales causas de ERC terminal. Entre el 30 a 50% de pacientes con DM 1 Y 2 presentan compromiso renal, y la tendencia va en aumento por el crecimiento mismo de diabetes. (15) la importancia que trae el manejo precoz y efectivo de las complicaciones es por la elevada morbilidad que representan, elevando principalmente el riesgo cardiovascular (16).

La enfermedad renal diabética se define, de manera clásica como la presencia de albuminuria persistente o relación albúmina/creatinina en orina $>30\text{mg/g}$, con o sin reducción de la TFG estimada ($<60\text{ml/min/1.73m}^2$), en el contexto de pacientes con diagnóstico de diabetes sin otra causa de daño renal, que se mantenga durante al menos 3 meses. Existe la forma clásica, pero también se han evidenciado diversas formas de daño renal en este grupo de pacientes, como fenotipo no albuminúrico o ausencia de cambios histopatológicos clásicos, y por lo general para un diagnóstico definitivo de ERD, se requiere biopsia renal; sin embargo, esa no es usual en la práctica clínica, excepto en casos de progresión atípica o necesidad de descartar otra causa (17). Así mismo, dentro del grupo de pacientes con ERD, hay un subgrupo que presenta deterioro rápido de la función renal, definida por una reducción sostenida de la TFG estimada $\geq 5\text{ ml/min/1.73m}^2$ por año o una disminución relativa de la TFG estimada $\geq 25\%$ respecto al valor basal que presenta el paciente y se debe considerar que puede estar influenciado por factores como proteinuria significativa, hipertensión no controlada o comorbilidades cardiovasculares (18).

Fisiopatología de la Enfermedad renal diabética

El proceso fisiopatológico de esta complicación involucra diversos procesos que van a generar daño principalmente a nivel microvascular, desencadenando en alteraciones a nivel celular en el riñón por cambios hemodinámicos, el estrés oxidativo y la inflamación crónica por la

enfermedad. Esto deriva en diversos fenotipos de presentación del compromiso renal, ya que no todos los pacientes van a presentar la microalbuminuria progresiva (19).

En primer lugar, la hiperglucemia crónica va a generar productos de glicosilación que se van a unir al colágeno vascular, que finalmente inducirá la proliferación, la diferenciación celular, y la apoptosis, así como producción de endotelina que va a producir engrosamiento de la membrana basal y acumulación de material de degradación del mesangio, favoreciendo la esclerosis glomerular. (19) También ocurre una sobreexpresión de los cotransportadores SGLT2 (glucosa/sodio) en el túbulo proximal para reabsorber la glucosa, lo que conlleva a un aumento de la reabsorción de sodio y disminución del mismo a nivel de la mácula densa. Esto se interpreta como señal de hipoperfusión sistémica, estimulando la liberación de renina para activar el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), potenciando la hiperfiltración glomerular por vasoconstricción de arteriola eferente. (20)

La permeabilidad a proteínas aumenta por una alteración que ocurre a nivel de la barrera selectiva en la estructura de proteoglicanos de heparán sulfato (20). A su vez, la carga tubular de proteínas actúa como agente patogénico debido a que la albúmina filtrada va a generar alteraciones en células del túbulo proximal por sobrecarga de la capacidad de reabsorción por los receptores de megalina y cubilina. El exceso genera estrés oxidativo, daño en ADN y activación de la cascada inflamatoria generando fibrosis intersticial (21, 22)

En cuanto a la clasificación de Mogensen, que describe la historia natural clásica de la enfermedad renal diabética, se realizó en pacientes con DM tipo 1, por lo que tiene limitaciones en la aplicabilidad para pacientes con DM2 por la heterogeneidad de las presentaciones en la enfermedad; sin embargo, sirve de guía para entender en términos generales, la fisiopatología del daño renal en DM. (23)

Esta consiste en 5 estadios: (I) La hipertrofia e hiperfiltración, que se manifiesta con nefromegalia y TFG elevada (usualmente $>140\text{ml/min/1.73m}^2$) y es una fase asintomática. (II) Silente, presenta el engrosamiento de la membrana basal, con expansión mesangial leve. La TFG puede ser normal o elevada, además la microalbuminuria puede o no estar presente. (III) Nefropatía incipiente, se genera pérdida de la integridad del diafragma de la hendidura podocitaria, con alteración del glicocalix. Se manifiesta la microalbuminuria y puede presentar hipertensión arterial. (IV) Nefropatía manifiesta, hay presencia de glomeruloesclerosis difusa o nodular (conocidos como nódulos de Kimmelstiel-Wilson), con atrofia tubular y fibrosis

intersticial. Se presenta con macroalbuminuria (>300mg/24h) y disminución de la TFG. (V) La insuficiencia renal terminal se presenta con esclerosis glomerular global, con destrucción de la arquitectura túbulo intersticial y vascular. Se presenta con síntomas urémicos, y probable inicio de TRR. (23)

Finalmente, el estado proinflamatorio crónico del paciente con DM2 conlleva al desplazamiento de las células inmunes al riñón. Se evidencia la infiltración celular por macrófagos y linfocitos T en el intersticio renal. La hiperglucemia por su parte activará el factor de transcripción nuclear NF-Kb, produciendo liberación de citoquinas; lo que se traduce en los cambios mencionados como esclerosis glomerular y fibrosis túbulointersticial. (24)

Factor Neutrófilo / Linfocito

En la respuesta inflamatoria desencadenada por la hiperglucemia, se ve que esta actúa de manera estimulante en la médula ósea, alterando la producción de células madre hacia la línea mieloide, lo que genera neutrofilia crónica leve (25). Además, se estimulan enzimas en el neutrófilo (como la peptidilarginina deiminasa 4 – PAD4) que alteran la estructura de la histona, lo que genera descondensación de la cromatina, así el neutrófilo expulsa el material genético al extracelular a través de un proceso de NETosis (generación de trampas celulares de neutrófilos). Así, un recuento elevado de neutrófilos reflejaría una mayor carga de NETosis en el parénquima renal. (24)

Otra forma en que actúan los neutrófilos en estado inflamatorio es a través de NLRP3, un complejo multiproteico que actúan como “sensor de peligro” dentro del neutrófilo, que se activa por elevación de ácido úrico, glucosa, cristales de colesterol o ácidos grasos libres, por lo que en pacientes con DM2 esto va a perpetuar el estado inflamatorio, generando daño glomerular y tubular. De esta forma, la elevación de neutrófilos en el hemograma se traduciría en un mayor número de portadores de NLRP3, que estimularía la inflamación (24).

En cuanto a los linfocitos, presentan una disminución absoluta o relativa por múltiples procesos que se presentan en la ERD. Dentro de estos, se presenta la apoptosis inducida por las toxinas urémicas; mientras progresa la ERD, hay mayor acumulación de toxinas que afectan la función y número de linfocitos, y de la misma manera, el estado proinflamatorio crónico presenta elevación de citoquinas como TNF alfa, que van a sensibilizar los linfocitos a la apoptosis (26).

Por otro lado, el estado de estrés que traduce la enfermedad de fondo activa el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, elevando el cortisol, lo que induce la muerte de linfocitos y estimula la

redistribución hacia médula ósea y tejidos linfoides, generando linfopenia periférica. (27)

En base a las alteraciones manifestadas, tanto a nivel de neutrófilos como linfocitos, múltiples estudios han evidenciado que el INL es una manifestación de las disregulaciones de las vías de señalización críticas que relacionan el metabolismo con la inmunidad y fibrosis. Integrando las dos vías, por un lado, la inmunidad innata que se encuentra con estimulación positiva, y la inmunidad adaptativa con una respuesta ineficaz para la reparación, que se traducen en daño renal.

A pesar de múltiples estudios realizados sobre INL, se pueden encontrar diversos puntos de corte según el país y población evaluada (27). No existe actualmente un consenso internacional sobre un punto de corte único para definir riesgo renal, observándose diferentes valores dependiendo de la población y el estadio clínico evaluado. Estudios en poblaciones asiáticas han propuesto cortes de 2.38 - 2.42 para predecir el deterioro de la Tasa de Filtrado Glomerular (28). Un metaanálisis encontró puntos de corte entre 1.56 y 2.54 de los 18 estudios evaluados, de los cuales 12 eran en población asiática y no define un punto de corte de INL, sin embargo, evidencia que mientras mayor el INL. (28) En contraste, la evidencia preliminar en población peruana muestra umbrales más elevados, hasta 3.5 como predictor de mortalidad en estadios avanzados (13)

En el contexto de un sistema de salud como en nuestro país, y enfocado en hospitales del MINSA, con limitaciones de recursos, evaluar la asociación del INL sería de gran importancia, debido a que es un índice accesible en el sistema de salud y de bajo costo. Este estudio, permitirá brindar evidencia sobre los factores inflamatorios vinculados a la enfermedad renal, con datos locales, contribuyendo al conocimiento epidemiológico de esta relación en nuestra población.

En conclusión, el INL no solo debe ser considerado como parte del recuento hematológico; sino que ha demostrado ser un biomarcador que traduce el equilibrio inflamatorio sistémico. Cuando este se encuentra elevado, se infiere que el desequilibrio inmunológico sostiene un ambiente profibrótico a nivel túbulointersticial que acelera la pérdida de nefronas funcionantes. Y puede ser de gran utilidad, principalmente en poblaciones como la nuestra con acceso limitado a otros biomarcadores más complejos.

2.1.4 Formulación del problema

Problema general

¿Existe asociación significativa entre el índice neutrófilo/linfocito y la progresión rápida de la enfermedad renal crónica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con enfermedad renal crónica en estadio 3 atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza, durante el periodo de febrero de 2026 a octubre de 2028?

2.2. Hipótesis

Existe asociación significativa entre el índice neutrófilo/linfocito y la progresión rápida de la enfermedad renal crónica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con enfermedad renal crónica en estadio 3 atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza, durante el periodo de febrero de 2026 a octubre de 2028.

2.3. Objetivos de la investigación

Objetivo principal:

Determinar la asociación entre el índice neutrófilo/linfocito y la progresión rápida de la enfermedad renal crónica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica en estadio 3 atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza, durante el periodo de febrero de 2026 a octubre de 2028

Objetivos específicos:

- Describir las características sociodemográficas de los pacientes diabéticos incluidos en el estudio en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza, durante el periodo de febrero de 2026 a octubre de 2028.
- Describir la variación de la tasa de filtración glomerular estimada entre la medición basal y a los 24 meses, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica en estadio 3 atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza, durante el periodo de febrero de 2026 a octubre de 2028.
- Determinar la asociación independiente entre el índice neutrófilo/linfocito basal continuo y la progresión rápida de la enfermedad renal crónica, controlando el efecto de las covariables clínicas concomitantes

2.4. Evaluación del problema

La nefropatía diabética es la principal causa de enfermedad renal terminal, que presenta un

subgrupo significativo de pacientes con declinación acelerada de la función renal, que implica la progresión rápida hacia falla renal y el ingreso temprano a diálisis. Actualmente, la estratificación del riesgo depende de marcadores convencionales como la creatinina sérica, cuya elevación es tardía respecto al daño histológico, y la albuminuria, cuya disponibilidad a menudo se ve limitada por la falta de reactivos o variabilidad pre-analítica y puede no ser significativo en pacientes con fenotipo no albuminúrico. Estas limitaciones generan una brecha en el conocimiento que restringe la oportunidad de optimizar el tratamiento nefroprotector y seguimiento antes que el daño sea irreversible. Ante este escenario, el INL se presenta como un parámetro de interés que refleja la carga inflamatoria sistémica, a partir de un examen rutinario y de costo bajo como hemograma. Esta investigación pretende evaluar la asociación del valor de INL y la velocidad de progresión (caída de la TFG) en nuestra población. Esta asociación permitiría permitir aportar evidencia científica local y adecuar el uso de recursos y el seguimiento estricto de los pacientes.

2.5. Justificación e importancia del problema

2.5.1. Justificación Legal

El trabajo se delimita dentro de los lineamientos de la Ley Universitaria N.º 30220, y cumple con el Reglamento General de la UNMSM (RR N.º 04138-2017), el Reglamento General de Estudios de Posgrado (RR N.º 04790-2018), y el Código de Ética de la Investigación (RR N.º 01992-R-17). De esta manera, se garantiza una investigación ética e integridad científica

2.5.2. Justificación teórico - científica

El estudio se justifica teórico-científicamente porque analiza la asociación entre inflamación sistémica y progresión renal en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y ERC estadio 3. El índice neutrófilo/linfocito es un biomarcador inflamatorio simple, accesible y de bajo costo. Mientras que la variación de la TFG permite evaluar la progresión de la función renal. Estudiar esta asociación en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza permitirá generar evidencia local, fortalecer el sustento científico sobre progresión renal diabética y aportar bases para futuras investigaciones.

2.5.3. Justificación Práctica

Desde una perspectiva práctica y económica, la asociación entre el INL y la progresión rápida de ERC sería ideal para una estrategia de alto impacto y costo-efectividad para el sistema

público de salud, especialmente en entornos con recursos limitados. Si bien se reconoce que el INL es un marcador de inflamación sistémica y no específico solo para daño renal, su utilidad práctica radica en su capacidad para reflejar el 'fenotipo inflamatorio' del paciente diabético, el cual está fuertemente asociado a la progresión acelerada de la enfermedad.

En un contexto hospitalario donde los marcadores tradicionales como la albuminuria pueden presentar limitaciones de insumos o variabilidad, el INL puede ser un marcador accesible sobre la actividad inflamatoria. Su valoración permite visibilizar la relación entre la respuesta inmune alterada y la velocidad de pérdida renal, para optimizar la estrategia de tratamiento, y ofrecer un seguimiento más estricto, de manera que pueda ayudar a retrasar el ingreso a terapia de reemplazo renal y reduzca la carga económica para el Estado al prevenir complicaciones avanzadas.

CAPITULO III: METODOLOGÍA

3.1. Tipo de Estudio

Este estudio es de tipo observacional analítico prospectivo, ya que busca evaluar la asociación entre el Índice Neutrófilo-Linfocito (INL) y la progresión rápida de la enfermedad renal crónica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, sin intervenir en la exposición ni en el desenlace.

3.2. Diseño de Investigación

Presenta diseño no experimental, observacional, analítico, longitudinal y prospectivo, de tipo cohorte en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica en estadio 3 serán para evaluar cómo la variable basal (INL) se asocia a la disminución de la tasa de filtración glomerular estimada inicial y final (a los 24 meses). Cabe resaltar que este análisis no busca validar un umbral de decisión clínica, sino determinar la asociación entre el marcador inflamatorio y el desenlace renal

3.3. Universo de pacientes que acuden a la Institución

El universo estará conformado por todos los pacientes adultos (≥ 18 años) con diagnóstico de DM2 y ERC en estadio 3 atendidos en los servicios de Nefrología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el período febrero 2026 – octubre 2028.

3.4. Población a estudiar

La población de estudio estará constituida por aquellos pacientes del universo que cumplan con los criterios de inclusión establecidos cuyas historias clínicas estén completas y disponibles en el sistema del hospital y que no presenten criterios de exclusión.

3.5. Muestra de Estudio o tamaño muestral

El cálculo del tamaño muestral se realizó utilizando la fórmula de comparación de dos proporciones para estudios de cohortes independientes con aproximación normal. Con un nivel de confianza del 95% ($Z = 1.96$) y una potencia estadística del 80% ($Z = 0.84$).

Se asumió una incidencia acumulada basal del 15% ($P_2=0.15$), cifra consistente con la historia

natural de la nefropatía diabética descrita por Krolewski et al., quienes identifican que aproximadamente un 15-20% de los pacientes presentan deterioro rápido de la función renal (29). Y en base a un metaanálisis de Burlacu A (2025) se calculó una incidencia del 30% ($P=0.30$). Valor que deriva de aplicar Riesgo Relativo (RR) aproximado de 2.0 sobre la tasa basal del estudio mencionado, el cual reportó un RR combinado de 1.96 para el deterioro de la función renal asociado a un INL elevado (30).

Bajo estos el cálculo determinó un requerimiento mínimo de 121 pacientes por grupo (242 en total); y, considerando una tasa de pérdidas en el seguimiento del 15% (por datos incompletos o abandono), el tamaño muestral total ajustado es de 285 pacientes.

3.6. Criterios de Inclusión y Exclusión

3.6.1. Criterios de inclusión

- Pacientes adultos ≥ 18 con diagnóstico de DM2 según criterios de la "ADA".
- Pacientes clínicamente estables captados exclusivamente en la consulta externa de nefrología.
- Diagnóstico de ERC en estadio 3 (TFGe por CKD EPI entre 30–59 mL/min/1.73m²) confirmado por al menos dos mediciones con intervalo ≥ 3 meses.
- Contar con un hemograma completo sin alteraciones secundarias a causas agudas para el cálculo del INL basal.
- Pacientes que firmen su consentimiento informado autorizando el uso de datos clínicos y laboratorio para la investigación.

3.6.2. Criterios de exclusión

- Pacientes con diagnóstico de ERC por causa no diabética
- Pacientes que ingresaron por emergencia del hospital Nacional Arzobispo Loayza
- Pacientes con mal control glicémico ($HbA1c \geq 8\%$), por el consenso 2022 de ADA y KDIGO.
- Pacientes con hipertensión arterial severa no controlada (presión arterial $\geq 160/100$ mmHg en 2 o más medidas separadas).
- Presencia de albuminuria en rango nefrótico ≥ 3000 mg/g o ≥ 3000 mg/24h
- Presencia de infección aguda en las últimas 2 semanas previas a la muestra de sangre.

- Diagnóstico de enfermedad autoinmune sistémica
- Uso de corticoides/inmunosupresores en los últimos 3 meses.
- Diagnóstico de enfermedades neoplásicas
- Enfermedades hematológicas
- Embarazo o lactancia.
- Historial de amputación mayor o evento cardiovascular agudo (IAM, ACV) en los últimos 6 meses.

3.6.3. Criterios de eliminación

- Pacientes que revoquen el consentimiento o deseen abandonar el estudio
- Pacientes que inicien corticoides o quimioterapia durante el año de seguimiento
- Pacientes en los que se detecte la falta de cumplimiento de criterios de inclusión del inicio del estudio (por error de reclutamiento)

3.7. Variable de Estudio

3.7.1. Variable independiente

- Índice Neutrófilo-Linfocito (INL)

3.7.2. Variable dependiente

- Progresión rápida de la Enfermedad Renal Crónica (ERC)

3.7.3. Covariables

- Edad
- Sexo
- Tiempo de evolución de la DM2
- Control glucémico
- Hipertensión arterial
- Obesidad
- Hemoglobina
- TFGe inicial
- Albuminuria basal
- Uso de bloqueadores de SRAA
- Uso de inhibidores de SGLT2

- TFGe (2 años)

3.8. Operacionalización de Variables

Variable	Definición operacional	Indicadores	Tipo y Escala de medición
VARIABLE INDEPENDIENTE			
Índice Neutrófilo-Linfocito	Valor cuantitativo derivado del hemograma, calculado como el cociente entre el recuento absoluto de neutrófilos y el recuento absoluto de linfocitos al inicio del periodo de seguimiento.	Resultado en número decimal	Cuantitativa, continua
VARIABLE DEPENDIENTE			
Progresión rápida ERC	Reducción ≥ 5 mL/min/1.73m ² /año en TFGe (CKD-EPI), calculada en periodo de 24 meses como pérdida absoluta de ≥ 10 mL/min/1.73m ²	- Sí - No (no progresan o fallecen durante el estudio)	Cualitativa, dicotómica
COVARIABLES			
Edad	Años cumplidos al ingreso al estudio	años	Cuantitativa, discreta
Sexo	Género del paciente	Masculino Femenino	Cualitativa. Nominal
Tiempo de DM2	Años transcurridos desde el diagnóstico inicial de diabetes	Años	Cuantitativa, discreta
Control glucémico	Porcentaje de hemoglobina glicosilada en sangre	Valor porcentual (%)	Cuantitativa, Continua
Hipertensión arterial	Antecedente de hipertensión arterial	Si No	Cualitativa, dicotómica
Obesidad	Definida mediante IMC > 30	Si No	Cualitativa, dicotómica
Hemoglobina	Valor de hemoglobina en g/dl obtenido en el hemograma	Valor continuo, decimal	Cuantitativa, continua

TFGe inicial	Valor de tasa de filtración glomerular estimada medida por CKD EPI al inicio del estudio	ml/min/1.73m ²	Cuantitativa, continua
Albuminuria basal	Presencia de albúmina en orina tomada en una muestra de orina, mediante la relación albúmina/creatinina en orina	Normal: <30mg/g moderada: 30 – 299mg/g severa: ≥300 – 2999 mg/g	Cualitativa, ordinal
Uso de bloqueadores de SRAA	Prescripción de IECA (Enalapril, etc.) o ARA-II (Losartán, etc.)	Si No	Cualitativa, dicotómica
Uso de inhibidores de SGLT2	Prescripción de Gliflozinas (Dapa/Empagliflozina)	Si No	Cualitativa, dicotómica
TFGe (2 años)	Valor de tasa de filtración glomerular estimada medida por CKD EPI a los 2 años (24 meses) de seguimiento del paciente	ml/min/1.73m ²	Cuantitativa, continua

3.9. Técnicas e instrumentos de recolección de datos

La técnica empleada será el análisis documental, porque la información se obtendrá de las historias clínicas y/o registros médicos de los pacientes. Como instrumento se utilizará una ficha de recolección de datos, elaborada de acuerdo con las variables e indicadores del estudio.

3.10. Procesamiento y Análisis de Datos

Los datos serán recolectados mediante un instrumento elaborado para el estudio, codificados e ingresados en una base de datos para su posterior revisión, depuración y control de calidad. Una vez validada la información, esta será procesada en un software estadístico.

El procesamiento y análisis de los datos se realizará utilizando el software estadístico IBM SPSS Statistics V26.0. Inicialmente, se realizará un análisis descriptivo evaluando la distribución de normalidad de las variables cuantitativas; reportándose medidas de tendencia central y dispersión (media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico) para las variables continuas, y frecuencias absolutas con porcentajes para las variables categóricas.

Para el análisis inferencial, el índice neutrófilo/linfocito (INL) basal se tratará en escala cuantitativa continua. Dado que el desenlace clínico (progresión rápida de enfermedad renal crónica: Sí/No) se evaluará a los 24 meses, la fuerza de la asociación longitudinal se determinará mediante modelos de regresión de Poisson con varianza robusta, adecuado para el análisis de la cohorte con desenlace binario.

Primero, se realizará un análisis univariado para calcular el Riesgo Relativo (RR) con intervalo de confianza al 95%, expresando el cambio en el riesgo del desenlace por cada incremento de una unidad absoluta en el valor del INL basal. Luego, se construirá un modelo de regresión de Poisson múltiple ingresando las covariables de ajuste (edad, sexo, tiempo de evolución de la DM2, control glucémico basal, grado de albuminuria basal y uso de inhibidores de SGLT2) para obtener el RR ajustado; lo que permitirá controlar el efecto confusor de las variables intervinientes y evaluar la independencia de la asociación del INL continuo. Adicionalmente, se realizará un análisis estratificado según los niveles de albuminuria y hemoglobina glicosilada para verificar la consistencia de la asociación dentro de estos subgrupos clínicos específicos.

Los pacientes que fallezcan o se pierdan durante los 24 meses de seguimiento serán detallados en el diagrama de flujo de la investigación. El análisis estadístico principal incluirá únicamente a los pacientes que completen el periodo de seguimiento con datos oportunos. Adicionalmente, se realizará un análisis secundario asumiendo el peor escenario clínico para las pérdidas de seguimiento, con el fin de verificar si la exclusión de estos pacientes modifica la fuerza de la asociación encontrada originalmente. Para todas las pruebas estadísticas se fijará un nivel de significancia de $p < 0.05$.

CAPÍTULO IV: ASPECTOS ADMINISTRATIVOS

4.1. Plan de Acciones

El plan empezó con la revisión bibliográfica del tema y con el diseño metodológico del mismo. Posteriormente se realizará el protocolo de investigación, el cual será presentado al comité de ética correspondiente para su revisión y aprobación. Una vez realizado lo anterior se realizará la recolección de los datos en la ficha realizada. Por último, se procederá al análisis de datos según lo mencionado con anterioridad y a la presentación de informe final según cronograma.

4.2. Asignación de Recursos

4.2.1. Recursos Humanos

Descripción	Unidades de medida	Cantidad	Costo unitario	Costo total
Recursos humanos – monetarios				
Estadístico	Unidad	1	S/. 600.00	S/. 600.00
Recolector de datos	Unidad	2	S/. 100.00	S/. 200.00
Recursos humanos – no monetarios				
Tesista	Unidad	1	S/. 00.00	S/ 00.00

4.2.2. Recursos Materiales

Descripción	Unidades de medida	Cantidad	Costo unitario	Costo total
Insumos materiales				
Papel Bond tamaño A4	Millar	02	S/. 40.00	S/. 40.00
Lapiceros	Unidad	15	S/. 1.00	S/. 150.00
Memoria externa (USB)	Unidad	01	S/. 30.00	S/. 30.00
Folder Manila	Unidad	25	S/. 1.00	S/. 250.00

Libreta de apuntes	Unidad	02	S/. 5.00	S/. 10.00
Sub Total				S/. 480.00

Servicios de terceros				
Impresiones	Unidad	1000	S/. 0.30	S/. 300.00
Internet	Horas	100	S/. 1.00	S/. 100.00
Llamadas	Cantidad de llamadas	50	S/. 1.00	S/. 50.00
Sub Total				S/. 450.00
Otros gastos				
Movilidad	Pasaje	20	S/. 2.50	S/. 50.00
Refrigerio	Ración	20	S/. 8.00	S/. 160.00
Sub Total				S/. 210.00

4.3. Presupuesto o Costo del Proyecto

Descripción	Costo total
Recursos humanos	S/. 800.00
Insumos materiales	S/. 480.00
Servicios de terceros	S/. 450.00
Otros gastos	S/. 210.00
Presupuesto total	S/. 1940.00

[illegible]

CAPÍTULO V: BIBLIOGRAFÍA

1. Hlial A, Ahmed H, Hasan H. Assessment and prediction of diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus by using an advanced biomarkers. *Nefrologia* [Internet]. 2025;45(6):101330. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2025.03.001>
2. Chee YJ, Zhang XD, Dalan R. Associations between neutrophil-lymphocyte ratio with all-cause mortality, major adverse vascular events and progression of diabetic kidney disease in type 2 diabetes mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025 Nov 24;16:1695139. doi: 10.3389/fendo.2025.1695139.
3. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. Carga de enfermedad en el nivel regional [Internet]. Lima: Ministerio de Salud; 2020 [citado el 06 de diciembre de 2025]. Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/portal/docs/tools/CargaEnfermedad/2020/LIMA.pdf>
4. Colombo M, Looker HC, Farran B, Hess S, Groop L, Palmer CN, et al. Serum kidney injury molecule 1 and β 2-microglobulin predict all-cause and cardiovascular mortality in diabetic kidney disease. *Kidney Int*. 2019;95(1):114-25.
5. Pugliese G, Penno G, Natali A, Barutta F, Di Paolo S, Reboldi G, et al. Diabetic kidney disease: new clinical and therapeutic issues. Joint position statement of the Italian Diabetes Society and the Italian Society of Nephrology on "The natural history of diabetic kidney disease and epidemiology of non-albuminuric phenotypes". *J Nephrol*. 2020;33(1):9-35.
6. Polichnowski AJ, Lan R, Geng H, Griffin KA, Venkatachalam MA, Bidani AK. Severe renal mass reduction impairs recovery and promotes fibrosis after AKI. *J Am Soc Nephrol*. 2014 Jul;25(7):1496-507. doi: 10.1681/ASN.2013040359. Epub 2014 Feb
7. Kim J, Bae S, Yun D, Park S, Kim YC, Kim DK, Oh KH, Joo KW, Kim YS, Han SS. Clinical outcomes of and risk factors for normoalbuminuric diabetic kidney disease. *J Diabetes Complications*. 2025 Oct;39(10):109154. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2025.109154. Epub 2025 Aug 22.
8. Buonacera A, Stancanelli B, Colaci M, Malatino L. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio: An Emerging Marker of the Phenotypes of Inflammation in Chronic Kidney Disease. *Int J Mol Sci*. 2022;23(7):3636.

9. Khandare SA, Chittawar S, Nahar N, Dubey TN, Qureshi Z. Study of Neutrophil-lymphocyte Ratio as Novel Marker for Diabetic Nephropathy in Type 2 Diabetes. *Indian J Endocrinol Metab.* 2017 May-Jun;21(3):387-392. doi: 10.4103/ijem.IJEM_476_16.
10. Leucuța, D.-C.; Fumeaux, P.A.; Almășan, O.; Popa, Ș.L.; Ismaiel, A. Inflammatory Markers as Predictors of Diabetic Nephropathy in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicina* 2025, 61, 216. <https://doi.org/10.3390/medicina61020216>
11. Gao JL, Shen J, Yang LP, Liu L, Zhao K, Pan XR, Li L, Xu JJ. Neutrophil-to-lymphocyte ratio associated with renal function in type 2 diabetic patients. *World J Clin Cases* 2024; 12(14): 2308-2315 DOI: 10.12998/wjcc.v12.i14.2308
12. Akase T, Kawamoto R, Ninomiya D, Kikuchi A, Kumagi T. Neutrophil-to-lymphocyte ratio is a predictor of renal dysfunction in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr* [Internet]. 2020;14(4):481–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.029>
13. Venegas Y, Samaniego W, Hurtado A. Índice neutrófilo/linfocito asociado a mortalidad en pacientes con enfermedad renal crónica estadio 5 que inician hemodiálisis. *Rev. colom. Nefrol.* 2025 ; 12(2): e885. <https://doi.org/10.22265/acnef.12.2.885>
14. Lujan Santos RM. Incremento del índice Neutrófilo Linfocito como predictor del deterioro de la función renal en pacientes con enfermedad renal crónica [Tesis de Titulación]. Trujillo: Universidad Privada Antenor Orrego; 2023.
15. Lin Y-C, Chang Y-H, Yang S-Y, Wu K-D, Chu T-S. Update of pathophysiology and management of diabetic kidney disease. *J Formos Med Assoc* [Internet]. 2018;117(8):662–75. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jfma.2018.02.007>
16. Morales J, Handelsman Y. Cardiovascular Outcomes in Patients With Diabetes and Kidney Disease: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2023 Jul 11;82(2):161-170. doi: 10.1016/j.jacc.2023.04.052.
17. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes—2025. *Diabetes Care* 1 January 2025; 48 (Supplement_1): S239–S251. <https://doi.org/10.2337/dc25-S011>
18. Inker LA, Astor BC, Fox CH, Isakova T, Lash JP, Peralta CA, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2014;63(5):713–35. Disponible en:

<http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.01.416>

19. Vázquez F. Fisiopatología de la enfermedad renal diabética. *Rev Soc Argent Diabetes* [Internet]. 2018;51(3):69. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.47196/diab.v51i3.10>
20. Jha, R.; Lopez-Trevino, S.; Kankanamalage, H.R.; Jha, J.C. Diabetes and Renal Complications: An Overview on Pathophysiology, Biomarkers and Therapeutic Interventions. *Biomedicines* 2024, 12, 1098. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12051098>
21. Eleftheriadis T, Pissas G, Golfinopoulos S, Efthymiadi M, Poulianiti C, Polyzou Konsta MA, Liakopoulos V, Stefanidis I. Routes of Albumin Overload Toxicity in Renal Tubular Epithelial Cells. *Int J Mol Sci.* 2023 Jun 1;24(11):9640. doi: 10.3390/ijms24119640.
22. Liu D, Wen Y, Tang TT, Lv LL, Tang RN, Liu H, Ma KL, Crowley SD, Liu BC. Megalin/Cubulin-Lysosome-mediated Albumin Reabsorption Is Involved in the Tubular Cell Activation of NLRP3 Inflammasome and Tubulointerstitial Inflammation. *J Biol Chem.* 2015 Jul 17;290(29):18018-18028. doi: 10.1074/jbc.M115.662064. Epub 2015 May 29.
23. C E Mogensen, C K Christensen, E Vittinghus; The Stages in Diabetic Renal Disease: With Emphasis on the Stage of Incipient Diabetic Nephropathy. *Diabetes* 1 June 1983; 32 (Supplement_2): 64–78. <https://doi.org/10.2337/diab.32.2.S64>
24. Peng QY, An Y, Jiang ZZ, Xu Y. The Role of Immune Cells in DKD: Mechanisms and Targeted Therapies. *J Inflamm Res.* 2024 Apr 6;17:2103-2118. doi: 10.2147/JIR.S457526.
25. Zhang R, Chen J, Xiong Y, Wang L, Huang X, Sun T, et al. Increased neutrophil count Is associated with the development of chronic kidney disease in patients with diabetes. *J Diabetes* [Internet]. 2022;14(7):442–54. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/1753-0407.13292>
26. Cohen G. Immune Dysfunction in Uremia 2020. *Toxins (Basel).* 2020 Jul 5;12(7):439. doi: 10.3390/toxins12070439. PMID: 32635646; PMCID: PMC7404977.
27. Zahorec R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. *Bratisl Lek Listy.* 2021;122(7):474-488. doi: 10.4149/BLL_2021_078.
28. Zhang J, Zhang R, Wang Y, Wu Y, Li H, Han Q, Guo R, Wang T, Wang J, Grung P, Liu F. Effects of neutrophil-lymphocyte ratio on renal function and histologic lesions in patients with diabetic nephropathy. *Nephrology (Carlton).* 2019 Nov;24(11):1115-

1121. doi: 10.1111/nep.13517. Epub 2019 Apr 29.
29. Krolewski AS. Progressive renal decline: the new paradigm of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2015 Jun;38(6):954-62. doi: 10.2337/dc15-0184.
30. Burlacu A, Namolovan CA, Brinza C, Covic A, Floria M, Voroneanu L, Covic A. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR)-Independent Prognostic Marker of Renal Function Decline in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2025 Sep 26;14(19):6822. doi: 10.3390/jcm14196822.

CAPÍTULO VI: ANEXOS

Anexo 1 Definición de Términos

1. Índice Neutrófilo/Linfocito (INL): Cociente obtenido al dividir el recuento absoluto de neutrófilos entre el recuento absoluto de linfocitos en el hemograma, utilizado como marcador de inflamación sistémica.
2. Progresión rápida de enfermedad renal crónica: Disminución de la tasa de filtración glomerular estimada ≥ 5 ml/min/1.73 m² en un año de seguimiento.
3. Enfermedad renal crónica: Alteración estructural o funcional del riñón de duración mayor a tres meses, con disminución de la TFG o marcadores de daño renal.
4. Diabetes mellitus tipo 2: Enfermedad metabólica caracterizada por hiperglicemia crónica debida a resistencia a la insulina y déficit relativo de su secreción.
5. Tasa de filtración glomerular estimada (TFGe): Medida indirecta de la función renal calculada a partir de la ecuación CKD-EPI 2021.
6. Albuminuria: Presencia de albúmina en orina, clasificada como normoalbuminuria, microalbuminuria o macroalbuminuria según los valores establecidos.
7. Hemoglobina glicosilada (HbA1c): Indicador del control glucémico que refleja el promedio de glicemias de los últimos 2 a 3 meses, expresado en porcentaje.
8. Obesidad: Condición proinflamatoria definida por un índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m², considerada un factor de riesgo para progresión de la enfermedad renal.
9. Hipertensión arterial: presión arterial sistémica elevada y persistente, con valores de presión sistólica ≥ 130 mmHg y/o una presión diastólica ≥ 80 mmHg.
10. Fármacos bloqueadores del SRAA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA-II), reducen la presión intraglomerular y la proteinuria; ejemplos: enalapril, captopril, losartán, valsartán.
11. Fármacos inhibidores de SGLT2: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 en el túbulo proximal, disminuyendo la reabsorción de glucosa y sodio; ejemplos: dapagliflozina, empagliflozina.

Anexo 2**Consentimiento informado**

Aquel paciente que participará en el estudio previamente deberá firmar el siguiente consentimiento informado

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

Universidad del Perú. Decana de América



**CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA UTILIZACIÓN DE USO DE DATOS
CLÍNICOS Y PARA CLÍNICOS**

Nombre del paciente:.....

Documento de identidad (tipo y número):.....N de historia clínica.....

Mediante el presente autorizo la revisión de mi historia clínica y la recolección de los datos necesarios para usarse en publicaciones con fines científicos. He sido informado que mi identidad no será revelada en público y que se velará por el anonimato. Entiendo que la publicación está destinada a médicos, aunque también pueden leerla personas que no sean médicos. Entiendo que la firma de este documento es voluntaria. Asimismo, tengo la opción de retirar mi consentimiento en cualquier momento antes de la publicación, pero una vez que la información se haya enviado para su publicación ya no podré revocar mi consentimiento.

Firma: Fecha:.....

Firma y sello del profesional.....

Anexo 3 Matriz de consistencia

Título	Problema	Objetivos	Hipótesis	Variables	Método de investigación
Asociación entre el índice neutrófilo/linfocito y la progresión rápida de enfermedad renal crónica en pacientes con diabetes mellitus atendidos en el hospital nacional Arzobispo Loayza durante el periodo febrero 2026- octubre 2028	Problema general ¿Existe asociación significativa entre el índice neutrófilo/linfocito y la progresión rápida de la enfermedad renal crónica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica en estadio 3 atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza, durante el periodo de febrero de 2026 a octubre de 2028? Problemas específicos ¿Cuáles son las características sociodemográficas de los pacientes diabéticos incluidos en el estudio en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza, durante el periodo de febrero de 2026 a octubre de 2028? ¿Cómo es variación de la tasa de filtración glomerular estimada entre la medición basal y a los 24 meses, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica en estadio 3 atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza, durante el periodo de febrero de 2026 a octubre de 2028? ¿Cuál es la asociación independiente entre el índice neutrófilo/linfocito basal continuo y la progresión rápida de la enfermedad renal crónica, controlando el efecto de las covariables clínicas concomitantes?	Objetivo General Determinar la asociación entre el índice neutrófilo/linfocito y la progresión rápida de la enfermedad renal crónica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica en estadio 3 atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza, durante el periodo de febrero de 2026 a octubre de 2028. Objetivos Específicos Describir las características sociodemográficas de los pacientes diabéticos incluidos en el estudio en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza, durante el periodo de febrero de 2026 a octubre de 2028. Describir la variación de la tasa de filtración glomerular estimada entre la medición basal y a los 24 meses, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica en estadio 3 atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza, durante el periodo de febrero de 2026 a octubre de 2028. Determinar la asociación independiente entre el índice neutrófilo/linfocito basal continuo y la progresión rápida de la enfermedad renal crónica, controlando el efecto de las covariables clínicas concomitantes	Hipótesis general Existe asociación significativa entre el índice neutrófilo/linfocito y la progresión rápida de la enfermedad renal crónica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con enfermedad renal crónica en estadio 3 atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza, durante el periodo de febrero de 2026 a octubre de 2028. Hipótesis específicas HE1: Existe una asociación longitudinal significativa entre los niveles continuos del índice neutrófilo/linfocito basal y la incidencia de progresión rápida de la enfermedad renal crónica a los 24 meses de seguimiento. HE2: La asociación entre el índice neutrófilo/linfocito basal continuo y la progresión rápida de la enfermedad renal crónica se mantiene estadísticamente significativa de manera independiente a las covariables clínicas concomitantes.	Independiente Índice Neutrófilo-Linfocito (INL) Dependiente Progresión rápida de la Enfermedad Renal Crónica (ERC) Covariables Edad Sexo Tiempo de evolución de la DM2 Control glucémico Hipertensión arterial Obesidad Hemoglobina TFGe inicial Albuminuria basal Uso de bloqueadores de SRAA Uso de inhibidores de SGLT2 TFGe (2años)	Tipo de investigación Básica Población: los pacientes adultos (≥ 18 años) con diagnóstico de DM2 y ERC en estadio 3 atendidos en los servicios de Nefrología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el período febrero 2026 – octubre 2028, que cumplan criterios de inclusión establecidos. Técnica Análisis documental Instrumento Ficha de recolección de datos

Anexo 4 Ficha de recolección de datos

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

*Estudio: Asociación entre el índice neutrófilo/linfocito y la progresión rápida de enfermedad renal crónica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica en estadio 3
Hospital Nacional Arzobispo Loayza, febrero 2026 – octubre 2028*

Indicaciones: Se registra una ficha por cada paciente. La información debe completarse con datos basales y finales de seguimiento, conforme a la operacionalización de variables del estudio.

I. DATOS DE IDENTIFICACIÓN

1	Código de ficha	_____
2	Fecha de recolección	___ / ___ / ____
4	N° historia clínica del paciente	_____
5	Fecha de ingreso al estudio	___ / ___ / ____

II. COVARIABLES SOCIOCLÍNICAS

6	Edad al ingreso (años)	_____
7	Sexo	() Masculino () Femenino
8	Tiempo de DM2 (años)	_____
9	Control glucémico: HbA1c (%)	_____
10	Hipertensión arterial	() Sí () No
11	Obesidad (IMC > 30)	() Sí () No
12	Hemoglobina (g/dL)	_____
13	TFGe inicial (CKD-EPI) en mL/min/1.73 m ²	_____
14	Albuminuria basal	() Normal <30 mg/g () Moderada 30–299 mg/g () Severa >300–2999 mg/g
15	Uso de bloqueadores del SRAA	() Sí () No
16	Uso de inhibidores de SGLT2	() Sí () No

III. VARIABLE INDEPENDIENTE: ÍNDICE NEUTRÓFILO/LINFOCITO

17	Fecha de hemograma basal	____ / ____ / ____
18	Neutrófilos absolutos	_____
19	Linfocitos absolutos	_____
20	Índice neutrófilo/linfocito (INL) basal	_____

V. SEGUIMIENTO FINAL Y VARIABLE DEPENDIENTE

21	Fecha de evaluación final	____ / ____ / ____
22	TFGe final a 2 años (CKD-EPI) en mL/min/1.73 m ²	_____
23	Variación absoluta de TFGe en 24 meses (inicial – final)	_____
25	Progresión rápida de ERC	() Sí () No
26	Criterio de progresión rápida	() ≥ 10 mL/min/1.73 m ² en 24 meses () No cumple

VI. OBSERVACIONES
